

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДЕЛАМ ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ И РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
ИМЕНИ А.М. НИКИФОРОВА»

**КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ
УЧАСТНИКАМ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ
АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ
ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ.
*35 ЛЕТ РАДИАЦИОННОЙ КАТАСТРОФЕ***

МОНОГРАФИЯ

Под редакцией члена-корреспондента РАН С.С. Алексанина

Санкт-Петербург
2021

УДК 539.1 + 612.014.682 + 613.6 + 614.876 + 615.849.12

ББК 53.6

Т 67

Авторы: Алексанин С.С. (введ.; гл. 1; 2; 3.6; закл.), Алхутова Н.А. (5.3), Астафьев О.М. (4.1), Белогурова Е.В. (3.7), Бычкова Н.В. (4.5), Власенко М.А. (4.2), Ворошилова Т.М. (4.3), Гудзь Ю.В. (1.1, 1.2), Давыдова Н.И. (гл. 4.5), Дрыгина Л.Б. (3.4; 3.5), Дударенко С.В. (3.7; закл.), Евдокимов В.И. (гл. 6, прил. 2), Зыбина Н.Н. (3.1; 4.4; 5.1; прил. 1), Калашникова А.А. (4.5), Калинина Н.М. (4.5; 5.2), Киреенков И.С. (3.2), Ковязина Н.А. (4.4; 5.3), Кобиашвили М.Г. (3.6), Кожевникова В.В. (3.1), Колобова Е.А. (4.2; 4.3), Королев А.А. (1.6), Левашкина И.М. (3.1; 3.6), Лобанова Ю.В. (1.1, 1.2), Ломова И.П. (3.1), Макарова Н.В. (4.1; 4.5), Мухина Н.А. (4.1), Неронова Е.Г. (гл. 2; 3.3), Нестеренко Н.В. (1.3), Павлыш Е.Ф. (3.2), Рогалев К.К. (1.1), Родионов Г.Г. (3.6; 4.2; 4.3), Рыбников В.Ю. (введ., гл. 1; 1.5, закл.), Рудакова С.М. (1.6), Саблин О.А. (3.6), Саблина А.О. (гл. 2; 3.6), Савельева М.В. (1.1-1.5), Санников М.В. (4.1), Сарьян Э.С. (3.7; 4.2), Светкина Е.В. (4.2; 4.3), Серебрякова С.В. (3.1), Соболевская Ю.А. (1.6), Сокуренок Г.Ю. (1.1, 1.2), Старцева О.Н. (3.1), Тихомирова О.В. (3.1; 4.4; 5.1), Ушал И.Э. (3.6; 4.2; 4.3), Филиппова Ю.В. (4.3), Фролова М.Ю. (3.4; 4.4), Хирманов В.Н. (3.2-3.5), Шантырь И.И. (3.6; 4.2; 4.3; прил. 1), Шевченко Т.И. (4.1), Яковлева М.В. (4.2).

Рецензенты: академик РАН, доктор медицинских наук профессор И.Б. Ушаков;
доктор медицинских наук профессор В.И. Легеза.

Комплексная медицинская помощь участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 35 лет радиационной катастрофе: монография / под ред. чл.-кор. РАН С.С. Алексанина. – СПб. : ИПЦ «Измайловский», 2021. – 321 с.

Монография обобщает результаты исследований клиницистов и ученых ФГБУ ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова МЧС России за 2016 – 2020 гг. по проблемам комплексной оценки медико-социальных последствий крупномасштабной аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде; изучения состояния здоровья по данным оценки заболеваемости, инвалидизации и смертности; углубленного клинико-лабораторного обследования с помощью инновационных медицинских технологий у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Особое внимание уделено опыту оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в стационарных условиях указанной категории лиц; факторам риска и патогенетическим механизмам формирования соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде, метаболическому синдрому, клинической лабораторной диагностике, оценке психологического статуса и анализу развития научных исследований по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам аварии на Чернобыльской АЭС.

Научное издание является продолжением предыдущих изданий (2002, 2008, 2011, 2016 гг.) клиницистов и ученых ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России по проблемам комплексной оценки состояния здоровья, патогенетическим механизмам формирования соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде.

Монография предназначена для врачей-специалистов различных специальностей, участвующих в оказании специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи гражданам, пострадавшим в радиационных авариях. Она также может быть использована в системе дополнительного профессионального образования: повышение квалификации, профессиональная переподготовка, высшее образование (аспирантура, ординатура).

© Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение (Алексанин С.С., Рыбников В.Ю.).....	9
Глава 1. Медико-социальные последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде	12
1.1. Специализированная медицинская помощь пострадавшим в аварии на ЧАЭС: особенности организации, виды и объемы, ведущие классы заболеваний (Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В., Рогалев К.К., Лобанова Ю.В., Сокуренок Г.Ю., Савельева М.В.).....	12
1.2. Высокотехнологичная медицинская помощь пострадавшим в аварии на ЧАЭС: особенности, профили, виды и объемы (Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В., Лобанова Ю.В., Сокуренок Г.Ю., Савельева М.В.).....	21
1.3. Анализ смертности ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (Рыбников В.Ю., Савельева М.В., Нестеренко Н.В.).....	27
1.4. Инвалидизация ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (Рыбников В.Ю., Савельева М.В.).....	35
1.5. Психологический статус ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (Рыбников В.Ю., Савельева М.В.).....	36
1.6. Медицинская реабилитация пострадавших в аварии на Чернобыльской АЭС в условиях стационара (Королев А.А., Соболевская Ю.А., Рудакова С.М.)	44
1.7. Резюме по главе.....	60
Глава 2. Оценка биологической дозы облучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС цитогенетическими методами в отдаленном периоде после участия в ликвидационных работах (Неронова Е.Г., Саблина А.О., Алексанин С.С.).....	63
Глава 3. Соматическая патология и ее патогенетические механизмы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде.....	70
3.1. Цереброваскулярные заболевания у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патогенетические механизмы. Диагностика и лечение (Тихомирова О.В., Кожевникова В.В., Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Ломова И.П., Зыбина Н.Н., Старцева О.Н.)..	70

3.2.	Клинические особенности и генетические маркеры патологии сердца и сосудов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (<i>Хирманов В.Н., Павлыш Е.Ф., Киреенков И.С.</i>).....	88
3.3.	Оценка генетических полиморфизмов, связанных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушениями гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с кардиологической патологией (<i>Неронова Е.Г., Хирманов В.Н.</i>).....	96
3.4.	Активация механизмов кальцификации сосудов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (<i>Хирманов В.Н., Дрыгина Л.Б., Фролова М.Ю.</i>).....	105
3.5.	Гипогонадизм и сердечно-сосудистая система (<i>Хирманов В.Н., Дрыгина Л.Б.</i>).....	111
3.6.	Болезни органов пищеварения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: пренеопластические изменения слизистой оболочки желудка (<i>Саблин О.А., Саблина А.О., Алексанин С.С., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Ушал И.Э., Левашкина И.М., Кобиашвили М.Г.</i>).....	119
3.7.	Состояние углеводного обмена и сахарный диабет у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (<i>Дударенко С.В., Белогурова Е.В., Сарьян Э.С.</i>).....	132
3.8.	Резюме по главе.....	145
Глава 4.	Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде	148
4.1.	Клинико-эпидемиологическая характеристика метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (<i>Астафьев О.М., Санников М.В., Макарова Н.В., Мухина Н.А., Шевченко Т.И.</i>).....	148
4.2.	Оксидативный стресс и метаболический синдром (<i>Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Ушал И.Э., Колобова Е.А., Светкина Е.В., Яковлева М.В., Власенко М.А., Сарьян Э.С.</i>).....	154
4.3.	Микробиота кишечника, бактериальный метаболизм и метаболический синдром (<i>Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Ушал И.Э., Колобова Е.А., Светкина Е.В., Ворошилова Т.М., Филиппова Ю.В.</i>).....	163
4.4.	Маркеры десинхроноза и их роль в формировании метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (<i>Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Фролова М.Ю., Ковязина Н.А.</i>)	178
4.5.	Оценка популяций Т- и В-регуляторных клеток и их роль в формировании и поддержании метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (<i>Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Бычкова Н.В., Калашникова А.А., Макарова Н.В.</i>).....	191

4.6.	Резюме по главе.....	201
Глава 5.	Клиническая лабораторная диагностика в программах обследования и лечения ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией.....	206
5.1.	Клиническая лабораторная диагностика в программах обследования и лечения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с соматической патологией (<i>Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В.</i>).....	206
5.2.	Иммуновоспалительный синдром и вторичная иммунная недостаточность (<i>Калинина Н.М.</i>).....	222
5.3.	Гормональные маркеры преждевременного старения и метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (<i>Ковязина Н.А., Алхутова Н.А.</i>).....	251
Глава 6.	Развитие научных исследований по медико-биологическим и психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 2016 – 2020 гг. (<i>Евдокимов В.И.</i>).....	266
	Заключение. (<i>Алексанин С.С., Дударенко С.В., Рыбников В.Ю.</i>).....	281
	Приложение 1. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики метаболического синдрома с использованием новых медицинских технологий у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС	293
	Приложение 2. Библиографический список отечественных научных статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проиндексированных в Российском индексе научного цитирования (2016 – 2020 гг.) (<i>Евдокимов В.И.</i>).....	295

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ААГ – атрофический антральный гастрит
АД – артериальное давление
АИП – аутоиммунный панкреатит
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АО – абдоминальное ожирение
АС – атеросклероз
АСБ – атеросклеротическая бляшка
АФА – антифосфолипидные антитела
АФГ – атрофический фундальный гастрит
АФК – активные формы кислорода
АФС – антифосфолипидный синдром
БВ – биологический возраст
БОП – болезни органов пищеварения
БСК – болезни системы кровообращения
БЦА – брахиоцефальная артерия
БЭК – болезни эндокринной системы
ВЖТ – висцеральная жировая ткань
ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь
ВЦЭРМ – Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России
ВЭП – велоэргометрическая проба
ГБ – гипертоническая болезнь
ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
ГПС – глобальный продольный стрейн
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭАС – дигидроэпиандростерон сульфат
ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
Е₂ – эстрадиол
ЖК – желчные кислоты
ЖТ – жировая ткань
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ионизирующее излучение
ИК – индекс кальцификации
ИМ – инфаркт миокарда
ИмК – иммунные комплексы
ИМТ – индекс массы тела
ИП – импульсная последовательность

- ИПМР – индивидуальная программа медицинской реабилитации
ИПС – индекс преждевременного старения
ИС – индекс стимуляции
ИСА – индекс свободных андрогенов
КГ – контрольная группа
КЖ – качество жизни
КИМ – комплекс интима–медиа
КН – когнитивные нарушения
КФА – коэффициент фракционной анизотропности
КФРА – комплекс факторов радиационной аварии
ЛГ – лечебная гимнастика
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛЖ – левый желудочек
ЛПА – ликвидаторы последствий аварии
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛФК – лечебная физкультура
МДП – мультидисциплинарная бригада
Ме – медиана
МЖК – моноеновые жирные кислоты
МИЭФ – Международный индекс эректильной дисфункции
МКФ – Международная классификация функционирования
МНПК – мононуклеары периферической крови
МП – магнитное поле
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НРЭР – Национальный радиационно-эпидемиологический регистр
НСОЖ – нормальное состояние слизистой оболочки желудка
НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты
ОГ – основная группа
ОТ – общий тестостерон
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПРМ – показатель реабилитационной маршрутизации
ПРЦ-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени
ПС – паракринные сообщества
РСТ – рыхлая соединительная ткань
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты

- СЖО – смысложизненные ориентации
СМП – специализированная медицинская помощь
СОЖ – слизистая оболочка желудка
СРБвч – С-реактивный белок высокочувствительный
СРО – свободно-радикальное окисление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СТ – свободный тестостерон
Т – тестостерон
Т₃ – трийодтиронин
ТГ – триглицериды
ТМАО – триметил-N-оксид
ФНО-α – фактор некроза опухоли - альфа
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦВР – цереброваскулярная реактивность
ЦНС – центральная нервная система
ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭД – эректильная дисфункция
ЭПТС – эндопротезирование тазобедренного сустава
ЭС – эндоплазматическая сеть
ЭЭГ – электроэнцефалография
6-COMT – 6-сульфатоксимелатонин
25-OH-D₃ – 25-гидрокси-витамин D₃
IFN-γ – интерферон-гамма
Ig – иммуноглобулины
IL – интерлейкин
РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
TGF-β – трансформирующий фактор роста - бетта
TNF-α – фактор некроза опухоли - альфа

ВВЕДЕНИЕ

В этом году исполнилось 35 лет после крупномасштабной радиационной аварии на Чернобыльской АЭС. Большое число граждан бывшего СССР, а сейчас – Российской Федерации и Республики Беларусь пострадали в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), что на многие годы определило высокую значимость мероприятий по преодолению ее медицинских, социальных, экологических, психологических последствий.

По данным Пенсионного фонда России на 01.01.2020, количество пострадавших в аварии на ЧАЭС в Российской Федерации составляло 1 652 011 человек, из них основная часть – граждане, проживающие (проживавшие, эвакуированные) на радиоактивно загрязненных территориях Брянской, Калужской, Смоленской, Орловской и Тульской областей и участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, которые непосредственно участвовали в ликвидации последствий радиационной катастрофы. Это, прежде всего, военнослужащие и сотрудники МВД России, гражданский персонал из числа инженерно-технических и рабочих специальностей, командированные в зону радиационной катастрофы.

Законодательством Российской Федерации им определен особый статус и закреплена необходимость мониторинга состояния здоровья и медицинского обеспечения, а также меры социальной помощи.

Большой вклад в сохранение здоровья граждан Российской Федерации и Республики Беларусь, пострадавших в крупномасштабной радиационной аварии на ЧАЭС, внесла деятельность Союзного государства Россия – Беларусь по оказанию адресной специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в виде программ и мероприятий Союзного государства. Наш многолетний опыт подтверждает необходимость оказания адресной специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС, что делает ее доступной для ЛПА на ЧАЭС.

В связи с этим Парламент Союзного государства Россия – Беларусь, созданный 08.12.1999, его Постоянный комитет определили одной из приоритетных задач своей деятельности мероприятия по оказанию доступной и адресной специализированной медицинской помощи пострадавшим в радиационной аварии на ЧАЭС. Оказание комплексной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС многие годы осуществлялось в рамках федеральных целевых программ и программ Союзного государства, а с 2016 года – в рамках отдельных мероприятий Союзного государства, которые реализуются ежегодно.

В реализации мероприятий Союзного государства принимают участие: от Российской Федерации – ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург) и Медицинский научный радиологический центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск), от Республики Беларусь – Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель), имеющие многолетний опыт оказания специализированной медицинской помощи, диагностики, лечения, реабилитации и экспертизы состояния здоровья пострадавших в аварии на Чернобыльской АЭС.

ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (далее по тексту – ВЦЭРМ) в 2021 году исполняется 30 лет со дня основания и 10 лет со дня ввода в эксплуатацию многопрофильной клиники № 2 (высокотехнологичных видов медицинской помощи). История его создания следующая.

12 сентября 1991 года в Санкт-Петербурге на базе научных и клинических подразделений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова был создан Всероссийский центр экологической медицины, основной задачей которого было оказание медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС. В 1997 году он вошел в структуру МЧС России как Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины (ВЦЭРМ), в 2006 году ВЦЭРМ было присвоено имя Алексея Михайловича Никифорова (члена-корреспондента РАМН, основателя и первого директора центра, 08.04.1956 – 11.05.2006).

ВЦЭРМ имеет большой опыт диагностики, лечения, реабилитации и экспертизы состояния здоровья ЛПА на ЧАЭС, а также других категорий граждан РФ, пострадавших в аварии на ЧАЭС.

С 1991 по 2020 год на базе ВЦЭРМ прошли диагностическое обследование, лечение, экспертизу (установление причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан с воздействием радиационного фактора) и медицинскую реабилитацию более 30 000 человек из числа пострадавших в аварии на ЧАЭС.

В результате выполнения научно-исследовательских, научно-практических работ клиницистами и учеными ВЦЭРМ разработаны и внедрены в практику новые медицинские технологии (методики, протоколы, стандарты и др.) оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС. Результаты этой многолетней работы представлены в монографиях и методических рекомендациях.

Накопленный ВЦЭРМ опыт реализации мероприятий по минимизации медицинских последствий аварии на ЧАЭС и оказанию специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС позволил выявить патогенетические особенности формирования у них соматической патологии, провести комплексную оценку состояния здоровья. Клинико-диагностические возможности ВЦЭРМ и научно-практический интерес ученых и клиницистов ВЦЭРМ позволили провести целый ряд уникальных научных исследований по комплексной оценке состояния здоровья и функциональных систем организма с помощью передовых медицинских и клинико-лабораторных технологий.

Результаты работы коллектива ученых и клиницистов ВЦЭРМ за последние 5 лет отражены в настоящей монографии.

Новые научные данные расширили диапазон знаний об отдаленных последствиях крупномасштабной радиационной аварии. Однако вопросы преодоления медико-социальных последствий аварии на ЧАЭС продолжают оставаться актуальными. Многогранность задач, прежде всего по сохранению здоровья пострадавших, требует знаний патогенеза формирования соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде. Именно это должно быть основой оказания адресной специализированной медицинской помощи, а также разработки новых технологий диагностики, лечения и реабилитации ЛПА на ЧАЭС.

В связи с этим коллектив авторов представил в монографии организационно-методические особенности оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в рамках Союзного государства, результаты оценки структуры и динамики заболеваемости (по данным стационарного этапа оказания СМП и ВМП) и смертности ЛПА на ЧАЭС и граждан, пострадавших в аварии на ЧАЭС, сведения об их психологическом статусе в отдаленном периоде, а также теоретические и практические основы медицинской реабилитации в условиях стационара.

Кроме того, в монографии приведены новые данные об оценке биологической дозы облучения у ЛПА на ЧАЭС цитогенетическими методами, особенности клинического течения и патогенетические механизмы формирования соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде, результаты и возможности современных методов клинической лабораторной диагностики в оценке состояния здоровья ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде, а также данные о развитии научных исследований по медико-биологическим и психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на ЧАЭС за 2016 – 2020 гг.

Результаты клинических и эпидемиологических исследований, обобщения многолетнего опыта медицинского сопровождения ЛПА на ЧАЭС позволили авторам сформировать новые представления о патофизиологических механизмах формирования соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде и определить их как **«постчернобыльский метаболический синдром»**.

Эти важные проблемы отражены в монографии, при подготовке которой авторский коллектив опирался, прежде всего, на колоссальный опыт, огромный клинический и научный материал. Она предназначена для врачей (организаторов здравоохранения, эпидемиологов, специалистов по радиационной гигиене и радиологов, врачей клинических специальностей), участвующих в оказании специализированной медицинской помощи пострадавшим в радиационных авариях.

Монография может быть использована в системе высшего (ординатура, аспирантура, докторантура) и дополнительного профессионального образования врачей различных специальностей.

ГЛАВА 1.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

В настоящей главе монографии приведены медико-статистические данные о видах, объемах и структуре специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи за 2016 – 2020 гг., а также ведущих классах заболеваний как причинах оказания медицинской помощи пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде в рамках мероприятий Союзного государства Россия – Беларусь «Оказание комплексной медицинской помощи пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС» на базе ФГБУ ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова МЧС России. Отдельные подразделы главы отражают особенности психологического статуса и медицинской реабилитации в стационарных условиях ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде.

Указанные данные получены на основе результатов обследования и лечения, анализа медицинских карт и медико-статистических отчетов, включавших сведения о результатах оказания специализированной медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях пострадавшим в аварии на ЧАЭС на базе многопрофильных клиник № 1 и № 2, поликлиники ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Эти данные получены нами совместно с сотрудниками ФГБУ ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова МЧС России, они частично были представлены в ранее опубликованных работах [Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К. и др., 2019; Отчет шифр «Скрининг» и др.]. Однако в настоящей главе медико-статистические данные о специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС за 2020 год уточнены и представлены в итоговом (фактическом) количестве.

1.1. СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПОСТРАДАВШИМ В АВАРИИ НА ЧАЭС: ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ, ВИДЫ И ОБЪЕМЫ, ВЕДУЩИЕ КЛАССЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Оказание специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС осуществлялось в рамках программ, а с 2016 года – в рамках отдельных мероприятий Союзного государства, формирование бюджета которых имеет специфику, что определяет ее организационно-методические особенности планирования и реализации. Накопленный ВЦЭРМ опыт организации оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС позволил выявить особенности организации и оказания специализированной медицинской помощи (СМП) пострадавшим в аварии на ЧАЭС в рамках мероприятий Союзного государства. В кратком виде эти особенности приведены на рис. 1.1.

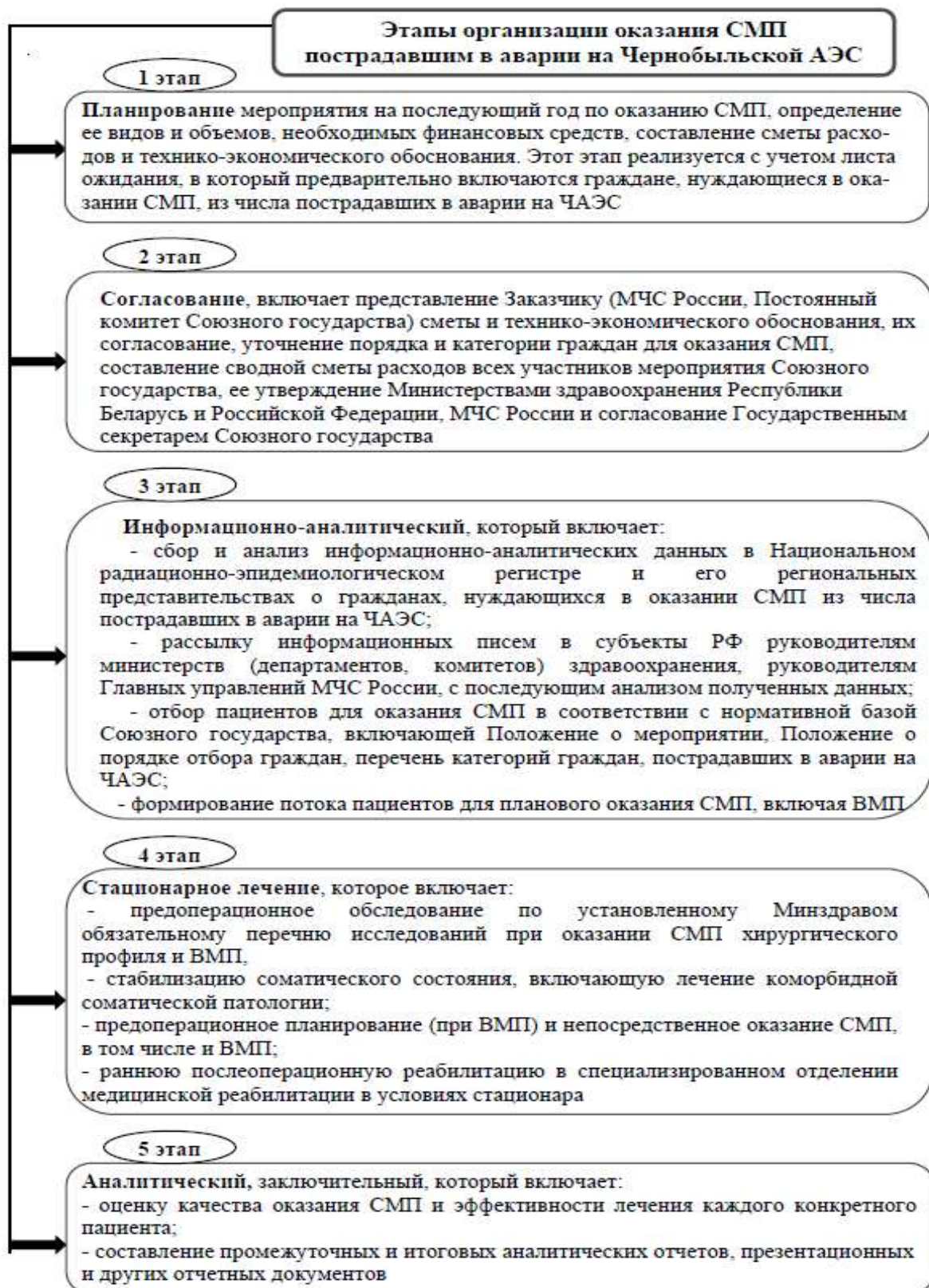


Рис. 1.1. Этапы и мероприятия организации оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в рамках бюджета Союзного государства.

Как видно из рис. 1.1, особенности организации и оказания СМП пострадавшим в аварии на ЧАЭС в рамках бюджета Союзного государства включают 5 основных

этапов: планирование, согласование, информационно-аналитический, стационарный и аналитический, которые включают конкретные мероприятия.

Необходимо отметить, что состояние здоровья участников ЛПА на ЧАЭС и граждан, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях, характеризуется наличием у каждого человека из указанных категорий 12,5 различных заболеваний. При этом 3 – 4 из них являются основными и требуют систематического лечения [Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К. и др., 2018].

Наличие клинической полиморбидности определяет необходимость стабилизации соматического состояния и лечения терапевтической патологии перед и после выполнения сложных оперативных вмешательств, в том числе при оказании высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) [30 лет после Чернобыля, 2016].

Виды и объемы СМП, оказанной пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС, на базе клиник ВЦЭРМ в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях, представлены в табл. 1.1 (рис. 1.2, см. стр. 31).

Таблица 1.1

Виды и объемы специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях на базе ВЦЭРМ за 2016 – 2020 гг., чел.

Виды СМП	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год	ИТОГО: 2016 – 2020
Амбулаторно-поликлиническая, АП	810	-	-	-	-	810
Дневной стационар, ДС	60	219	250	172	170	871
СМП (терапевтический, хирургический профиль, стационар)	727	487	664	529	472	2879
Высокотехнологичная медицинская помощь, ВМП	169	81	142	140	170	702
Медицинская реабилитация (стационар), МР	184	84	103	81	60	512
Итого: (СМП, ВМП, МР)	1080	652	909	750	702	4093
Всего: (АП, ДС, СМП, ВМП, МР)	1950	871	1159	922	872	5774

Как видно из приведенных данных, за 2016 – 2020 годы специализированная медицинская помощь в амбулаторно-поликлинических условиях, а также дневном и круглосуточном стационарах на базе клиник ВЦЭРМ оказана 5774 пострадавшим в аварии на ЧАЭС, что составляет всего 0,5 % от их общего числа. Однако очевидно, что основные объемы СМП указанной категории граждан оказываются по месту проживания в регионах, а на базе ВЦЭРМ – только в сложных случаях, требующих специального медицинского оборудования и высококвалифицированного персонала.

Проанализированы объемы оказания СМП, в том числе ВМП и медицинской реабилитации, у 4093 пострадавших в аварии на ЧАЭС, прошедших стационарное лечение в многопрофильных клиниках № 1 и № 2 ВЦЭРМ по Программе и Мероприятиям Союзного государства в 2016 – 2020 гг. Основная часть пролеченных

в условиях круглосуточного стационара поступила планово – 95 %, возраст – 60 лет и более, мужчины – 90 %.

Объемы оказанной специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи и медицинской реабилитации в круглосуточном стационаре ВЦЭРМ по основным классам заболеваний по МКБ-10 с 2016 по 2020 годы представлены в табл. 1.2 (рис. 1.3, см. стр. 31).

На протяжении 5-летнего периода основной причиной госпитализации в многопрофильные клиники ВЦЭРМ пострадавших в аварии на ЧАЭС являлись болезни системы кровообращения. Их удельный вес в данной когорте пациентов составил 44,6 %. Доминирующими среди болезней системы кровообращения являются: ишемическая болезнь сердца (14,6 %), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (11,2 %), и цереброваскулярная болезнь (11,2 %) (табл. 1.2 – 1.3).

На 2-м месте (13,3 %) причиной госпитализации оказались заболевания органов пищеварения, среди которых доминировали болезни пищевода, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (см. табл. 1.3). На 3-м месте (13,3 %) причиной госпитализации пострадавших в аварии на ЧАЭС стали болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, среди которых доминировали артро- и дорсопатии (табл. 1.3.). Заболевания эндокринной системы явились причиной госпитализации в 8 %, болезни органов дыхания – в 7,8 %, новообразования – в 3,2 %, болезни глаза и его придаточного аппарата – в 4,5 %, болезни нервной системы – в 2,9 %.

Сравнение этих данных с материалами Национального радиационно-эпидемиологического регистра о заболеваемости лиц по основным классам болезней приведено в табл. 2.4 [Здравоохранение, 2019].

В табл. 1.4. представлены данные ВЦЭРМ за 2016 – 2020 годы и Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) за 2018 год по основным классам заболеваний у пострадавших в аварии на Чернобыльской АЭС. Среди основных классов болезней по МКБ-10 у пострадавших в аварии на ЧАЭС преобладают болезни системы кровообращения – 44,6 % по данным ВЦЭРМ и 27 % по данным НРЭР; болезни нервной системы, глаза и его придаточного аппарата – 14 % по данным НРЭР и 7,4 % по данным ВЦЭРМ; болезни органов пищеварения – 13,3 % по данным ВЦЭРМ и 12,5 % по данным НРЭР.

Оценка согласованности данных ВЦЭРМ и НРЭР (см. табл. 1.4.) с помощью ранговой корреляции Спирмена показала тождественность двух рядов данных в обеих выборках ($p < 0,05$).

Таблица 1.2

Основные классы заболеваний и объемы специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара пострадавшим в аварии на ЧАЭС за 2016 – 2020 гг.

Класс	Название класса (код)	Год, п					Итого n (%)
		2016	2017	2018	2019	2020	
II	Новообразования (C00 – D48), в том числе:	27	27	27	26	24	131 (3,2)
	злокачественные новообразования (C00 – C97)	24	12	18	14	11	79 (1,9)
	Доброкачественные новообразования (D10 – D36)	3	15	9	12	13	52 (1,3)
III	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50 – D89)	2	3	7	4	3	19 (0,4)
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00 – E89):	76	63	73	69	48	329 (8)
	из них сахарный диабет (E10 – E14)	72	57	67	67	48	311 (7,6)
VI	Болезни нервной системы (G00 – G98)	22	20	20	9	49	120 (2,9)
VII	Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00 – H59)	20	10	38	41	78	187 (4,5)
IX	Болезни системы кровообращения (I00 – I99), в том числе:	538	289	450	323	227	1827 (44,6)
	болезни, характеризующиеся повы- шенным кровяным давлением (I10 – I13)	86	60	140	82	92	460 (11,2)
	ишемические болезни сердца (I20 – I25)	192	127	116	105	60	600 (14,6)
	другие болезни сердца (I30 – I51)	34	21	26	22	11	114 (2,8)
	цереброваскулярные болезни (I60 – I69)	170	51	125	81	32	459 (11,2)
	атеросклероз артерий конечностей, тромбангиит облитерирующий (I70 – I79)	50	26	39	27	23	165 (4)
	болезни вен, лимфатических сосу- дов и лимфатических узлов (I80 – I89)	6	4	4	6	9	29 (0,7)
X	Болезни органов дыхания (J00 – J98)	76	56	61	58	51	302 (7,8)
XI	Болезни органов пищеварения (K00 – K92)	156	108	108	91	84	547 (13,3)
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00 – M99)	133	67	102	117	121	540 (13,2)
XIV	Болезни мочеполовой системы (N00 – N99)	11	3	12	10	16	52 (1,2)
XVII	Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромо- сомные нарушения (Q00 – Q99)	2	0	2	0	1	5 (0,1)
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00 – T98)	7	3	9	2	0	21 (0,5)
XXI	Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в медицинские организации (Z00 – Z99)	10	3	0	0	0	13 (0,3)
	Всего	1080	652	909	750	702	4093 (100)

Таблица 1.3

Структура трех основных классов болезней у пострадавших в аварии на ЧАЭС
при оказании специализированной медицинской помощи
в условиях круглосуточного стационара за 2016 – 2020 гг.

Наименование классов болезней	Код по МКБ-10	Пролечено пациентов (абс. число)						
		2016	2017	2018	2019	2020	ИТОГО	%
Болезни системы кровообращения:	I00 – I99	538	289	450	323	227	1827	100,0
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	I10 – I13	86	60	140	82	92	460	25,2
ишемические болезни сердца	I20 – I25	192	127	116	105	60	600	32,8
другие болезни сердца	I30 – I51	34	21	26	22	11	114	6,2
цереброваскулярные болезни	I60 – I69	170	51	125	81	32	459	25,2
атеросклероз артерий конечностей	I70 – I79	50	26	39	27	23	165	9
болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов	I80 – I89	6	4	4	6	9	29	1,6
Болезни органов пищеварения:	K00 – K92	156	108	108	91	84	547	100,0
болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	K20 – K31	65	16	16	4	0	101	18,6
грыжи	K40 – K46	2	10	4	4	5	25	4,6
неинфекционный энтерит и колит	K50 – K52	0	2	1	1	0	4	0,7
другие болезни кишечника	K55 – K63	2	2	1	3	4	12	2,2
болезни брюшины	K65 – K67	0	1	0	0	1	1	0,2
болезни печени	K70 – K77	68	53	1	0	1	123	22,5
болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы	K80 – K87	19	24	85	79	73	280	51,2
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани:	M00 – M99	133	67	102	117	121	540	100,0
артропатии	M00 – M25	69	35	59	69	78	310	57,4
системные поражения соединительной ткани	M30 – M36	0	1	0	0	0	1	0,2
дорсопатии	M40 – M54	47	26	37	44	41	195	36,1
остеопатии и хондропатии	M80 – M94	17	5	6	4	2	34	6,3

Основные классы заболеваний у пострадавших в аварии на ЧАЭС
за 2016 – 2020 гг.

Класс	Название класса (код)	ВЦЭРМ (2016 – 2020 гг.)	Данные НРЭР (2018 г.)
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
II	Новообразования (C00 – D48)	131 (3,2)	29 100 (3,2)
III	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50 – D89)	19 (0,4)	3900 (0,4)
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00 – E89)	329 (8)	66 600 (7,6)
VI	Болезни нервной системы (G00 – G98)	307 (7,4)	126 000 (14,0)
V	Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00 – H59)		
IX	Болезни системы кровообращения (I00 – I99)	1 827 (44,6)	242 300 (27,0)
X	Болезни органов дыхания (J00 – J98)	302 (7,8)	103 400 (11,6)
XI	Болезни органов пищеварения (K00 – K92)	547 (13,3)	110 400 (12,5)
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00 – M99)	540 (13,2)	111 300 (13,5)
XIV	Болезни мочеполовой системы (N00 – N99)	52 (1,2)	61 300 (7,8)
XVII	Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00 – Q99)	5 (0,1)	2 600 (0,5)
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00 – T98)	21 (0,5)	17 400 (1,9)
XXI	Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в медицинские организации (Z00 – Z99)	13 (0,3)	-
Всего:		4 093 (100,0)	895 800 (100,0)

Необходимо отметить, что СМП терапевтического профиля пострадавшим в аварии на ЧАЭС в стационарных условиях оказывалась при соматической патологии, включая, прежде всего, заболевания сердечно-сосудистого, неврологического, пульмонологического, гастроэнтерологического и эндокринологического профиля. Особое внимание при этом уделялось диагностике и фармакологической коррекции коморбидной патологии (рис. 1.4, см. стр. 32).

СМП хирургического профиля, не относящуюся к ВМП, оказывали в условиях круглосуточного стационара с использованием передовых медицинских технологий, особое внимание уделяя индивидуальному подбору анестезиологического пособия с учетом коморбидной терапевтической патологии, применению миниинвазивных эндоскопических хирургических вмешательств и профилактике послеоперационных осложнений.

Высокотехнологичная медицинская помощь оказалась востребованной по таким профилям, как сердечно-сосудистая хирургия, травматология и ортопедия, офтальмология.

В табл. 1.5 приведены обобщенные данные о видах и объемах медицинской реабилитации в рамках мероприятия Союзного государства пострадавшим в аварии на ЧАЭС в ФГБУ ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова МЧС России в период с 2016 по 2020 годы.

Таблица 1.5

Виды и объемы медицинской реабилитации пострадавших в аварии на ЧАЭС на базе ВЦЭРМ с 2016 по 2020 г.

Виды медицинской реабилитации	Год, n					Итого N (%)
	2016	2017	2018	2019	2020	
Реабилитация больных с заболеваниями центральной нервной системы и органов чувств	59	30	46	32	23	190 (37,2)
Реабилитация больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы	49	22	34	33	27	165 (32,2)
Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы	76	32	23	16	10	157 (30,6)
Итого:	184	84	103	81	60	512 (100,0)

Медицинская реабилитация в условиях круглосуточного стационара проводилась пациентам после оперативных вмешательств при оказании высокотехнологичной медицинской помощи, перенесшим острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, имеющих последствия различных травм позвоночника, костей, мышц и связочного аппарата.

На практике пострадавшим в аварии на ЧАЭС в условиях круглосуточного стационара выполнялись 3 основных вида медицинской реабилитации: с заболеваниями центральной нервной системы и органов чувств, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, а также – с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

За последние 5 лет (2016 – 2020 гг.) медицинская реабилитация в условиях круглосуточного специализированного отделения оказана 512 пострадавшим в аварии на ЧАЭС. Лидирующее место занимает медицинская реабилитация пострадавших в аварии на ЧАЭС с заболеваниями центральной нервной системы и органов чувств (37,2 %). Оказание медицинской реабилитации пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы занимает 2-е место (32,2 %) в общей структуре медицинской реабилитации. На 3-м месте – медицинская реабилитация пострадавших в аварии на ЧАЭС с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы (30,6 %).

Медицинская реабилитация осуществлялась с применением высокотехнологичных, дорогостоящих методов, таких как импульсное магнитное поле, криотерапия локальная с одномоментной электростимуляцией, терапевтическая лазеро-светодиодная терапия, а также с использованием роботизированной механотерапии и прикладной кинезиотерапии. Особое место уделялось разработке индивидуальных комплексных программ восстановления и поддержания здоровья. Программа реабилитации определялась для каждого пострадавшего в аварии на ЧАЭС индивидуально: с учетом тяжести состояния, наличия реабилитационного потенциала и сопутствующих заболеваний. Современное оборудование и роботизированная техника позволяли достичь наилучших результатов при восстановлении двигательных навыков.

Медицинскую реабилитацию выполняла мультидисциплинарная реабилитационная бригада, которая состояла из терапевта, невролога, кардиолога, травматолога-ортопеда, врача по лечебной физкультуре, физиотерапевта, рефлексотерапевта, мануального терапевта, клинического психолога, логопеда-афазиолога, реабилитационных медицинских сестер. Каждый специалист проводил собственную оценку состояния пациента и при взаимодействии с коллегами осуществлял целевое вмешательство, тем самым в лечении достигался оптимальный результат, а пациент максимально быстро возвращался к нормальным условиям жизнедеятельности.

Таким образом, в порядке обобщения данных необходимо отметить следующее. Система организации оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в рамках Союзного государства имеет организационные и методические особенности, которые включают пять основных этапов (планирование, согласование, информационно-аналитический, стационарный и аналитический). Основной причиной госпитализаций пострадавших в аварии на ЧАЭС являлись болезни системы кровообращения, заболевания органов пищеварения, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. При оказании СМП терапевтического профиля особое внимание уделялось диагностике и коррекции коморбидной патологии. При СМП хирургического профиля особое внимание уделяли индивидуальному подбору анестезиологического пособия, применению миниинвазивных эндоскопических хирургических вмешательств и профилактике послеоперационных осложнений. Основной причиной медицинской реабилитации являлись заболевания ЦНС и органов чувств, заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы. Медицинская реабилитация выполнялась мультидисциплинарными бригадами с применением высокотехнологичных методов, особое внимание уделялось реализации индивидуальных комплексных программ восстановления и поддержания здоровья с учетом тяжести состояния, наличия реабилитационного потенциала и коморбидной патологии.

1.2. ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПОСТРАДАВШИМ В АВАРИИ НА ЧАЭС: ОСОБЕННОСТИ, ПРОФИЛИ, ВИДЫ И ОБЪЕМЫ

Высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП) – это медицинская помощь с применением высоких медицинских технологий, уникального медицинского оборудования для лечения сложных заболеваний. ВМП оказывается по ряду профилей (абдоминальная хирургия, акушерство и гинекология, гастроэнтерология, гематология, нейрохирургия, онкология, сердечно-сосудистая хирургия и др.) за счет средств Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи из бюджетов территориальных фондов обязательного медицинского страхования или за счет бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования. Для ее оказания необходимы лицензия с указанием конкретных видов ВМП, высококвалифицированный персонал (врачи соответствующих специальностей, имеющие высшую и первую квалификационные категории) и специальное наукоемкое дорогостоящее медицинское оборудование (рис. 1.5, см. стр. 33) (например, для микрохирургических и эндоскопических вмешательств, компьютерные навигаторы и т.д.) [Медицинские радиологические последствия, 2015].

Необходимо отметить три основных особенности оказания ВМП пострадавшим в аварии на ЧАЭС в рамках мероприятий Союзного государства:

- во-первых, это формирование потока пациентов, нуждающихся в ВМП из числа пострадавших в аварии на ЧАЭС, которое проводится на основе листа ожидания из потенциально нуждающихся в ВМП и проведения отбора в соответствии с установленным Минздравом России порядком;

- во-вторых, наличие у ЛПА на ЧАЭС терапевтической полиморбидности определяет необходимость стабилизации соматического состояния и, как правило, лечения терапевтической патологии перед выполнением оперативных вмешательств при оказании ВМП;

- в-третьих, после выполнения ВМП необходимо проведение ранней послеоперационной медицинской реабилитации в условиях стационара для восстановления общесоматического статуса и нарушенных функций у пострадавших в аварии на ЧАЭС [Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В. и др., 2020].

Всего в рамках программ и мероприятий Союзного государства за 2016 – 2020 годы в клиниках ВЦЭРМ ВМП оказана 702 пострадавшим в аварии на ЧАЭС, а специализированная медицинская помощь – 5774 пострадавшим. Следовательно, ВМП составляет 12,2 % от общего объема специализированной медицинской помощи, оказанной пострадавшим в аварии на ЧАЭС. Однако в финансовом отношении с учетом высокой стоимости ВМП, которая относится к дорогостоящим видам медицинской помощи, это составило практически 40 % от общего объема

финансовых средств, выделенных Союзным государством на оказание комплексной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС.

Объемы высокотехнологичной медицинской помощи, оказанной пострадавшим в аварии на ЧАЭС в условиях круглосуточного стационара по профилям, за 2016 – 2020 годы представлены в табл. 1.6.

Таблица 1.6

Профили и объемы высокотехнологичной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в условиях круглосуточного стационара за 2016 – 2020 гг.

Профиль высокотехнологичной медицинской помощи	Год, n					Итого n (%)
	2016	2017	2018	2019	2020	
«Нейрохирургия»	11	0	8	7	10	36 (5,2)
«Онкология»	14	9	12	5	7	47 (6,7)
«Офтальмология»	18	10	38	41	77	184 (26,3)
«Сердечно-сосудистая хирургия»	76	38	51	46	25	236 (33,7)
«Травматология и ортопедия»	45	23	32	38	51	189 (26,8)
«Трансплантация»	1	0	0	0	0	1 (0,1)
«Урология»	4	1	1	3	0	9 (1,2)
Всего:	169	81	142	140	170	702 (100,0)

Основными востребованными у пострадавших в аварии на ЧАЭС профилями и видами высокотехнологичной медицинской помощи оказались (табл. 1.7):

- «сердечно-сосудистая хирургия» (33,7 %), включающая проведение таких видов ВМП (операций) как коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни, коронарная реваскуляризация миокарда с применением аортокоронарного шунтирования при ишемической болезни и различных формах сочетанной патологии, хирургическая и эндоваскулярная коррекция заболеваний магистральных артерий, а также хирургическое лечение врожденных, ревматических и неревматических пороков клапанов сердца, опухолей сердца;

- «травматология и ортопедия» (26,8 %), включающая такие виды ВМП, как реконструктивно-пластические операции при комбинированных дефектах и деформациях дистальных отделов конечностей с использованием чрескостных аппаратов и прецизионной техники, а также замещением мягкотканых и костных хрящевых дефектов синтетическими и биологическими материалами, эндопротезирование суставов конечностей при выраженных деформациях, дисплазии, анкилозах, неправильно сросшихся и несросшихся переломах области сустава, посттравматических вывихах и подвывихах, остеопорозе и системных заболеваниях, в том числе с использованием компьютерной навигации, а также пластика крупных суставов конечностей с восстановлением целостности внутрисуставных образований, замещением костно-хрящевых дефектов синтетическими и биологическими материалами.

Таблица 1.7

Профили, виды и объемы высокотехнологичной медицинской помощи, пострадавшим в аварии на
ЧАЭС в 2016 – 2020 гг.

Наименование профиля, вида ВМП	Год, п					Итого n (%)
	2016	2017	2018	2019	2020	
«Офтальмология» (транспупиллярная, микроинвазивная энергетическая оптико-реконструктивная, эндовитреальная 23–27Ga гейджевая хирургия при витреоретинальной патологии различного генеза; комплексное лечение болезней роговицы, включая оптико-реконструктивную и лазерную хирургию, интенсивное консервативное лечение язвы роговицы)	18	10	38	41	77	184 (26,2)
«Сердечно-сосудистая хирургия» (коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни; коронарная реваскуляризация миокарда с применением аортокоронарного шунтирования при ишемической болезни и различных формах сочетанной патологии; хирургическая и эндоваскулярная коррекция заболеваний магистральных артерий; хирургическое лечение врожденных, ревматических и неревматических пороков клапанов сердца, опухолей сердца)	76	38	51	46	25	236 (33,6)
«Травматология и ортопедия» (реконструктивно-пластические операции при комбинированных дефектах и деформациях дистальных отделов конечностей с использованием чрескостных аппаратов и прецизионной техники, а также замещением мягкотканых и костных хрящевых дефектов синтетическими и биологическими материалами; эндопротезирование суставов конечностей при выраженных деформациях, дисплазии, анкилозах, неправильно сросшихся и несросшихся переломах области сустава, посттравматических вывихах и подвывихах, остеопорозе и системных заболеваниях, в том числе с использованием компьютерной навигации; пластика крупных суставов конечностей с восстановлением целостности внутрисуставных образований, замещением костно-хрящевых дефектов синтетическими и биологическими материалами)	45	23	32	38	51	189 (27,0)
Другие (нейрохирургия, онкология, урология, трансплантация)	30	10	21	15	17	93 (13,2)
Всего:	169	81	142	140	170	702 (100)

Следовательно, высокотехнологичная медицинская помощь у пострадавших в аварии на ЧАЭС оказалась наиболее востребованной по таким профилям, как «сердечно-сосудистая хирургия», «травматология и ортопедия» и «офтальмология», доля которых составила 85,8 % от общего числа выполненной ВМП.

По России аналогичный показатель за 2018 г. составил 60,2 %. Необходимо отметить, что в 2018 г. в структуре выполненной ВМП доминировали показатели профилей «сердечно-сосудистая хирургия» (32,4 %), «травматология и ортопедия» (17,8 %), «онкология» (13,2 %), «офтальмология» (10,0 %) и «нейрохирургия» (5 %) [Государственный доклад, 2018]. Эти данные отличаются от структуры профилей

ВМП у пострадавших в аварии на ЧАЭС, что, по нашему мнению, может объясняться более старшим возрастом пострадавших в аварии на ЧАЭС, в основном представленных когортой ЛПА по ЧАЭС в возрасте 60 лет и более.

В таблице 1.8 приведены виды ВМП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» и соответствующие им наименования хирургических вмешательств за 2016 – 2020 годы 236 пострадавшим в аварии на ЧАЭС, из которой видно, что наиболее часто оперативное лечение по ВМП включало такие виды, как коронарная реваскуляризация миокарда при ишемической болезни сердца (56,4%), хирургическая и эндоваскулярная коррекция заболеваний магистральных артерий (41,2 %).

При этом баллонная вазодилатация с установкой стента в сосуд (50 %) и эндоваскулярные, хирургические и гибридные операции на аорте и магистральных сосудах (41,2 %) были основными хирургическими вмешательствами при этих ВМП. Это соответствует структуре ВМП взрослого населения России [Государственный доклад, 2018].

Таблица 1.8

Виды и объемы высокотехнологичной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» в 2016 – 2020 гг.

Наименование вида ВМП	Наименование хирургического лечения	n (%)
Коронарная реваскуляризация миокарда при ишемической болезни сердца	Баллонная вазодилатация с установкой стента в сосуд (сосуды)	118 (50)
	Аортокоронарное шунтирование у больных ишемической болезнью сердца в условиях искусственного кровоснабжения	15 (6,4)
Хирургическая и эндоваскулярная коррекция заболеваний магистральных артерий	Эндоваскулярные, хирургические и гибридные операции на аорте и магистральных сосудах (кроме артерий конечностей)	97 (41,2)
	Аневризмэктомия аорты в сочетании с пластикой или без пластики ее ветвей, в сочетании с пластикой или без пластики восходящей аорты клапансодержащим кондуитом	
	Эндопротезирование аорты	
Хирургическое лечение врожденных, ревматических и неревматических пороков клапанов сердца, опухолей сердца	Протезирование 1 клапана в сочетании с пластикой или без пластики клапана, удаление опухоли сердца с пластикой или без пластики клапана	6 (2,5)
	Эндоваскулярное лечение врожденных, ревматических и неревматических пороков клапанов сердца, опухолей сердца	
Всего:		236 (100,0)

В табл. 1.9 приведены виды ВМП и соответствующие им наименования хирургического лечения за 2016 – 2020 годы у 189 пострадавших в аварии на ЧАЭС, из которой видно, что наиболее часто оперативное лечение включало имплантацию

эндопротеза (тазобедренного, коленного) сустава конечностей, что соответствует старшей возрастной группе.

Таблица 1.9

Виды и объемы ВМП пострадавшим в аварии на ЧАЭС по профилю «травматология и ортопедия» в 2016 – 2020 гг.

Вид ВМП	Наименование хирургического лечения	n (%)
Эндопротезирование суставов конечностей при выраженных деформациях, дисплазии, анкилозах, неправильно сросшихся и несросшихся переломах области сустава, посттравматических вывихах и подвывихах, остеопорозе и системных заболеваниях, в том числе с использованием компьютерной навигации	Имплантация специальных диспластических компонентов эндопротеза с костной аутопластикой крыши вертлужной впадины или замещением дефекта крыши опорными блоками из трабекулярного металла	37 (19,5)
	Имплантация эндопротеза, в том числе с использованием компьютерной навигации и замещением дефекта костным аутогтрансплантатом или опорными блоками из трабекулярного металла	41 (21,6)
	Имплантация эндопротеза с одновременной реконструкцией биологической оси конечности	46 (24,4)
	Имплантация эндопротеза сустава в сочетании с костной аутопластикой структурным или губчатым трансплантатом и использованием дополнительных средств фиксации	6 (3,1)
	Имплантация эндопротеза, в том числе под контролем компьютерной навигации, с одновременной реконструкцией биологической оси конечности	24 (12,7)
Пластика крупных суставов конечностей с восстановлением целостности внутрисуставных образований, замещением костно-хрящевых дефектов синтетическими и биологическими материалами, в том числе с использованием компьютерной навигации	Замещение хрящевых, костно-хрящевых и связочных дефектов суставных поверхностей крупных суставов биологическими и синтетическими материалами	16 (8,6)
Реконструктивно-пластические операции при комбинированных дефектах и деформациях дистальных отделов конечностей с использованием чрескостных аппаратов и прецизионной техники, а также замещением мягкотканых и костных хрящевых дефектов синтетическими и биологическими материалами	Реконструктивно-пластическое хирургическое вмешательство на костях стопы, кисти с использованием ауто- и аллотрансплантатов, имплантатов, остеозамещающих материалов, металлоконструкций	19 (10,1)
Всего:		189 (100)

Эти сведения согласуются с данными И.И. Шубнякова и соавт. [Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С. и др., 2017], которые провели анализ 38 573 случаев эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭПТС) и отметили, что средний возраст пациентов при первичном эндопротезировании сустава составляет 58,4 ($\pm 13,1$) года.

Однако по данным указанных авторов, в возрастной группе старше 50 лет соотношение мужчин и женщин составило 1,8 – 10 606 (27,5 %) мужчин и 18 580 (48,2 %) женщин. Это соотношение у пострадавших в аварии на ЧАЭС, которым выполнена ВМП с первичным эндопротезированием тазобедренных суставов, отличается от общероссийского и составило 0,1 (91 % мужчины, 9 % женщины). По-видимому, это обусловлено тем, что выборка пострадавших в аварии на ЧАЭС в основном представлена мужчинами из числа ЛПА на ЧАЭС в возрастной группе 60 лет и более.

После оказания ВМП пациентам в условиях круглосуточного стационара проводилась медицинская реабилитация, целью которой являлось восстановление общего соматического состояния и нарушенных функций. Медицинская реабилитация осуществлялась с применением высокотехнологичных, дорогостоящих методов, таких как импульсное магнитное поле, криотерапия локальная с одномоментной электростимуляцией, терапевтическая лазеросветодиодная терапия, а также с использованием роботизированной механотерапии и прикладной кинезиотерапии.

Еще одной особенностью оказания ВМП пострадавшим в аварии на ЧАЭС в 2020 г. в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки в связи с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) явилась необходимость проведения госпитализации пациентов по неотложным показаниям с заболеваниями и состояниями, при которых отсрочка оказания медицинской помощи на определенное время может повлечь ухудшение их состояния, угрозу жизни и здоровью при благополучном эпидемиологическом анамнезе по COVID-19, отсутствии признаков острой респираторной и вирусной инфекции, лихорадки и отрицательном тесте на COVID-19.

Необходимо также отметить, что объемы и перечень медицинских диагностических и лечебных мероприятий, оказываемых пострадавшим в аварии на ЧАЭС, превышают возможности Программы государственных гарантий оказания гражданам России бесплатной медицинской помощи. Это определяет целесообразность оказания ВМП ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживающим (проживавшим) на радиоактивно загрязненных территориях, в рамках программ и мероприятий Союзного государства. Реализация ВМП в рамках бюджета Союзного государства обеспечивает ее доступность и адресность для пострадавших в аварии на ЧАЭС.

Таким образом, анализ опыта оказания высокотехнологичной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в клиниках ВЦЭРМ за 2016 – 2020 годы позволил отметить особенности ее оказания, которые включают формирование листа ожидания на этапе планирования, стабилизацию соматического состояния и лечение коморбидной терапевтической патологии перед высокотехнологичной медицинской помощью и проведение медицинской реабилитации после ее оказания, выявить наиболее востребованные профили («сердечно-сосудистая хирургия», «травматология

и ортопедия», «офтальмология») и конкретные виды высокотехнологичной медицинской помощи.

Высокотехнологичную медицинскую помощь пострадавшим от аварии на Чернобыльской АЭС в рамках мероприятий Союзного государства целесообразно осуществлять сверх Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи с адресным использованием комплекса лечебно-диагностических методов, обеспечивающих стабилизацию соматической патологии до оказания высокотехнологичной медицинской помощи и медицинскую реабилитацию после ее оказания.

1.3. АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Для изучения показателей смертности участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС нами использовались данные Пенсионного Фонда РФ, как самые объективные, так как после смерти ЛПА прекращаются социальные выплаты. Согласно данным Пенсионного фонда России на 01.01.2020 (данные Федерального регистра лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи), из числа лиц, которым установлены ежемесячные денежные выплаты из категории граждан, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, составляют 1 652 011 человек.

Из них 120 868 человек – ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по кодам категории 92 – 94, 142), 1 181 909 человек – граждане, перенесшие лучевую болезнь; а также проживающие (проживавшие, эвакуированные) на радиоактивно загрязненных территориях (по кодам категории 91, 95 – 98) (табл. 1.10) и 349 234 человек (коды категорий 99 – 102) – «дети и подростки...», пострадавшие вследствие аварии на ЧАЭС.

Следовательно, общее число пострадавших в аварии на ЧАЭС (без категории «дети и подростки...») на 01.01.2021 составило 1 302 777 человек. Из общего анализа показателей смертности категория «дети и подростки...» нами была исключена, так как показатели ее смертности, как принципиально другой возрастной группы, требуют дополнительного анализа.

За последние 6 лет из участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС умерли 15 399 человек (табл. 1.11). Среднегодовое количество умерших из категории ЛПА на ЧАЭС составляет 2 556 человек (усредненный показатель). Уровень смертности мужчин России в трудоспособном возрасте в 2015 году составлял 834,2 смертей на 100 тыс. мужчин, а уровень смертности ЛПА на ЧАЭС – в 2,5 раза выше – 2 122 смерти на 100 тыс. в год [Евдокимов В.И., Алексанин С.С., Бобринев Е.В.. 2019].

Таблица 1.10

Численность граждан России из числа пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС на 01.01.2015 и 01.01.2020*

№	Код	Название категории	2014 год	2019 год
1	91	Граждане, получившие или перенесшие лучевую болезнь и другие заболевания, связанные с радиационным воздействием вследствие Чернобыльской катастрофы или с работами по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС (п.1, ч. 1, ст. 13)	1 341	1 351
2	92	Инвалиды вследствие Чернобыльской катастрофы (п. 2, ч. 1, ст. 13)	30 146	27 008
3	93	Участники ликвидации последствий катастрофы в зоне отчуждения в 1986–1987 гг. (п. 3, ч. 1, ст. 13)	87 871	77 861
4	94	Участники ликвидации последствий катастрофы в зоне отчуждения в 1988–1990 гг. (п. 4, ч. 1, ст. 13)	18 216	15 979
5	95	Граждане, постоянно проживающие (работающие) на территории зоны проживания с правом на отселение (п. 7, ч. 1, ст. 13)	122 201	129 718
6	96	Граждане, постоянно проживающие (работающие) на территории зоны проживания с льготным социально-экономическим статусом (п. 8, ч. 1, ст. 13)	1 087 779	1 040 600
7	97	Граждане, постоянно проживающие (работающие) в зоне отселения до их переселения в другие районы (п. 9, ч. 1, ст. 13)	55 304	5 387
8	98	Граждане, эвакуированные (в том числе выехавшие добровольно) в 1986 г. из зоны отчуждения или переселенные, в том числе выехавшие добровольно из зоны отселения в 1986 г. и в последующие годы, включая детей, в том числе детей, которые в момент эвакуации находились в состоянии внутриутробного развития (п. 6, ч. 1, ст. 13)	4 558	4 853
9	142	Рабочие, служащие, военнослужащие-инвалиды, получившие профессиональные заболевания, связанные с лучевым воздействием на работах в зоне отчуждения (ч. 2 ст. 16)	34	20
Всего:			1 407 450	1 302 777

* без учета категории «дети и подростки...» (коды категорий 99 – 102)

Согласно аналитическим данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра, в 2019 году количество смертей ЛПА на ЧАЭС составило 1986,0 на 100 тыс. Следовательно, полученные показатели согласуются, вполне сопоставимы и отражают высокий (более чем в 2 раза) уровень смертности ЛПА на ЧАЭС в сравнении с трудоспособным населением РФ.

Увеличение численности (Код 91) граждан, получивших или перенесших лучевую болезнь и другие заболевания, связанные с радиационным воздействием вследствие Чернобыльской катастрофы или с работами по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС (п.1, ч. 1, ст. 13) с 1341 человека в 2014 году до 1351 человека в 2019 году объясняется тем, что в Российской Федерации функционируют межведомственные экспертные советы по установлению причинной связи заболеваний и

смертности от воздействия радиационного фактора, на которых экспертным путем, на основе анализа медицинских документов и, при необходимости дополнительного обследования, проводятся экспертизы, и в ряде случаев такая связь устанавливается впервые.

Таблица 1.11

Смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС по состоянию на 01.01.2015 и 01.01.2020 (сведения Федерального регистра лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи)

№	Код	Название категории	2015 год	2020 год	Убыло
1	92	Инвалиды вследствие чернобыльской катастрофы (п. 2, ч. 1, ст. 13)	30 146	27 008	3 138
2	93	Участники ликвидации последствий катастрофы в зоне отчуждения в 1986–1987 гг. (п. 3, ч. 1, ст. 13)	87 871	77 861	10 010
3	94	Участники ликвидации последствий катастрофы в зоне отчуждения в 1988–1990 гг. (п. 4, ч. 1, ст. 13)	18 216	15 979	2 237
4	142	Рабочие, служащие, военнослужащие-инвалиды, получившие профессиональные заболевания, связанные с лучевым воздействием на работах в зоне отчуждения (ч. 2, ст. 16)	34	20	14
Всего:			136 267	120 868	15 399

С 2014 по 2019 годы, то есть за 6 лет, умерли 89 274 человека из категории граждан России, получивших (перенесших) лучевую болезнь и другие заболевания, связанные с радиационным воздействием вследствие катастрофы на ЧАЭС, а также граждане, проживающие (проживавшие) на радиоактивно загрязненных территориях (табл. 1.12).

Усредненный показатель смертности по данной категории составляет 14 879 случаев в год, т.е. 1258 смертей на 100 тыс. граждан данной когорты в год, что в 1,5 раза ниже смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Таким образом, изучение показателей смертности ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, по данным Пенсионного фонда РФ и Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР), позволило отметить следующее.

Уровень смертности ликвидаторов аварии на ЧАЭС за 2014 – 2019 годы составил 2 122,0 на 100 тыс. человек, тогда как у мужчин России в трудоспособном возрасте этот показатель составлял в 2015 году 834,2 на 100 тыс. человек, то есть уровень смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 2,5 раза выше. Эти данные сопоставимы с аналитическими данными Национального радиационно-эпидемиологического регистра (в 2019 году количество смертей ЛПА на ЧАЭС составило 1986,0 на 100 тыс.).

При этом, усредненный показатель смертности граждан, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях, составил (2014 – 2019 гг.) 1 258,0 смертей на 100 тыс. граждан данной когорты в год, что в 1,5 раза ниже смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Таблица 1.12

Смертность граждан России, получивших (перенесших) лучевую болезнь, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях по состоянию на 01.01.2020 (сведения Федерального регистра лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи)

№	Код	НАЗВАНИЕ КАТЕГОРИИ	2015 год	2020 год	Убыло
1	91	Граждане, получившие или перенесшие лучевую болезнь и другие заболевания, связанные с радиационным воздействием вследствие Чернобыльской катастрофы или с работами по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС (п.1, ч. 1, ст. 13)	1 341	1 351	-
2	95	Граждане, постоянно проживающие (работающие) на территории зоны проживания с правом на отселение (п. 7, ч. 1, ст. 13)	122 201	129 718	-
3	96	Граждане, постоянно проживающие (работающие) на территории зоны проживания с льготным социально-экономическим статусом (п. 8, ч. 1, ст. 13)	1 087 779	1 040 600	47 179
4	97	Граждане, постоянно проживающие (работающие) в зоне отселения до их переселения в другие районы (п. 9, ч. 1, ст. 13)	55 304	5 387	49 917
5	98	Граждане, эвакуированные (в том числе выехавшие добровольно) в 1986 г. из зоны отчуждения или переселенные, в том числе выехавшие добровольно из зоны отселения в 1986 г. и в последующие годы, включая детей, в том числе детей, которые в момент эвакуации находились в состоянии внутриутробного развития (п. 6, ч. 1, ст. 13)	4 558	4 853	-
Всего:			1 271 183	1 181 909	89 274

Данные о смертности ЛПА на ЧАЭС нуждаются в детализации и динамическом анализе по годам, причинам смертности по классам болезней и их конкретным нозологическим формам, что является основной задачей НРЭР.

1.4. ИНВАЛИДИЗАЦИЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Для изучения показателей инвалидизации ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС нами использовались данные Пенсионного фонда РФ. На 01.01.2020 г. численность инвалидов вследствие Чернобыльской катастрофы составляла 27 008 человек, то есть 22,35 % от общего числа ЛПА на ЧАЭС.

По данным сборника «Здравоохранение в России. 2019» (Росстат) (www.rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218) в среднем по Российской Федерации распределение по группам первичной инвалидности (ПИ) составляет: 20 % - с 1-й группой ПИ, 35 % - со 2-й группой ПИ и 45 % - с 3-й группой ПИ. Согласно накопленным аналитическим данным НРЭР среди ЛПА на ЧАЭС (за 1986 – 2019 гг.) распределение по группам первичной инвалидности составляет: 3,6 % - с 1-й группой ПИ, 45,7 % - со 2-й группой ПИ и 50,7 % - с 3-й группой ПИ.

По данным НРЭР (с 1986 по 2019 г.), основной причиной выхода на инвалидность ЛПА на ЧАЭС с 1-й группой первичной инвалидности являются новообразования, на долю которых приходится 47,8 %, болезни системы кровообращения – 27,1 % и болезни нервной системы – 8,8 %.

Основной причиной выхода на инвалидность ЛПА на ЧАЭС со 2-й группой первичной инвалидности являются болезни системы кровообращения, на долю которых приходится 45,2 %, второе место занимают болезни нервной системы – 22,9 %, на третьем месте – новообразования – 8,6 %.

У ЛПА на ЧАЭС с 3-й группой первичной инвалидности основной причиной выхода на инвалидность являются также болезни системы кровообращения – 42,6 %, второе место занимают заболевания нервной системы – 28,1 %, на третьем месте – психические расстройства и расстройства поведения – 6,8 %.

По данным Пенсионного фонда России на 01.01.2017 г., общая численность инвалидов составила 12 млн. 259 тыс. человек. Из них: 1 млн. 309 тыс. – с 1-й группой, 5 млн. 920 тыс. – со 2-й группой и 4 млн. 394 тыс. - с 3-й группой. Население России в указанный период составило 146 млн. 804,4 тыс. человек, то есть 835,0 инвалидов, нуждающихся в мероприятиях социальной защиты. на 10 тыс. населения страны.

Таким образом, изучение показателей инвалидности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным Пенсионного фонда РФ, Росстата и НРЭР, позволило отметить следующее.

Уровень инвалидности у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, по аналитическим данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра за 1986 – 2019 годы, составил 2 940,0 на 100 тыс., тогда как у населения России этот показатель составлял в 2017 году 4 607,0 на 100 тыс. населения. Указанные данные нуждаются в

детализации и динамическом анализе по возрастным группам, годам, классам болезней и их нозологическим формам, что является основной задачей НРЭР.

1.5. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Крупномасштабная радиационная авария на ЧАЭС выдвинула проблему психологического изучения ее последствий и определила высокую актуальность разработки проблем медико-психологической реабилитации и социальной защиты населения.

Одно из лидирующих мест в структуре стресс-факторов радиационной аварии занимает психологический фактор, связанный с неадекватной информацией и возникновением радиотревожности [Мельницкая Т.Б. и др., 2014]. Его воздействие детерминирует высокие уровни психосоматических нарушений, снижение качества жизни и состояния здоровья, и тесно связано с оценкой психосоматического статуса, стресс-преодолевающего поведения и качества жизни ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде. Эти данные важны для определения направлений оказания психологической и психотерапевтической помощи ЛПА на ЧАЭС.

С помощью психодиагностических тестов обследован 101 ЛПА на ЧАЭС, проходивший стационарное лечение в многопрофильных клиниках ВЦЭРМ в связи с соматическими заболеваниями терапевтического профиля. Средний возраст пациентов – 65,2 ($\pm 0,7$) года. Психологическое обследование проведено с помощью комплекса психологических тестов, включающих методику SF-36 «Качество жизни», тест «Смыслоразнообразие ориентации» (СЖО), тест Спилбергера – Ханина для оценки ситуационной и личностной тревожности, методику «SACS» (стратегия преодоления стрессовых ситуаций), тест САН, а также шкалу оценки влияния травматического события.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2010, SPSS for Windows Version 22.0. Применялся вариационный анализ (вычисление и описание средних значений (\bar{X}) и ошибок среднего арифметического (m)) [Сидоренко Е.В., 2007], а также их сравнение по t-критерию Стьюдента для разновеликих несвязанных выборок. Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью опросника «SF-36», предназначенного для всестороннего анализа КЖ больных [Евдокимов В.И. и др., 2007].

«SF-36» включает 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал. Шкалы опросника оценивают физическое функционирование, способность справляться с физическими нагрузками, выраженность ограничений в повседневной деятельности из-за физического и эмоционального состояния, интенсивность боли, социальное функционирование, психическое здоровье, энергичность, общее состояние здоровья (физическое и психологическое). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100

баллами, где 100 баллов представляют полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Полученные нами с помощью опросника «Качество жизни» данные по ЛПА на ЧАЭС и лицами контрольной группы приведены в табл. 1.13. В качестве контрольной группы мы использовали данные, полученные Новиком А.А. и Ионовой Т.И. (2007) на репрезентативной выборке мужчин ($n=895$) из числа здорового населения Санкт-Петербурга, приведенные Евдокимовым В.И. с соавт. [Евдокимов В.И. и др., 2007].

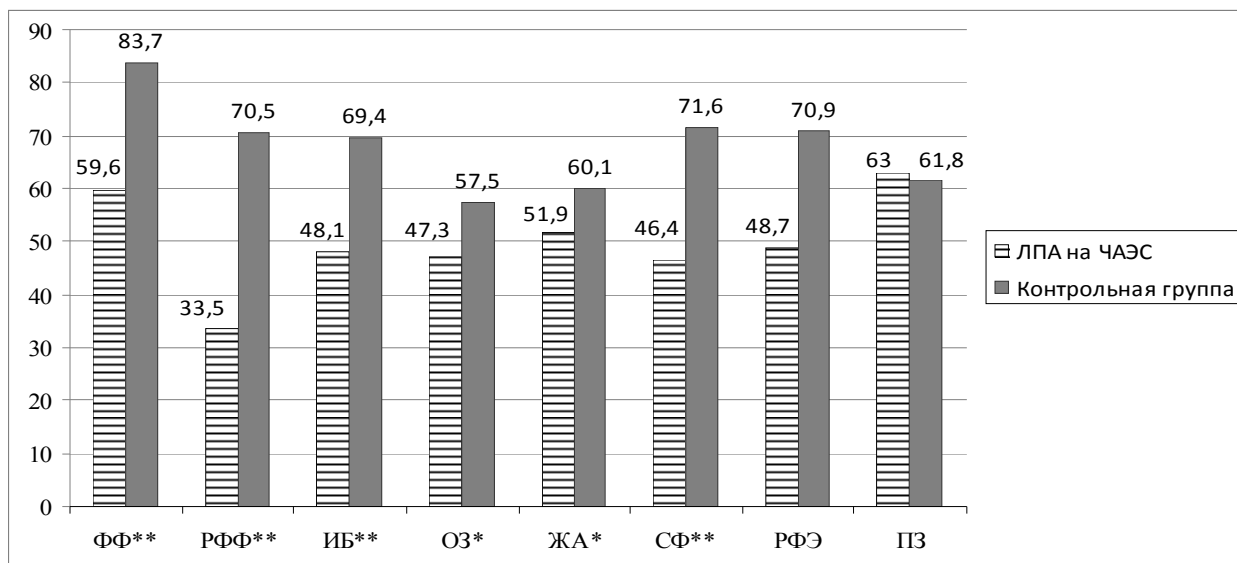
У ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде отмечается в сравнении с лицами контрольной группы значительное ухудшение по показателям: «физическое функционирование» ($p < 0,01$), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» ($p < 0,01$), «интенсивность боли» ($p < 0,01$), «общее состояние здоровья» ($p < 0,05$), «жизненная активность» ($p < 0,05$), «социальное функционирование» ($p < 0,001$), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($p < 0,01$) (табл. 1.13, рис. 1.6).

Из-за ухудшения общего состояния здоровья и выраженного болевого синдрома у пациентов снижается толерантность к физической нагрузке, связанной с обычной жизнедеятельностью, таким как ходьба, поднятие незначительных тяжестей или подъем по лестнице. Физическое состояние начинает ограничивать повседневную жизнедеятельность пациентов.

Таблица 1.13

Результаты сравнения показателей по тесту «Качество жизни» у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группы здоровых лиц ($M \pm m$)

Показатели качества жизни	ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией ($n=101$)	Контрольная группа, здоровые лица ($n=895$)	$p <$
Физическое функционирование (ФФ)	59,6±2,5	83,7±0,6	0,01
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ)	33,5±3,7	70,5±1,9	0,01
Интенсивность боли (ИБ)	48,1±2,0	69,4±1,1	0,01
Общее состояние здоровья (ОЗ)	47,3±1,6	57,5±1,2	0,05
Жизненная активность (ЖА)	51,9±1,9	60,1±1,0	0,05
Социальное функционирование (СФ)	46,4±1,2	71,6±1,1	0,001
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭ)	48,7±4,1	70,9±1,9	0,01
Психическое здоровье (ПЗ)	63,0±1,6	61,8±0,9	-



Ф – физическое функционирование, способность выдерживать физические нагрузки; РФФ – влияние физического состояния на повседневную деятельность; ИБ – интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность; ОЗ – общее состояние здоровья; ЖА – общая активность, энергичность; СФ – социальное функционирование; РФЭ – влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность; ПЗ – психическое здоровье); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Рис. 1.6. Сравнение показателей качества жизни у ЛПА на ЧАЭС и лиц контрольной группы.

Снижение показателей этих шкал свидетельствует о том, что пациенты из числа ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде испытывают физические ограничения на фоне снижения жизненной активности и ухудшения состояния здоровья, что обусловлено их соматической патологией и психологическим состоянием.

Следовательно, результаты сравнения показателей качества жизни по тесту «SF-36» у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде и лиц контрольной группы свидетельствуют об общем снижении физического, эмоционального и социального функционирования у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде [Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Санников М.В. и др. 2020].

Смысложизненные ориентации оценивали с помощью теста «Смысложизненные ориентации (СЖО)» [Леонтьев Д.А., 2000], который включает 20 вопросов, отражающих общий показатель осмысленности жизни и пять отдельных смысложизненных ориентаций (5 субшкал): «цели в жизни», «интерес к жизни», «удовлетворенность жизнью», «локус контроля – Я» (собственные силы) и «локус контроля - Жизнь» (управляемость жизнью).

Анализ показателей по тесту СЖО у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде и лиц контрольной группы представлен в табл. 1.14.

Таблица 1.14

Результаты сравнения общего показателя по тесту СЖО у ЛПА на ЧАЭС и здоровых лиц ($M \pm m$)

Смыслоразностные ориентации (СЖО)	ЛПА на ЧАЭС ($n=101$)	Контрольная группа ($n=100$)	$p <$
Цели в жизни (наличие целей)	$32,74 \pm 0,61$	$32,90 \pm 0,59$	-
Процесс (эмоциональная насыщенность жизни, интерес к жизни)	$29,00 \pm 0,55$	$31,09 \pm 0,44$	0,05
Результативность (удовлетворенность самореализацией, жизнью)	$26,21 \pm 0,53$	$25,46 \pm 0,43$	-
Локус контроля – Я (Я – хозяин жизни, собственные силы)	$20,10 \pm 0,40$	$21,13 \pm 0,39$	0,05
Локус контроля – Жизнь (управляемость жизнью)	$30,16 \pm 0,64$	$30,14 \pm 0,58$	-
Общий показатель СЖО	$104,38 \pm 2,39$	$103,102 \pm 1,53$	-

Автор теста «Смыслоразностные ориентации» – известный психолог Д.А. Леонтьев отмечает, что показатели теста не имеют устойчивых связей с полом, возрастом, уровнем образования, IQ, религиозностью и доходом. Тем не менее, он предлагает рассматривать показатели по тесту СЖО у здоровых людей с учетом гендерных различий, то есть отдельно у мужчин и женщин. В нашем исследовании отбор участников по гендерному признаку не проводился, так как ЛПА на ЧАЭС в абсолютном большинстве – мужчины, у нас есть возможность сравнить их с выборкой у психически здоровых мужчин. У ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде отмечаются в сравнении с лицами контрольной группы изменения по двум показателям: «процесс» ($p < 0,05$) и «локус контроля – Я» ($p < 0,05$).

Следовательно, по сравнению с контрольной группой у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде отмечено достоверное снижение интереса к жизни, ее эмоциональной насыщенности, а также снижение «локус контроля – Я», как веры в собственные силы. Однако другие важные смыслоразностные ориентации у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде соответствуют смыслоразностным ориентациям у практических здоровых мужчин аналогичного возраста и отражают наличие целей в жизни, удовлетворенность жизнью и самореализацией, управляемость жизнью и ее сознательным контролем.

Тест Спилбергера – Ханина был разработан для диагностики уровня выраженности реактивной и личностной тревожности, включает 2 бланка по 10 утверждений каждый: 1-й – для определения ситуационной тревожности, 2-й – для личностной

тревожности [Ханин Ю.Л., 1976]. Полученные с помощью этого теста данные по ЛПА на ЧАЭС и лицам контрольной группы приведены в табл. 1.15.

Таблица 1.15

Результаты сравнения показателей по тесту Спилбергера – Ханина и контрольной группы (M±m)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией (n=101)	Контрольная группа, здоровые лица (n= 35)	P <
Ситуативная тревожность	29,6 ± 0,94	34,1 ± 2,04	-
Личностная тревожность	46,1 ± 1,06	35,2 ± 2,05	0,001

В качестве контрольной группы использовали данные, полученные у мужчин пожилого возраста (61 – 75 лет) (n=35) [Заборовский К.А и др., 2014]. У ЛПА на ЧАЭС отмечается преобладание личностной тревожности в сравнении с лицами контрольной группы ($p < 0,001$) (рис.1.7).

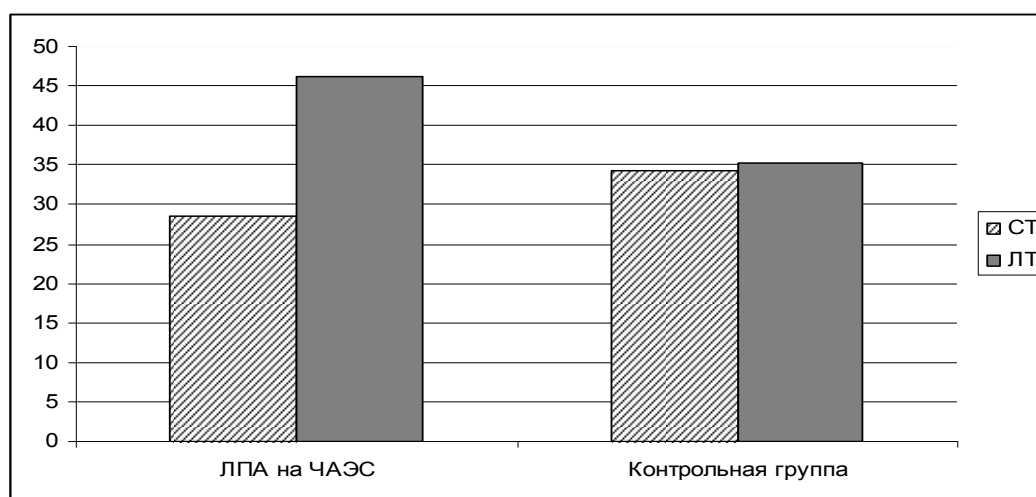


Рис. 1.7. Личностная (ЛТ) и ситуационная (СТ) тревожность у ЛПА на ЧАЭС и лиц контрольной группы.

Следовательно, по сравнению с контрольной группой у ЛПА на ЧАЭС отмечено достоверное повышение уровня личностной тревожности, что, вероятно, связано с наличием психосоматических заболеваний, эмоциональной неустойчивости и невротическим конфликтом. Показатель ситуационной тревожности у ЛПА на ЧАЭС – ниже 30 баллов, что говорит о наличии неактивного состояния с низким уровнем мотивации.

Методика «SACS» (стратегия преодоления стрессовых ситуаций) разработана для изучения стратегий и моделей копинг-поведения (стресс-преодолевающего поведения) [Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С., 2001; Водопьянова Н.Е., 2009]. Методика включает 54 утверждения, каждое из которых оценивается по 5 балльной шкале. Опросник содержит 9 субшкал (стратегий преодоления): ассертивные действия, вступление в социальный контакт, поиск социальной поддержки,

осторожные действия, импульсивные действия, избегание, манипулятивные (непрямые) действия, асоциальные действия и агрессивные действия.

Результаты сравнения показателей по тесту «SACS» у ЛПА на ЧАЭС и лиц контрольной группы приведены в табл. 1.16.

Таблица 1.16

Результаты сравнения показателей по методике «SACS» у ЛПА на ЧАЭС и лиц контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией ($n=101$)	Контрольная группа ($n=220$)	$p <$
Ассертивные действия	$18,9 \pm 0,37$	$20,03 \pm 0,45$	-
Вступление в социальный контакт	$22,5 \pm 0,45$	$23,25 \pm 0,43$	-
Поиск социальной поддержки	$22,3 \pm 0,47$	$22,36 \pm 0,47$	-
Осторожные действия	$21,9 \pm 0,35$	$20,65 \pm 0,40$	0,05
Импульсивные действия	$17,7 \pm 0,38$	$18,39 \pm 0,40$	-
Избегание	$16,9 \pm 0,37$	$15,65 \pm 0,49$	0,05
Манипулятивные действия	$16,4 \pm 0,43$	$18,89 \pm 0,52$	0,001
Асоциальные действия	$13,4 \pm 0,37$	$15,86 \pm 0,61$	0,01
Агрессивные действия	$16,9 \pm 0,50$	$16,41 \pm 0,52$	-

В качестве контрольной группы мы использовали данные, представленные Н.Е. Водопьяновой (2001), полученные у представителей коммуникативных профессий.

У ЛПА на ЧАЭС в сравнении с лицами контрольной группы отмечено статистически достоверное ухудшение по показателям: «осторожные действия», «избегание», «манипулятивные действия» и «асоциальные действия».

Следовательно, по сравнению с контрольной группой ЛПА на ЧАЭС чаще проявляют социальную неуверенность, а при возникновении проблемных ситуаций они более агрессивны по отношению к окружающим людям, что говорит о компенсаторном механизме преодоления внутреннего дискомфорта или преодолении психологического напряжения.

Для оценки психического состояния ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде применялся опросник САН, оценивающий самочувствие, активность и настроение – три основные составляющие психологического состояния [Доскин В.А. и др., 1973]. Опросник состоит из 30 пар противоположных характеристик, по которым оценивается состояние. Полученные данные с помощью теста САН у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде и лицами контрольной группы приведены в табл. 1.17. В качестве контрольной группы использованы данные, полученные В.П. Вишневской (2004), по мужчинам пожилого возраста – старше 50 лет ($n=100$).

Таблица 1.17

Результаты сравнения показателей по тесту САН (M±m)

Характеристика	Шкалы (категория измерения)	ЛПА на ЧАЭС (n=101)	Контрольная группа (n=145)	<i>p</i> <
Самоотчет состояния (САН)	Самочувствие	4,1 ± 0,10	4,52 ± 0,06	0,01
	Активность	4,3 ± 0,09	4,43 ± 0,07	-
	Настроение	4,2 ± 0,09	4,54 ± 0,07	0,01

У ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде по сравнению с лицами контрольной группы отмечается статистически достоверное ухудшение по показателям: «самочувствие», «настроение», а также по всем трем субшкалам теста есть тенденция к снижению уровня показателей – ниже 5,5 (значение оптимального уровня), что является неблагоприятной степенью оценки своего состояния. Сниженное психоэмоциональное состояние, в свою очередь, оказывает влияние на все сферы жизнедеятельности. Следовательно, по сравнению с контрольной группой у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде отмечена тенденция к снижению физического и психологического состояния в целом.

Шкала оценки влияния травматического события (Impact of Event Scale-R, далее – IES-R) в адаптации Т.Б. Мельницкой и соавт. (2001) разработана для изучения психологических последствий влияния на психику человека аварии на Чернобыльской АЭС. С этой целью в вопросы IES-R автором были внесены изменения – задано конкретное травматическое событие – радиационная авария, что обеспечивало выявление страха респондентов перед радиацией и оценки влияния радиации, как психотравмирующего стресс-фактора. Шкала оценки влияния травматического события включает 22 утверждения, по которым рассчитывают 4 показателя: «вторжение», «избегание», «физиологическая возбудимость» и «интегральный показатель» (общий показатель оценки влияния травмирующего события). Полученные данные у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде и лиц контрольной группы приведены в табл. 1.18.

Таблица 1.18

Результаты сравнения показателей шкалы оценки влияния травматического события (M±m)

Показатель		ЛПА на ЧАЭС (n=101)	Контрольная группа Норма, n=4021	<i>p</i> <
Шкалы оценки влияния травматического события (ОТС)	Вторжение	6,2 ± 0,6	3,9 ± 0,1	0,01
	Избегание	6,8 ± 0,7	4,5 ± 0,1	0,01
	Физическая возбудимость	7,8 ± 0,6	5,3 ± 0,1	0,01
	Интегральный показатель	20,9 ± 1,8	13,8 ± 0,2	0,001

Для контрольной группы использованы данные Т.Б. Мельницкой, В.Ю. Рыбникова, А.В. Хавыло (2015). У ЛПА на ЧАЭС статистически достоверно выше все 4 показателя теста ОТС («вторжение», «избегание», «физическая возбудимость» и «интегральный показатель»). Это свидетельствует о наличии депрессивных, тревожно-фобических переживаний об аварии у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде. В ходе собеседования при упоминании о случившейся аварии на ЧАЭС более 80 % ЛПА, проходивших психологическое обследование, проявляли раздражительность, напряженность и настороженность.

Следовательно, результаты психологического обследования ЛПА на ЧАЭС отражают их текущее психическое и соматическое состояние, которое характеризуется снижением психического и физического тонуса, проявляется в низких значениях показателей самочувствия, активности, настроения, доминированием депрессивных, тревожно-фобических переживаний, дезадаптивных копинг-стратегий преодоления стрессовых ситуаций, признаками тревожности и депрессии, раздражительности, нарушением качества жизни по показателям эмоционального и физического функционирования, неудовлетворенности определенными сторонами жизни, а также нарушением смысложизненных ориентаций, как ценности жизни.

У ЛПА на ЧАЭС отмечено в сравнении с лицами контрольной группы значительное и статистически достоверное ухудшение общего состояния здоровья и болевого синдрома, снижена толерантность к физической нагрузке, связанной с обычной жизнедеятельностью. Физическое состояние ограничивает повседневную жизнедеятельность ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде, которые испытывают физические ограничения на фоне снижения жизненной активности и ухудшения состояния здоровья, что обусловлено их соматической патологией и психологическим состоянием. Однако важные смысложизненные ориентации у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде соответствуют смысложизненным ориентациям у здоровых мужчин аналогичного возраста и отражают наличие целей в жизни, удовлетворенность жизнью и самореализацией, управляемость жизнью и ее сознательным контролем.

Таким образом, результаты психологического обследования ЛПА на ЧАЭС отражают их текущее психическое и соматическое состояние, которое характеризуется снижением психического и физического тонуса, проявляется в низких значениях показателей самочувствия, активности, настроения, доминированием тревожно-фобических переживаний, дезадаптивных копинг-стратегий преодоления стрессовых ситуаций, нарушением смысложизненных ориентаций и качества жизни по показателям эмоционального и физического функционирования, признаками тревожности и депрессии.

Эти данные подтверждают необходимость оказания психологической и психотерапевтической помощи ЛПА на ЧАЭС, в том числе в период их стационарного лечения. Однако такая помощь не включена в программы ОМС и требует дополнительного финансирования или расширения стандартов лечения.

1.6. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТАДАВШИХ В АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Медицинские последствия аварии на ЧАЭС являются предметом пристального внимания медицинской общественности всего мира, поскольку связанное с Чернобыльской катастрофой радиационное воздействие на население не имеет аналогов ни по своему характеру, ни по масштабам. Речь идет о многокомпонентном и пролонгированном действии ионизирующего излучения в сочетании с разнообразными факторами социального, психологического и антропогенного происхождения [Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К. и др., 2019].

По определению Всемирной организации здравоохранения, медицинская реабилитация взрослого населения – это комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и(или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Согласно методическим рекомендациям по оказанию специализированной адресной медицинской помощи участникам ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, проведение медицинской реабилитации пациентам данной категории рекомендуется проводить в специализированном отделении медицинской реабилитации с применением передовых методик и технологий медицинской реабилитации [Рогалев К.К., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В. и др., 2016].

Медицинскими особенностями данного контингента является клиническая полиморбидность при повышенном риске и более высоком уровне общей заболеваемости, а также сохраняющаяся социальная дезадаптация вследствие психологической травматизации в связи с фактором отдаленных последствий лучевого воздействия. В связи с этим формирование индивидуального подхода к назначению физических методов лечения при проведении медицинской реабилитации у пострадавших на ЧАЭС базируется на принципах комплексного воздействия и обязательного учета отягощающих факторов у данного контингента пациентов.

Медицинская реабилитация участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС включает:

- анализ объективного состояния здоровья пострадавшего на основании лабораторных, инструментальных, клинических исследований с целью выявления и оценки показаний и противопоказаний к проведению мероприятий (медицинских услуг) по медицинской реабилитации и отбор пациентов;

- всестороннюю диагностику состояния пациента (функций, структур, активности и участия, факторов среды) на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) при дополнительном использовании специальных тестов и шкал;

- установление реабилитационного диагноза (врачебного заключения о выраженности нарушений функций, структур, ограничении активности и участия (жизнедеятельности) пациента, влиянии факторов среды, выраженного в принятой терминологии МКФ, дополняющего клинический диагноз по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем;

- оценку реабилитационного потенциала (высокий, средний, низкий, крайне низкий, отсутствует) – показателя, определяющего уровень максимально возможного восстановления функций, структур, активности и участия (жизнедеятельности) пациента (возвращение к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, сохранение возможности осуществления повседневной деятельности, возвращение способности к самообслуживанию) в намеченный отрезок времени с учетом медицинских, этнических, социальных и средовых факторов, а также индивидуальных функциональных резервов и компенсаторных возможностей пациента при условии сохранения положительной мотивации по отношению к предстоящему реабилитационному лечению со стороны его самого и(или) его законного представителя;

- оценку факторов риска проведения мероприятий (медицинских услуг) по медицинской реабилитации и факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий;

- формирование цели проведения реабилитационных мероприятий;

- формирование индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР) пациента (комплекса регламентированных, индивидуализированных, персонифицированных реабилитационных мероприятий, ориентированных на выполнение поставленных целей);

- реализацию мероприятий (медицинских услуг) по медицинской реабилитации взрослому населению согласно ИПМР, в том числе посредством подбора и применения технических средств реабилитации;

- текущее медицинское наблюдение;

- оценку эффективности реализованных в рамках ИПМР мероприятий (медицинских услуг) по медицинской реабилитации;

- составление заключения (реабилитационного эпикриза), содержащего рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациента согласно реабилитационному прогнозу (благоприятный, относительно благоприятный, сомнительный, неблагоприятный), в том числе для последующего направления на социальную, профессиональную, трудовую и физическую реабилитацию, санаторно-курортное лечение в рамках комплексной реабилитации, для медицинского ухода и(или) паллиативной помощи;

- направление на медико-социальную экспертизу в соответствии с Правилами признания лица инвалидом.

На основании оценки критериев выраженности ограничения активности и участия (жизнедеятельности) ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, определяется интегральный показатель реабилитационной маршрутизации (ПРМ) в баллах от 0 до 6 для выбора необходимого этапа оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации [Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., 2020] (табл. 1.19).

Оценка пациента по табл. 1.19 проводится коллегиально на заседании мультидисциплинарной бригады (МДП). Полученные результаты оценки критериев выраженности нарушений функций, структур, ограничения активности и участия (жизнедеятельности) пациента интерпретируются согласно ПРМ в зависимости от профиля заболевания для определения этапа оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации следующим образом.

Оценка от 0 до 1 балла – пациент не нуждается в медицинской помощи по медицинской реабилитации; оценка 2 – 3 балла – показан курс медицинской реабилитации в условиях амбулаторного отделения медицинской реабилитации или реабилитационного дневного стационара; оценка 4 – 6 баллов – показан курс медицинской реабилитации в условиях отделения медицинской реабилитации круглосуточного пребывания.

Таблица 1.19

Критерии для расчета показателя реабилитационной маршрутизации и его значения в баллах

ПРМ (баллы)	Описание статуса пациента с нарушением функции, структуры, ограничения активности и участия (жизнедеятельности)		
	При заболеваниях или состояниях центральной нервной системы	При заболеваниях или состояниях опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы	При соматических заболеваниях
0	Отсутствие нарушений функций, структур, жизнедеятельность сохранена полностью		
1	Отсутствие проявлений нарушений процессов жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания		
	а) может вернуться к прежнему образу жизни	а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа,	а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение),

	(работа, обучение), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; б) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни	обучение), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; б) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни	поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; б) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни в) может выполнять физическую нагрузку выше обычной без слабости, сердцебиения, одышки
2	Легкое нарушение процессов жизнедеятельности		
	а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и др.) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи; б) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит простую еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается); в) не нуждается в наблюдении; г) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи	а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и др.) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи; б) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит простую еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается); в) не нуждается в наблюдении; г) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи	а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и др.) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи; б) обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения. Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии). Тест шестиминутной ходьбы (ТШМ) > 425 м. Тесты с физической нагрузкой (велоэргометрия или спироэргометрия) ≥ 125 Вт / ≥ 7 ME; в) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит простую еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается); г) не нуждается в наблюдении; д) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи
3	Умеренное нарушение процессов жизнедеятельности		
	а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; б) самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет другие виды повседневной активности; в) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных	а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи или с помощью трости; б) незначительное ограничение возможностей самообслуживания при одевании, раздевании, посещении туалета, приеме пищи и выполнении прочих видов повседневной	а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; б) в покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют, обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку, стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в

	<p>видов активности: приготовление пищи, уборка дома, поход в магазин за покупками и др.;</p> <p>г) нуждается в помощи для выполнения операций с денежными средствами;</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 сут до 1 нед</p>	<p>активности;</p> <p>в) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборка дома, поход в магазин за покупками и другие;</p> <p>г) умеренно выраженный болевой синдром во время ходьбы, незначительно выраженный болевой синдром в покое (1 – 3 балла по визуальной аналоговой шкале боли, (ВАШ));</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 сут до 1 нед</p>	<p>среднем темпе, в нормальных условиях. ТШМ = 301 – 425 м. Тесты с физической нагрузкой (велозргометрия /спироэргометрия) = 75 – 100 Вт / 4 – 6,9 МЕ;</p> <p>в) самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет другие виды повседневной активности;</p> <p>г) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборка дома, поход в магазин за покупками;</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 сут до 1 нед</p>
4	Выраженное нарушение процессов жизнедеятельности		
	<p>а) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>б) нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;</p> <p>в) в обычной жизни нуждается в ухаживающем;</p> <p>г) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 сут</p>	<p>а) умеренное ограничение возможностей передвижения, нуждается в дополнительном средстве опоры – костылях;</p> <p>б) умеренное ограничение возможностей самообслуживания и выполнения всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;</p> <p>в) выраженный болевой синдром во время движений, умеренно выраженный болевой синдром в покое (4 – 7 баллов по ВАШ);</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 сут до 1 нед</p>	<p>а) умеренное ограничение возможностей передвижения;</p> <p>б) стенокардия возникает при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в среднем темпе и нормальных условиях. ТШМ = 150 – 300 м, тесты с физической нагрузкой (велозргометрия /спироэргометрия) = 25-50 Вт /2-3,9 МЕ;</p> <p>в) нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, посещение туалета, прием пищи и др.;</p> <p>г) в обычной жизни нуждается в ухаживающем;</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 сут</p>
5	Грубое нарушение процессов жизнедеятельности		
	<p>а) пациент прикован к постели;</p> <p>б) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>в) нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;</p> <p>г) круглосуточно нуждается</p>	<p>а) выраженное ограничение возможностей передвижения, нуждается в дополнительных средствах опоры – ходунки или самостоятельно передвигается в коляске. Перемещение ограничено пределами стационарного отделения. Не может ходить по лестнице;</p> <p>б) выраженное ограничение возможностей самообслуживания и выполнения всех</p>	<p>а) больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки, болям в сердце. ТШМ < 150 м;</p> <p>б) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>в) нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание,</p>

	в ухаживающем; д) не может быть оставлен один дома без посторонней помощи	повседневных задач: туалет, одевание, раздевание; в) выраженный болевой синдром в покое (8 – 10 баллов по ВАШ), усиливающийся при движении; г) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 сут	раздевание, туалет, прием пищи и др.; г) круглосуточно нуждается в ухаживающем; д) не может быть оставлен один дома без посторонней помощи
6	Нарушение жизнедеятельности крайней степени тяжести		
	а) хроническое нарушение сознания: витальные функции стабильны; нейромышечные и коммуникативные функции глубоко нарушены; пациент может находиться в условиях специального ухода реанимационного отделения; б) нейромышечная несостоятельность: психический статус в пределах нормы, однако глубокий двигательный дефицит (тетраплегия) и бульбарные нарушения вынуждают больного оставаться в специализированном реанимационном отделении	а) резко выраженное ограничение возможностей самообслуживания и при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет; б) резко выраженный болевой синдром в покое (9 – 10 баллов по ВАШ), усиливающийся при движении; г) резко выраженное ограничение возможностей передвижения и нуждается в постоянной помощи при перемещении в коляске или на каталке; д) при движениях имеется опасность кровотечения, смещения костных отломков или имплантатов, повреждение мягкотканого скелета, мышц, сосудов, компрессии нервов	а) витальные функции стабильны, пациент может находиться в условиях специального отделения: БИТ (реанимационного отделения); б) пациент неспособен переносить любую физическую нагрузку без болей в сердце, одышки, сердцебиения (например, при присаживании или поворотах в постели)

Основные классы болезней и их нозологические формы при оказании специализированной помощи по медицинской реабилитации у данной категории пациентов представлены в табл. 1.20.

ВЦЭРМ на протяжении 30 лет активно принимает участие в оказании специализированной медицинской помощи пострадавшим от аварии на ЧАЭС преимущественно в рамках целевых программ и мероприятий Союзного государства. За период с 2014 по 2020 год была оказана специализированная медицинская помощь по медицинской реабилитации 597 пациентам.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 года № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» все пациенты были распределены на 3 группы по оказываемым видам медицинской реабилитации (табл. 1.21).

Таблица 1.20

Основные классы болезней и их нозологические формы при оказании специализированной медицинской помощи по медицинской реабилитации ЛПА на ЧАЭС

Наименование классов болезней	Код по МКБ-10	Выбыло пациентов (ЛПА) (абс. число)								%
		2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Итого	
Всего	A00 – T98	45	40	184	84	103	81	60	597	100,0
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E00 – E89	--	--	--	--	--	1	--	1	0,2
Болезни нервной системы	G00 – G98	1	1	2	3	1	1	1	10	1,7
Болезни системы кровообращения	I00 – I99	30	26	119	52	67	42	10	346	62,6
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	I10 – I13	--	--	7	5	1	2	--	15	2,8
Ишемические болезни сердца	I20 – I25	20	5	46	24	11	10	4	120	21,6
Другие болезни сердца	I30 – I51	--	--	2	1	2	2	--	7	1,3
Цереброваскулярные болезни	I60 – I69	4	14	49	21	48	26	17	179	30,2
Атеросклероз артерий конечностей, тромбангиит облитерирующий	I70 – I79	6	7	14	1	5	2	--	35	6,5
Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов	I80 – I89	--	--	1	--	--	--	--	1	0,2
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00 – M99	12	12	51	26	32	36	28	197	31,5
Врожденные аномалии [пороки развития]	Q00 – Q99	--	1	1	--	--	--	--	2	0,4
Деформации и хромосомные нарушения										
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	S00 – T98	--	--	3	2	3	1	--	9	1,7
Факторы, влияющие на состояние здоровья	Z00 – Z99	2	--	8	1	--	--	--	11	2,0

Таблица 1.21

Оказываемые виды медицинской реабилитации ликвидаторам последствий аварии на ЧАЭС

Виды медицинской реабилитации	Выбыло пациентов ЛПА на ЧАЭС (абс. число) по годам								%
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Итого	
Реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (неврологическая и нейрохирургическая реабилитация)	5	19	59	30	46	32	22	213	35,6
Реабилитация пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (травматолого-ортопедическая реабилитация)	12	9	49	22	34	33	28	187	29,6
Реабилитация пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (кардиологическая и кардиохирургическая реабилитация)	28	12	76	32	23	16	10	197	34,8
Итого	45	40	184	84	103	81	60	597	100

Как видно из табл. 1.21, в преобладающем количестве у прошедших курс медицинской реабилитации ЛПА на ЧАЭС выявлялись болезни системы кровообращения (62,6 %), в том числе цереброваскулярные болезни (30,2 %), а также болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (31,5 %).

Выбор технологий медицинской реабилитации основывался на общих клинических рекомендациях по профилю заболевания на основании выявленных нарушений функций, структур, активности и участия с использованием Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. При этом каждый курс индивидуализировался.

Медицинская реабилитация ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями центральной нервной системы

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в отдаленном периоде у ЛПА на ЧАЭС наблюдается значительный рост числа цереброваскулярных заболеваний и последующей стойкой инвалидизации вследствие болезней нервной системы [Алексанин С.С., Астафьев О.М., Бардышева Н.А. и др., 2016]. Последствия заболеваний и травм нервной системы общепризнанно требуют курсового проведения медицинской реабилитации [Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпоронова Н.В., 2019].

Учитывая принцип невризма – активацию системных компенсаторно-приспособительных реакций под воздействием физических факторов, в физиотерапии имеется возможность воздействовать непосредственно на патологический очаг

(местно), рефлексогенные зоны в области сегментарно-метамерного иннервирования, точки акупунктуры, целостный организм (генерализованно).

В программу реабилитации ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС было включено использование методов классической физиотерапии. Вероятность специфических эффектов выше при местном и сегментарном воздействии, а неспецифических – при генерализованном.

С учетом вышеизложенного, перспективным оказалось использование транскраниальной магнитотерапии. Последствия заболеваний и травм нервной системы часто сопровождаются наличием отека, асептического воспаления, а в некоторых случаях, остаточной гематомы в зоне поражения, что обосновывает возможность применения локальной низкоинтенсивной магнитотерапии. Следует учитывать, что магнитотерапия обладает даже при локальном применении генерализованными свойствами.

Наиболее чувствительной к действию магнитного поля (МП) считается ЦНС, а в ней – гипоталамус и кора. В результате развиваются тормозные процессы, что объясняет седативное действие фактора, благоприятное влияние его на сон, уменьшение эмоционального напряжения. Снижается тонус церебральных сосудов, улучшается кровообращение головного мозга. При магнитотерапии понижается чувствительность периферических рецепторов, улучшается функция проводимости. Следствием является обезболивающее действие МП и его благоприятное влияние на восстановление функций травмированных периферических нервов. Возбуждение гипоталамо-гипофизарной области под влиянием, прежде всего, переменного МП вызывает цепную реакцию активации периферических эндокринных желез (надпочечники, щитовидная железа), а затем регулируемых ими метаболических реакций. Под влиянием МП урежается пульс, улучшается внутрисердечная гемодинамика. Артериальное давление, особенно повышенное, имеет отчетливую тенденцию к снижению, улучшается кровоснабжение в сосудах конечностей. При действии МП имеют место разжижение крови, улучшение ее реологических свойств, раскрытие резервных капилляров. Реакция микроциркуляторного русла лежит в основе противоотечного действия МП. Происходят активация противосвертывающей системы крови, замедление скорости оседания эритроцитов, увеличение числа эритроцитов и гемоглобина.

Направленность реакции в ответ на применение МП зависит от исходного состояния организма и его важнейших функциональных систем. Воздействие на фоне их повышенной функции приводит к ее снижению, а применение фактора в условиях угнетения функции сопровождается ее повышением, т.е. имеет тенденцию к нормализации процессов.

Для лечения ЛПА на ЧАЭС нами применялась низкоинтенсивная магнитотерапия переменным полем с прямоугольным двухфазным импульсом с использованием физиотерапевтического аппарата «ВТЛ 5920» экспертной комплектации. Частота и

интенсивность магнитного поля подбирались индивидуально, в зависимости от клинической картины и тяжести неврологического заболевания, однако во всех случаях использовались транскраниальные (соленоид) и трансвертебральные («лента») методики укладки индукторов. Подобный алгоритм позволил максимально реализовать как локальные, так и генерализованные эффекты воздействия низкоинтенсивным магнитным полем.

На основании определенного по указанной выше методике интегрального показателя реабилитационной маршрутизации для пациентов из группы ЛПА на ЧАЭС, отражающего выраженность ограничения активности и участия (жизнедеятельности), определялась программа двигательной реабилитации.

При этом основными задачами двигательной реабилитации являлись:

- нормализация познотонических реакций, начиная от ослабления спастического напряжения отдельных мышечных групп и заканчивая развитием (формированием) сложных синергий;
- борьба с патологическими двигательными стереотипами (синкинезии, заместительные движения);
- укрепление всей мышечной системы больного и увеличение подвижности суставов;
- стимуляция произвольных движений конечностей.

Средствами и методами лечебной физкультуры (ЛФК) для пациентов из категории ЛПА на ЧАЭС являлись индивидуальные и групповые тренировки с использованием аналитической (суставной) лечебной гимнастики, в том числе тренировки с использованием тренажеров и бассейна. Подобные занятия имеют своей целью не только увеличение силы определенных мышечных групп и подвижности отдельных суставов, но и формирование сложных двигательных синергий. Последнее, в свою очередь, приводит к формированию нейрональных связей, благотворно сказывается на когнитивных функциях и процессах социальной жизнедеятельности. Кроме задач, решаемых на этапе пребывания ЛПА на ЧАЭС на стационарном этапе неврологической реабилитации, средства и методы ЛФК позволяли разрабатывать индивидуализированные комплексы по лечебной гимнастики и рекомендации по ежедневной активности для продолжения занятий по месту жительства пациентов.

Также в структуру неврологической реабилитационной программы включалась электромиостимуляция для увеличения силы отдельных мышечных групп. Использовался классический лечебный массаж как вспомогательная методика для борьбы с мышечно-тоническими синдромами, ригидностью связочного аппарата, активизации церебрального кровотока и микроциркуляции в периартикулярных тканях.

Установлено, что аффективные и когнитивные нарушения явились определяющими в инвалидизации и социальной дезадаптации ЛПА на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. Это дополнительно обуславливало включение в

комплексную программу медицинской реабилитации данного контингента пациентов психокоррекционных сессий и эрготерапии.

Отдельно стоит отметить особенности реабилитационной программы для пациентов из группы ЛПА на ЧАЭС, прошедших нейрохирургическое лечение. В зоне операционного вмешательства часто сохраняется отек, провоцирующий болевой синдром, сопровождающийся асептическим воспалением. Для купирования этих проявлений нами было выбрано воздействие МП низкоинтенсивным переменным полем с прямоугольными импульсами, затянутыми по экспоненте в режиме стохастических частот с интенсивностью индукции 35 мТл. Часто присутствующие в раннем послеоперационном периоде остаточные явления болевого синдрома, нарушения двигательных функций, нейропатические боли требовали большей индивидуализации комплексов по ЛФК.

Таким образом, раннее начало реабилитационных мероприятий у данного контингента пациентов, как и соблюдение иных принципов медицинской реабилитации у ЛПА на ЧАЭС, прошедших нейрохирургическое лечение, позволило повысить результаты оперативного лечения и качество их жизни, что отражалось в уменьшении нарушенных функций и структур организма, ограничения активности и участия (жизнедеятельности).

Медицинская реабилитация ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Необходимость проведения медицинской реабилитации пациентам из категории ЛПА на ЧАЭС, прошедших хирургическое лечение опорно-двигательного аппарата, является бесспорной. В результате оперативного лечения происходят восстановление нарушенных анатомических соотношений, создание благоприятных условий регенерации тканей и восстановления функций поврежденного сегмента. Являясь зачастую завершающим этапом диагностики, особенности хирургического лечения определяют реабилитационный план с учетом вида выполненного остеосинтеза и прогноза восстановления функции. Это позволяет сформулировать реабилитационные цели – конкретные и достижимые на данном этапе медицинской реабилитации.

Независимо от периода травмы, основными задачами медицинской реабилитации являются:

- нормализация общего состояния пострадавшего и повышение резистентности его организма;
- предупреждение развития осложнений, связанных с повреждением;
- оптимизация условий для репаративных процессов;
- профилактика и лечение развивающихся/развившихся контрактур суставов;
- устранение деформаций конечностей;

– восстановление длины и опорности конечности, коррекция или компенсация утраченных функций опорно-двигательного аппарата.

Реабилитационный диагноз в травматологии-ортопедии обязательно должен включать полную характеристику травмы, ее биомеханику и патофизиологию, а также общие функциональные характеристики пациента [Боголюбов В.М., 2016].

Уже на раннем этапе медицинской реабилитации в травматологии и ортопедии составляется реабилитационная программа, имеющая конкретную четкую цель и определенные сроки. Определяются этапы реабилитации и предполагаемая продолжительность этапов в зависимости от возможных сроков активации, которые зависят от состояния наиболее поврежденных структур, состояния периартикулярных мышц и отдаленных мышечных групп. Обязательно учитывают состояние кардиореспираторной системы пациента, уровня его тренированности, выносливости и толерантности к физической нагрузке.

В реабилитационной программе для пациентов из категории ЛПА на ЧАЭС использовались все средства медицинской реабилитации с учетом вышеизложенных принципов. Основу составлял план индивидуализированной двигательной реабилитации, дополненной МТ для улучшения процессов регенерации и консолидации. С целью восстановления функции отдельных мышечных групп использовалась электромиостимуляция.

В зависимости от параметров электромиостимуляционная терапия вызывает многочисленные реакции со стороны возбудимых тканей организма. Противоболевой эффект достигается ритмичностью потоков импульсов большой мощности от раздражаемых током рецепторов, подавляющих болевую доминанту в первой фазе действия. Угнетается влияние симпатической нервной системы на сосуды, что ведет к повышению парасимпатического эффекта, в результате которого снижается тонус сосудистой стенки и уменьшается ее периферическое сопротивление. Улучшение условий кровоснабжения и усиления лимфообращения способствуют обратному развитию патологического очага, вследствие чего болевая импульсация из очага уменьшается (вторая фаза действия тока). Улучшается доставка кислорода к тканям, ускоряется транспорт метаболитов, способствующий нормализации трофических нарушений. Раздражение электротоком нервно-мышечного синапса стимулирует выброс ацетилхолина, что позволяет осуществлять репродукцию движений в мышце/мышечной группе. Регулярная эксплуатация синапса методом ритмичного возбуждения нерва и сокращения мышцы электрическим током поддерживает рабочий тонус мышцы и способствует регенерации нервного волокна, иннервирующего эту мышцу. Низкочастотные импульсы переменного тока раздражающе воздействуют на саркоплазматический ретикулум мышечного волокна, в результате чего происходит тренировка сократительного механизма мышц. Воспроизведение движений в паретичных мышцах, усиливая микроциркуляцию, уменьшает застойные явления, отечность тканей, повышает обменные процессы в

них, улучшает трофику. Переменный ток вызывает вазодилатацию посредством торможения симпатической части вегетативной нервной системы, а также дает выраженный болеутоляющий эффект.

Таким образом, раннее начало реабилитационных мероприятий у ЛПА на ЧАЭС, прошедших травматолого-ортопедическое лечение, позволило повысить результаты оперативного лечения и качество их жизни, что также отражалось в уменьшении нарушенных функций и структур организма, ограничения активности и участия в повседневной жизнедеятельности.

Медицинская реабилитация ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Реабилитация ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (кардиологическая и кардиохирургическая реабилитация) основана на данных по высокой распространенности этих заболеваний в указанной группе. Так, по данным Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 1999 г., среди ЛПА на ЧАЭС уровень распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы, в целом, в 4 раза превышал показатели в контрольной группе той же возрастной категории. Доминируют по распространенности гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь [Алексанин С.С., Астафьев О.М., Бардышева Н.А. и др., 2016].

Одним из ведущих принципов построения программы физической реабилитации больных с поражением сердца и сосудов, а также прошедших кардиохирургическое лечение, является постепенное расширение двигательных режимов. Последнее регламентируется функциональным классом тяжести состояния больных, который определяется лечащим врачом-кардиологом или врачом физической и реабилитационной медицины.

Темпы активизации пациентов определяются результатами проведения пробы с физической нагрузкой (велоэргометрической пробы – ВЭП). После проведения оперативного лечения, через 2 недели, пациенту должна быть выполнена ВЭП, так как результаты нагрузочного тестирования позволяют дать обоснованное заключение и рекомендации, касающиеся медикаментозной терапии, интенсивности физической активности и объема выполняемых физических мероприятий на последующих этапах реабилитации, а также по алгоритму физических тренировок на велоэргометрах и велотренажерах. Более раннее выполнение ВЭП невозможно из-за незаживших ран на голени (вследствие забора вен при аортокоронарном шунтировании), грудине.

Программы физической реабилитации, сроки расширения двигательной активности, виды лечебной гимнастики (ЛГ), массажа зависят от вида операций и наличия возможных осложнений в послеоперационном периоде. В начале активизации больных ЛГ рекомендуют проводить в исходном положении лежа в

постели, затем сидя на стуле, а когда больной начинает ходить – стоя. Длительность процедуры ЛГ увеличивается с 7 – 10 до 15 – 20 мин, ежедневно. Проводятся легкодоступные, привычные упражнения, в основном изотонического характера. Выполняются они медленно, затем в среднем темпе, часто с неполной амплитудой движений, с обязательным включением в процедуру дыхательных упражнений и упражнений на расслабление.

При проведении ЛГ так же, как и при расширении двигательных режимов пациентов, важно помнить, что если на любом из этапов возникают признаки плохой переносимости нагрузки, необходимо временно уменьшить объем и интенсивность последней. Полностью отказываться от продолжения реабилитационных мероприятий нецелесообразно.

В период выздоровления средства ЛФК содействуют ликвидации остаточных морфологических и функциональных нарушений, вызванных болезнью и пониженной двигательной активностью; при наличии необратимых изменений – обеспечивает формирование компенсаторных механизмов (например, гипертрофия миокарда после перенесенного инфаркта миокарда, коллатеральный кровоток в миокарде и др.).

Подобно, как и в случае проведения нейрореабилитации, ЛФК у ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями сердца и сосудов несет, в том числе, и педагогическую направленность. Пациентам даются рекомендации по поддерживающей физической активности, где лучшим вариантом (с точки зрения доступности и простоты выполнения) является 20 – 30-минутная быстрая ходьба на работу и с работы (2 раза в день) и в течение дня 2 – 3 раза подъем на 3 – 5-й этаж. Выдается индивидуализированный комплекс ЛГ, состоящий из разносторонне направленных статических и динамических гимнастических упражнений для ежедневного выполнения.

В стандартную программу медицинской реабилитации пациентов с сердечно-сосудистой патологией нами были включены низкоинтенсивные магнитотерапия и лазеротерапия в инфракрасном спектре по соответствующим методикам. В раннем послеоперационном периоде у ЛПА на ЧАЭС, прошедших кардиохирургическое лечение, применяли управляемую галотерапию. Суть метода в ингалировании сухого высокодисперсного аэрозоля хлорида натрия. Наряду с очевидными муколитическим, бронхолитическим и прямыми антимикробными и противовоспалительными эффектами, указанный метод способствует стабилизации состояния вегетативной нервной системы, дает седативные эффекты. В результате применения галоаэрозольной терапии происходят положительные сдвиги в системном гуморальном и клеточном иммунитете на фоне снижения активности воспалительного процесса и элиминации антигенов из организма. Весьма значима положительная динамика параметров, характеризующих дисбаланс в системе «перикисное окисление липидов – антиоксиданты», что свидетельствует о системном антиоксидантном действии галоаэрозольной терапии.

У ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, не находившихся в раннем послеоперационном периоде, применяли углекислые ванны. Методика реализовывалась с помощью ванны медицинской комбинированной в виде кабины для сухих углекислых процедур. Особенность действия углекислого газа, попадающего в организм, – влияние на систему транспорта кислорода на всех этапах поступления его в организм. В присутствии углекислого газа в крови облегчаются диссоциация оксигемоглобина и отдача кислорода, в результате чего повышаются напряжение его в крови и утилизация тканями. Воздействие на хеморецепторы углекислым газом приводит к усилению парасимпатических и уменьшению симпатических влияний вегетативной нервной системы. Это обуславливает гипотензивный, кардиотонический и вазодилатирующий эффекты.

Таким образом, использование подобных принципов построения программы физической реабилитации ЛПА на ЧАЭС с поражением сердца и сосудов, а также прошедших кардиохирургическое лечение, позволило повысить эффективность лечения основного заболевания, улучшить качество жизни и реабилитационный прогноз.

В заключение необходимо отметить, что медицинская реабилитация – это область медицины, где независимо от категории пациента необходима его объективная оценка. Объективная оценка – это важнейшая составляющая реабилитационного процесса. Применение шкал в медицинской реабилитации, в том числе участников ЛПА на ЧАЭС, определено основными документами (клиническими рекомендациями).

В физической и реабилитационной медицине любая оценка сводится к оценке здоровья пациента. Оно описывается с точки зрения биопсихосоциальной модели в категориях МКФ. МКФ – ключевая классификация, позволяющая описать все составляющие здоровья человека и связанные с ним факторы. МКФ позволяет проводить более качественную реабилитационную диагностику и реабилитационные вмешательства более точными и эффективными. Здоровье имеет следующие составляющие: деятельность (активность и участие), контекстуальные факторы (персональные факторы и факторы внешней среды), функции и структуры [Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., 2020].

Деятельность включает в себя *активность и участие*. *Активность* – это выполнение задачи или действия индивидом (ходьба, поддержание положения сидя, вставание, присаживание, перенос предметов, питье, прием пищи, надевание одежды и обуви, вождение автомобиля, умывание, чистка зубов, чтение книги и др.). *Участие* – это вовлечение индивида в жизненную ситуацию, участие в жизни общества, где деятельность пациента (индивида) связана с другими людьми. К *участию* можно отнести: выполнение профессиональных обязанностей, т.е. работа, все виды коммуникации, помощь другим, покупки в магазине и др. Деятельность является мотивированной, т.е. осуществляется по желанию пациента. Деятельность

подразумевает решение каких-либо задач, связанных с жизнью в среде или изменением среды. Пациент может осуществлять деятельность как самостоятельно, так и с помощью других людей или специальных приспособлений.

Иногда одни и те же аспекты деятельности могут относиться либо к *активности*, либо к *участию* в зависимости от контекста ситуации, в которой протекает деятельность. Например, если индивид готовит еду себе, сам едет на автомобиле, разговаривает сам с собой, читает книгу, одевается – это *активность*, но если индивид готовит еду друзьям, везет кого-нибудь в автомобиле с какой-либо целью, разговаривает с соседями, помогает одеться кому-нибудь (ребенку, инвалиду), читает книгу для кого-то, то это *участие*.

Любая деятельность индивида находится в тесной связи с контекстуальными факторами, к которым относятся персональные (личностные) факторы и факторы внешней среды. Факторы окружающей среды создают физическую и социальную обстановку, среду отношений и установок, где люди живут и проводят свое время. К *персональным факторам* пациента относятся: пол, возраст, жизненный опыт, сексуальная ориентация, раса, личностные установки, семейные традиции и др. Персональные факторы не включены в МКФ и не классифицируются как другие категории МКФ, поскольку по этическим соображениям трудно расценить *персональные факторы* как нарушения, ограничения, барьеры или пособия реабилитации. Однако следует признавать, что персональные факторы очень важны для пациента и могут влиять на функционирование пациента как положительно, так и отрицательно, а значит, они должны упоминаться в реабилитационном диагнозе, а специалисты мультидисциплинарной реабилитационной бригады – работать с ними.

Для деятельности не может быть нормы и стандарта. Деятельность людей очень вариабельна. Речь идет не только о содержании деятельности, но и об актуальности этой деятельности для индивида, его оценке качества и важности выполнения, а главное – того удовлетворения, которое получает индивид от этой деятельности. Любая деятельность индивида является мотивированной. Деятельность конкретного пациента оценивают, учитывая его потребности в ней, выполнение ее до начала развития заболевания и важность для индивида. При потере или изменении деятельности говорят об ограничении *активности*, трудностях в осуществлении *активности*, которые может испытывать индивид, или об *ограничении возможности участия* – проблемах, которые может испытывать индивид при вовлечении в жизненные ситуации.

Функции организма – это физиологические функции систем организма, включая психические функции. *Функции* – это механизмы в действии. Функции обычно существуют независимо от мотивации пациента. *Структуры организма* – это анатомические части организма (органы, конечности и их компоненты). *Структуры* классифицированы по анатомическому принципу по частям тела.

Таким образом, представленные выше программы медицинской реабилитации пострадавших в аварии на ЧАЭС в условиях стационара основывались на общепринятых клинических рекомендациях по медицинской реабилитации для пациентов с заболеваниями неврологического, травматолого-ортопедического и кардиологического характера.

Однако в каждом конкретном случае специалистами мультидисциплинарной реабилитационной бригады учитывались особенности индивида, нарушение его функций, структур, активности и участия, а также факторов окружающей среды, учитывая в анамнезе поражение организма радиационным излучением.

Подобная биопсихосоциальная модель воздействия на участников ЛПА на ЧАЭС в процессе проведения медицинской реабилитации показала свою высокую значимость и эффективность, что отразилось не только в улучшении клинического течения заболевания/травмы (функций и структур организма), а также – качества их жизни (активности и участия в повседневной жизнедеятельности), что подтвердилось нашим семилетним опытом наблюдения при оказании специализированной медицинской помощи в виде медицинской реабилитации пострадавших в аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде.

1.7. РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ

Реализация мероприятий Союзного государства Россия – Беларусь по преодолению последствий аварии на ЧАЭС предусматривает оказание адресной доступной специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживавшим (проживающим) на радиоактивно загрязненных территориях.

Система организации оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в рамках Союзного государства имеет организационные и методические особенности, которые включают пять основных этапов (планирование, согласование, информационно-аналитический, стационарный и заключительный – аналитический). Основной причиной госпитализаций пострадавших в аварии на ЧАЭС являлись болезни системы кровообращения, заболевания органов пищеварения и болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани.

При оказании СМП терапевтического профиля особое внимание уделялось диагностике и коррекции коморбидной патологии. При выполнении СМП хирургического профиля особое внимание уделяли индивидуальному подбору анестезиологического пособия, применению миниинвазивных эндоскопических хирургических вмешательств и профилактике послеоперационных осложнений.

Анализ опыта оказания ВМП пострадавшим в аварии на ЧАЭС на базе ВЦЭРМ позволил выявить наиболее востребованные виды ВПМ (сердечно-сосудистая

хирургия, травматология и ортопедия, офтальмология), а также отметить необходимость стабилизации соматического состояния до оказания ВПМ и проведения медицинской реабилитации после ВМП.

Результаты психологического обследования ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде с помощью общепринятых в психологической практике тестов отражают их текущее психическое и соматическое состояние, которое характеризуется снижением психического и физического тонуса, проявляется в низких значениях показателей самочувствия, активности, настроения, доминировании тревожно-фобических переживаний, дезадаптивных копинг-стратегий преодоления стрессовых ситуаций, нарушением смысложизненных ориентаций и качества жизни по показателям эмоционального и физического функционирования, признаками тревожности и депрессии.

Основной причиной медицинской реабилитации в условиях стационара пострадавших в аварии на ЧАЭС являлись заболевания ЦНС и органов чувств, заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы. Медицинская реабилитация выполнялась мультидисциплинарными бригадами с применением высокотехнологичных методов, особое внимание уделялось реализации индивидуальных комплексных программ восстановления здоровья с учетом тяжести состояния, реабилитационного потенциала и коморбидной патологии.

Литература

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В., Рогалев К.К., Сокуренок Г.Ю., Дударенко С.В., Савельева М.В. Специализированная медицинская помощь пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС: особенности организации, виды и объемы, ведущие классы заболеваний // Медицина катастроф. 2020. № 4. С. 5–12.

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В., Сокуренок Г.Ю., Магданов Д.Ф. Высокотехнологичная медицинская помощь пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС: особенности, профили, виды, объемы // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 3. С. 5–13.

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К., Гудзь Ю.В., Дударенко С.В. Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС в рамках мероприятий Союзного государства // Радиационная гигиена. 2018. Т.11. № 4. С. 1–9.

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К., Тарита В.А. Специализированная медицинская помощь в условиях круглосуточного стационара гражданам, подвергшимся воздействию вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2019. № 4. С. 5–11.

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Санников М.В., Савельева М.В. Качество жизни и смысложизненные ориентации у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Вестник психотерапии. 2020. С. 25–31.

Вишневецкая В.П. Психология образа болезни у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с психосоматической патологией (концепция, феноменология, особенности формирования и коррекции): дис. д-ра психол. наук. Научно-исследовательский институт радиационной медицины Республики Беларусь. Минск. 2004. 269 с.

Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2018 год. URL: www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/sfere-ohrany-zdorovya-za-2018.

Евдокимов В.И., Алексанин С.С., Бобринев Е.В. Анализ показателей заболеваемости, травматизма, инвалидности и смертности сотрудников Государственной противопожарной службы России (1996 – 2015 гг.): монография / науч.ред. В.И. Евдокимов; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-принт, 2019. 167 с. (Серия «Заболеваемость военнослужащих»; вып. 7).

Евдокимов В.И., Есауленко И.Э., Губина О.И. Качество жизни: оценка и системный анализ. Воронеж: ИСТОКИ, 2007. 242 с.

Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. М., 2019. 170 с. (www.rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218).

Леонтьев Д.А. Тест смысло-жизненных ориентации (СЖО). 2-е изд. М.: Смысл, 2000. 18с.

Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет / Под общей ред. чл.-кор. РАН В.К. Иванова, чл.-кор. РАН А.Д. Каприна. М.: ГЕОС, 2015. 450 с.

Мельницкая Т.Б., Хавыло А.В., Белых Т.В. Шкала оценки влияния травматического события (IES-R) применительно к радиационному фактору // Психологические исследования. 2011. № 5 (19). С. 15 – 21.

Мельницкая Т.Б., Рыбников В.Ю., Белых Т.В. Психологическая концепция культуры безопасности жизнедеятельности населения радиоактивно загрязненных территорий: монография. СПб.: Политехника-сервис, 2014. 170 с.

Национальный радиационно-эпидемиологический регистр. Данные по ЛПА на ЧАЭС за 1986 – 2019 гг. (не опублик.)

Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007.

Отчет о целевой субсидии «Скрининг онкопатологии, метаболических нарушений, углубленное клинико-лабораторное обследование и формирование базы данных с его результатами по ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС» (шифр «Скрининг»). СПб.: ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России, 2020. 214 с.

Патогенетические механизмы формирования метаболического синдрома и особенности его терапии у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде : Руководство. СПб.: ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России, 2020. 86 с.

Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. СПб.: Речь, 2007. 350с.

Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С. [и др.]. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. № 2. С. 81 – 101.

Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. // Вопросы психологии. 1973. № 6. С.141 – 145.

Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной, личностной тревожности Ч.Д. Спилбергер / Ю.Л. Ханин. Л.: ЛНИИФК, 1976. 40 с.

Боголюбов В.М. / Медицинская реабилитация. М.: Издательство БИНОМ, 2016. 368 с.

Иванова Г.Е., Мельникова Е.В. Практическое руководство оценочных шкал в медицинской реабилитации. СПб.: ПОЛИТЕХНИКА Издательство, 2020. 184 с.

Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. / Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 560 с.

Рогалев К.К., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В., Лобанова Ю.В. Методические рекомендации по оказанию специализированной адресной медицинской помощи участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / под редакцией С.С. Алексанина : Методические рекомендации. СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, 2016. 60 с.

30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции» / под ред. С.С. Алексанина. СПб.: Политехника-принт, 2016. 506 с.

Глава 2

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ УЧАСТИЯ В ЛИКВИДАЦИОННЫХ РАБОТАХ

В базе Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР), созданного для целей наблюдения за состоянием здоровья, оказания адресной медицинской помощи и прогнозирования медицинских радиологических последствий у граждан, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, содержатся сведения о полученных дозах внешнего облучения ЛПА на ЧАЭС. Однако информация о дозе внешнего облучения у многих ЛПА на ЧАЭС отсутствует. Так, по данным Северо-Западного регионального центра НРЭР, сведения о лучевой нагрузке отсутствуют у 32,8 % зарегистрированных в базе ЛПА на ЧАЭС; по данным Всеармейского регистра, сформированного в 1986 г., не имеют официально зарегистрированной дозы 11,1 % ЛПА на ЧАЭС, включенных в него [Алексанин С.С. и др., 2017]. Отсутствие в официальных источниках сведений о лучевой нагрузке большой группы ЛПА на ЧАЭС свидетельствует о необходимости восстановления информации о полученных дозах облучения для этой категории лиц. Данная информация является одним из важных факторов, имеющих значение при принятии решения о социальных компенсациях, прогнозировании отдаленных последствий облучения, выборе мер медицинской поддержки.

Многочисленными исследованиями неоднократно были продемонстрированы возможности биологической цитогенетической дозиметрии, которая позволяет оценить дозу облучения не только в ближайшее время после воздействия ионизирующих излучений, но и проводить оценку доз облучения ретроспективно [Снигирева Г.П. и др., 2007; Cytogenetic dosimetry, 2011]. В связи с этим было проведено цитогенетическое обследование 108 ЛПА на ЧАЭС спустя 27–30 лет после участия в ликвидационных работах. Обследованные ЛПА на ЧАЭС работали в зоне аварии на ЧАЭС в 1986–1987 гг. Длительность участия в ликвидационных работах составляла от 2 дней до нескольких месяцев, в среднем – 121 день. Абсолютное большинство обследованных составляли мужчины (104 человека). Возраст ЛПА на ЧАЭС на момент исследования был от 51 года до 88 лет. Группу сравнения составили 50 человек аналогичного возраста, проходившие медицинское обследование во ВЦЭРМ, не имевшие контактов с ионизирующими излучениями в анамнезе, за исключением диагностических рентгенологических исследований.

Исследования выполняли по стандартным методикам, рекомендованным при выполнении цитогенетической биологической дозиметрии [Снигирева Г.П. и др., 2007; Cytogenetic dosimetry, 2011]. Анализировали стабильные (FISH-транслокации) и нестабильные хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови. Анализ

стабильных aberrаций был выполнен у 75 ЛПА на ЧАЭС, нестабильных aberrаций – у 74 человек.

Образцы крови в количестве 0,5 мл помещали в стерильный флакон для культивирования, содержащий смесь для культивирования клеток: культуральная среда RPMI 1640 (4 мл), 1 мл эмбриональной телячьей сыворотки, фитогемагглютинин в количестве 50 мкг на 5 мл культуральной среды, глутамин. Культивирование клеток проводили в CO₂ инкубаторе при температуре 37 °С. Через 46–48 ч от начала культивирования в пробирки добавляли колхицин в конечной концентрации 0,005 мкг/мл. Приготовление препаратов метафазных хромосом лимфоцитов периферической крови производили по стандартной методике [Снигирева Г.П. и др., 2007] через 50–52 ч после постановки культур клеток. Окрашивание препаратов осуществляли в зависимости от исследования.

Для анализа FISH-транслокаций окрашивание проводили с применением трехцветной комбинации полнохромосомных ДНК-зондов для хромосом 1, 2 и 4 (желтый, красный, зеленый флюорохромы соответственно) и технологии FISH [Снигирева Г.П. и др., 2007]. Анализ препаратов выполнили с использованием флюоресцентного микроскопа. Для каждого пациента проанализировали от 800 до 2500 клеток, что, учитывая количество ДНК (22,2 % ДНК генома клетки), содержащееся в хромосомах, к которым были использованы зонды, составляло от 300 до 1000 эквивалентных клеток. Учитывали реципрокные и нерципрокные транслокации. Анализ проводили только в стабильных клетках, т.е. клетках, в которых отсутствовали нестабильные aberrации. На основании геномной частоты выявленных транслокаций, осуществляли расчет биологической дозы облучения с применением методических рекомендаций [Снигирева Г.П. и др., 2007] и с использованием программы DoseEstimate, предоставленной разработчиками программы [Ainsbury E.A., Lloyd D.C., 2010].

Для исследования нестабильных хромосомных aberrаций препараты окрашивали красителем Гимза–Романовского. Анализировали не менее 500 метафаз. Учитывали все типы нестабильных хромосомных aberrаций: одиночные фрагменты, хроматидные обмены, парные фрагменты, дицентрические и иные полицентрические хромосомы, кольцевые хромосомы.

Статистическую обработку результатов провели с использованием программы Statistica 10.0. Использовали анализ Манна–Уитни для сравнения цитогенетических показателей ЛПА на ЧАЭС и группы сравнения.

В результате анализа транслокаций было установлено, что у большинства обследованных ЛПА на ЧАЭС частота стабильных нарушений находится в пределах от 0 до 10 транслокаций на 1000 клеток, что не превышает соответствующие возрасту контрольные показатели [Воробцова И.Е. и др., 1999; Sigurdson A.J. et al., 2008]. Средняя частота транслокаций на 1000 клеток составила $(10,33 \pm 1,82)$ транслокаций (при минимальном и максимальном значениях от 0 до 101 соответственно).

Распределение частоты стабильных aberrаций представлено на рис. 2.1. У 14 пациентов частота транслокаций превысила возрастные показатели, что позволило провести оценку дозы облучения. Биологические дозы радиационного воздействия находились в пределах от 14 до 48 сГр. У 3 пациентов частота транслокаций значительно превышала показатели, установленные для всех остальных обследованных.

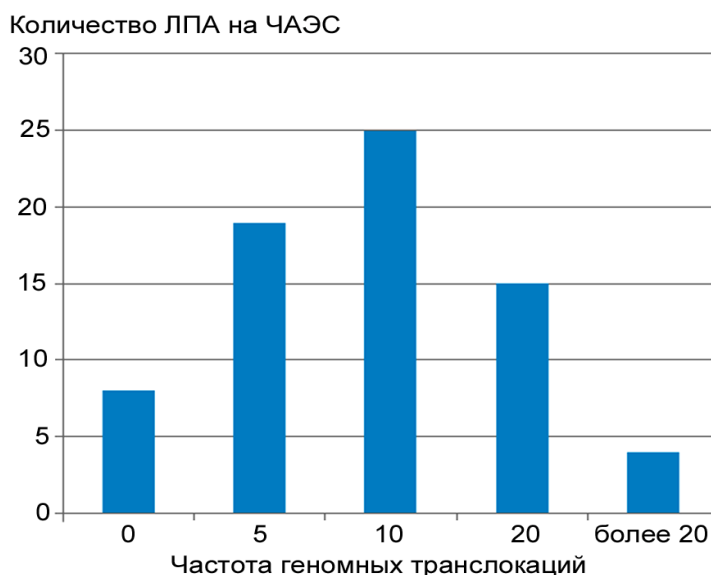


Рис. 2.1. Частота транслокаций (на 1000 клеток) у ЛПА на ЧАЭС.

Анализ медицинских данных (историй болезни пациентов) показал, что ранее, до проведения цитогенетического обследования, в связи с наличием онкологических заболеваний они получали химическую или лучевую терапию. В результате этого частота транслокаций свидетельствовала о накопленной дозе облучения не только вследствие контактов с ионизирующими излучениями в зоне Чернобыльской аварии, но и в результате проведенного лечения. У 2 пациентов были выявлены клональные aberrации с вовлечением хромосом 1 и 2. Каждый пациент имел, как минимум, 2 типа клональных нарушений. Наличие данного типа нарушений было заподозрено при проведении FISH-диагностики на основании выявления транслоцированных хромосом со сходными морфологическими характеристиками. Для доказательства клональности нарушений данный тип перестроек был верифицирован с применением метода дифференциального G-окрашивания. В момент проведения исследований у этих пациентов не были диагностированы онкологические заболевания, лучевая и химиотерапия им не проводилась, но высокая частота клональных нарушений не позволила провести оценку дозы облучений с помощью FISH-анализа транслокаций.

С учетом того, что количественную оценку облучения было возможным определить только для 18 % обследованных, можно предположить, что у остальных пациентов доза облучения находилась ниже границ чувствительности метода анализа

транслокаций, который по данным литературы находится в пределах от 10 сГр [Снигирева Г.П. и др., 2007; Cytogenetic dosimetry, 2011]. Принимая во внимание тот факт, что метод анализа дицентрических хромосом является чувствительным биологическим индикатором радиационного воздействия, для обследования ЛПА на ЧАЭС был применен и этот методический подход.

В результате выполнения цитогенетического исследования лимфоцитов периферической крови у ЛПА на ЧАЭС были выявлены различные типы нестабильных нарушений хромосом – хромосомного типа и хроматидного типа. Нарушения хромосомного типа были представлены хромосомными фрагментами, а также дицентрическими, трицентрическими, кольцевыми хромосомами, которые принято рассматривать в качестве радиационных маркеров. Частота радиационных маркеров достоверно превысила показатели в группе сравнения (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Частота нестабильных хромосомных aberrаций у ЛПА на ЧАЭС и группы сравнения ($M \pm m$)

Хромосомные aberrации	ЛПА на ЧАЭС	Группа сравнения	$p =$
Общее количество	$0,60 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,09$	0,24
Одиночные фрагменты	$0,30 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,07$	0,36
Хроматидные обмены	$0,06 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,03$	0,35
Парные фрагменты	$0,12 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,03$	0,23
Радиационные маркеры	$0,11 \pm 0,02$	$0,04 \pm 0,03$	0,0001

Анализ нестабильных aberrаций показал, что радиационные маркеры были обнаружены у 45,1 % ЛПА на ЧАЭС. Данный тип хромосомных aberrаций относят к нестабильным хромосомным aberrациям, частота которых снижается со временем после облучения, однако, в литературе неоднократно была продемонстрирована длительная персистенция этого типа нарушений после воздействия радиации [Awa A., 1997; Little M.P. et al., 2014; Ramalho A.T. et al., 1998; Tanaka K. et al., 2016], в том числе и у ЛПА на ЧАЭС [Снигирева Г.П. и др., 2007; Neronova E. et. al., 2003]. Это явление было отмечено у ЛПА на ЧАЭС уже в первые годы после аварии на ЧАЭС, и были высказаны гипотезы о сохранении этих нарушений в стволовых клетках или вследствие радиационно-индуцированной нестабильности генома, особого состояния облученных клеток, в результате которого нарушения генетического клеток продолжают возникать после облучения даже в отсутствие повреждающего фактора. В настоящем исследовании продемонстрировано наличие радиационных маркеров и 30 лет после участия в аварии на ЧАЭС при облучении малыми дозами радиации.

Другой тип хромосомных нарушений – хроматидные aberrации были представлены одиночными фрагментами и хроматидными обменами. Частота этого

типа aberrаций не превышала показатели группы сравнения (см. табл. 2.1), однако, обмены были обнаружены у 27 % ЛПА на ЧАЭС, в то время как среди группы сравнения обмены были выявлены достоверно реже – у 12 % ($X^2 = 6,24$; $p = 0,013$). Наличие хроматидных обменов наблюдалось у ЛПА на ЧАЭС ранее на протяжении многих лет цитогенетического мониторинга [Neronova E. et al., 2003]. По данным литературы, этот тип aberrаций часто обнаруживается у лиц, работающих с химическими факторами, и характерен для химического мутагенеза, что объясняет наличие обменов и в группе сравнения, которые контактируют с генотоксическими факторами окружающей среды в процессе своей трудовой деятельности. Однако обследованные нами ЛПА на ЧАЭС не имеют контактов с мутагенами подобного рода. Более того, этих людей не связывает какой-либо общий фактор: производственный или образа жизни, который бы оказывал влияние на эту группу лиц, как обследованных нами в настоящем исследовании, так и в более ранних работах, за исключением выполнения работ в зоне Чернобыльской аварии.

Можно предположить, что наличие хроматидных обменов у ЛПА на ЧАЭС также связано с воздействием радиации и является следствием возникшей радиационно-индуцированной нестабильности генома или повышенной чувствительности хромосомного аппарата облученных лиц к действию мутагенных факторов эндогенной или экзогенной природы. Гипотезу о повышенной чувствительности может поддержать и тот факт, что ранее нами было установлено, что хроматидные обмены чаще всего были отмечены у курящих ЛПА на ЧАЭС, у некурящих – их практически не было. При этом курение практически не влияет на хромосомный аппарат клеток у контрольных лиц, но эффекты обнаруживаются у лиц, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном [Karuppasamy S.V. et al., 2018]. Радиационно-индуцированная нестабильность генома связана с длительной персистенцией окислительного стресса, что может являться патогенетической основой развития отдаленных последствий облучения.

Полученные результаты по оценке генетического статуса пациентов, подвергшихся действию ионизирующей радиации вследствие Чернобыльской аварии, с помощью хромосомных aberrаций свидетельствуют о необходимости мониторингового наблюдения за состоянием здоровья пациентов, в особенности пациентов с наличием хромосомных нарушений, так как, несмотря на длительный период времени после облучения, с частотой, превышающей контрольные значения, выявляются радиационные маркеры, а также и другие нарушения, связанные с риском развития онкологических заболеваний.

Таким образом, в результате проведенного анализа нестабильных хромосомных aberrаций у 45,5 % ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 30 лет после участия в ликвидационных работах на станции выявлены радиационные маркеры, подтверждающие контакты с ионизирующими излучениями в анамнезе. С применением анализа стабильных aberrаций были определены биологические дозы

облучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, которые находились в пределах от 14 до 48 сГр.

В результате исследования также были выявлены факторы (состояние здоровья, наличие онкологических заболеваний, проведение радиотерапии или химической терапии), которые следует учитывать при проведении ретроспективной биологической дозиметрии, свидетельствующие о необходимости учета и анализа анамнестических данных пациентов для корректной трактовки полученных результатов.

Информация о дозе внешнего облучения, полученной ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) во время выполнения ликвидационных работ, позволяет прогнозировать медицинские последствия облучения и является основанием для решения вопроса о возмещении ущерба, причиненного здоровью ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. В случае отсутствия информации о полученной дозе внешнего облучения методы биологической цитогенетической дозиметрии: анализ нестабильных хромосомных aberrаций и оценка стабильных хромосомных aberrаций позволяют подтвердить факт воздействия ионизирующих излучений и реконструировать дозу облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующих излучений, даже спустя три десятилетия после выполнения ликвидационных работ.

Литература

Алексанин С.С., Шантырь И.И., Астафьев О.М. [и др.]. Реконструкция доз облучения участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с оценкой дозозависимых эффектов (по материалам ведомственного и национального регистра) : монография / Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб., 2017. 208 с.

Воробцова И.Е., Тимофеева Н.М., Богомазова А.Н., Семёнов А.В. Возрастная зависимость частоты стабильных хромосомных aberrаций, определяемых методом FISH, в лимфоцитах здоровых доноров и лиц, подвергшихся неконтролируемому облучению в малых дозах // Успехи геронтологии. 1999. № 3. С. 125–127.

Снигирева Г.П., Богомазова А.Н., Новицкая Н.Н. [и др.]. Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов : мед. технология № ФС-2007/015-У. М., 2007. 29 с. URL: <http://www.rncrr.ru/diagnostika/laboratornye-issledovaniya/laboratoriya-molekulyarnoy-biologii-i-tsitogenetiki/>.

Ainsbury E.A., Lloyd D.C. Dose estimation software for radiation biodosimetry // Health Phys. 2010. Vol. 98, N 2. P. 290–295. DOI: 10.1097/01.HP.0000346305.84577.b4.

Awa A. Analysis of chromosome aberrations in atomic bomb survivors for dose assessment: studies at the Radiation Effects Research Foundation from 1968 to 1993 // Stem Cells. 1997. Vol. 15. P. 163–173. DOI:10.1002/stem.5530150724/.

Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies / International Atomic Energy Agency. Vienna, 2011. 229 p.

Karuppasamy C.V., Ramachandran E.N., Anil Kumar V. [et al.]. Frequency of chromosome aberrations among adult male individuals from high and normal level natural radiation areas of Kerala in the southwest coast of India // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 2018. Vol. 828. P. 23–29. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.02.002.

Little M.P., Kwon D., Doi K., Simon S.L. [et al.]. Association of Chromosome Translocation Rate with Low Dose Occupational Radiation Exposures in U.S. Radiologic Technologists // Radiation Research. 2014. Vol. 182, N 1. P. 1–17. DOI: 10.1667/RR13413.1.

Neronova E., Slozina N., Nikiforov A. Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the Chernobyl accident // Radiat. Res. 2003. Vol. 160. P. 46–51. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)160[0046:caicws]2.0.co;2.

Ramalho A.T., Costa M.L., Oliveira M.S. Conventional radiation-biological dosimetry using frequencies of unstable chromosome aberrations // Mutat. Res. 1998. Vol. 404, N 1/2. P. 97–100. DOI: 10.1016/s0027-5107(98)00099-2.

Sigurdson A.J., Ha M., Hauptmann M. [et al.]. International study of factors affecting human chromosome translocations // Mutat. Res. 2008. Vol. 652, N 2. P. 112–121. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2008.01.005.

Tanaka K., Ohtaki M., Hoshi M. Chromosome aberrations in Japanese fishermen exposed to fallout radiation 420–1200 km distant from the nuclear explosion test site at Bikini Atoll: report 60 years after the incident // Radiat. Environ. Biophys. 2016. Vol. 55, N 1. P. 329–237. DOI: 10.1007/s00411-016-0648-3.

Глава 3
СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ И ЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ
В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

3.1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ
ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ
ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ.
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) имеет широкое распространение в популяции и прогрессирующее течение с постепенным развитием когнитивных, эмоционально-волевых, двигательных и координаторных нарушений, приводящих к инвалидизации и значительному снижению качества жизни. К основным причинам развития цереброваскулярной патологии относят возраст, гиподинамию, избыточную массу тела, курение, злоупотребление алкоголем, атеросклероз, артериальную гипертензию, сахарный диабет и стресс [Григорьева В.Н и др., 2000; Суслина З.А. и др., 2009]. Исследования, посвященные изучению распространенности дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у ЛПА на ЧАЭС, указывают на более частое ее развитие, чем в популяции в целом. В качестве возможных причин, определивших высокую заболеваемость хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) среди ЛПА на ЧАЭС, рассматривается совокупность всех факторов, сопутствующих противоаварийным работам, включая малые дозы радиации, психогенный и физический стресс во время аварийных работ, социально-психологическую напряженность, связанную с получением льгот после окончания работ, хронический алкоголизм, табакокурение и их сочетания.

Для определения особенностей клинической картины и основных факторов, повлиявших на развитие ЦВЗ у ЛПА на ЧАЭС, нами были проанализированы результаты углубленного обследования 260 ЛПА на ЧАЭС, госпитализированных в клинику ВЦЭРМ в период 2007–2014 гг., с основным диагнозом ДЭ. Результаты этого анализа опубликованы в монографии «30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции» [Тихомирова О.В. и др., 2016]. Нами было показано, что основными клиническими проявлениями при ДЭ были эмоционально-волевые расстройства и когнитивные нарушения, которые были диагностированы в 89 и 80 % случаев соответственно. Сопоставление выраженности выявленных изменений с основными факторами риска показало значимость как сосудистых, так и социальных факторов. Среди сосудистых факторов, определяющих прогрессирование ДЭ у ЛПА на

ЧАЭС ведущую роль играли утолщение комплекса интима–медиа, наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях, снижение цереброваскулярной реактивности, выявленной по данным доплерографии, и гипертоническая болезнь. Гипертоническая болезнь, диагностированная у 79 % ликвидаторов с ЦВЗ, приводила к поражению мелких и крупных артерий и имела значимые корреляции со степенью ДЭ и когнитивными нарушениями.

В патогенезе сосудистого поражения головного мозга у ликвидаторов, наряду с дислипидемией и нарушением обмена глюкозы существенную роль играли активация свободно-радикального окисления (СРО) и неспецифическое воспаление сосудистой стенки, маркером которого было повышение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБвч). Курение и злоупотребление алкоголем, несмотря на широкое распространение этих вредных привычек среди ликвидаторов, не имели значимых связей ни со степенью ДЭ, ни с выраженностью когнитивных нарушений. Значимыми социальными факторами риска оказались уровень образования, эмоционально-волевые нарушения и отсутствие трудовой деятельности. Наиболее значимая связь снижения когнитивных функции выявлена с отсутствием профессиональной деятельности ($r = -0,506$).

Итогом многолетнего наблюдения были сформированные представления о ведущей роли дисфункции эндотелия в патогенезе макро- и микроангиопатии, определившей раннее развитие и прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии у ЛПА на ЧАЭС. Для уточнения патофизиологических механизмов развития этой патологии в период с 2014 по 2020 г. мы проводили углубленное обследование участников ЛПА на ЧАЭС с ДЭ, которое включало:

- оценку распространенности утолщения комплекса интима–медиа и атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях с определением основных факторов риска развития атеросклероза у ЛПА на ЧАЭС и в группе контроля;
- оценку выраженности сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ с анализом взаимосвязи этих изменений с когнитивными нарушениями у ЛПА на ЧАЭС и в группе контроля;
- комплексную оценку системы гемостаза для верификации возможных маркеров микрососудистого поражения;
- комплексную оценку нарушений сна для уточнения возможных влияний нарушений сна на развитие ЦВЗ.

Распространенность и особенности патогенеза атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с дисциркуляторной энцефалопатией

Атеросклероз – системное заболевание с различными клиническими проявлениями. Атеросклеротическое поражение сонных артерий стоит на втором

месте по распространенности после атеросклероза нижних конечностей. Распространенность субклинического атеросклероза (АС) сонных артерий среди мужчин 40 – 54 лет составляет, по данным популяционного исследования, 36 % [Fernández-Friera L. et al., 2015]. Наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) с сужением просвета сосуда более чем на 50 % значительно увеличивает риск развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Распространенность поражения сонных артерий со стенозом $\geq 50\%$ среди мужчин, больше чем среди женщин и составляет 4,8 % в возрасте до 70 лет и 12,5 % – среди мужчин старше 70 лет [Marjolein de Weerd. et al., 2009]. Многочисленные популяционные исследования показали, что важным для прогноза является не только выявление наличия АСБ с оценкой выраженности стенозирования сосудов, но и диагностика утолщения комплекса интима–медиа (КИМ). Показана связь утолщения КИМ с возрастом, гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, риском развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Для оценки толщины КИМ и АС брахиоцефальных артерий (БЦА) нами использовался ультразвуковой сканер «ALPIO-300» фирмы «Toshiba» (Япония). Толщину КИМ измеряли с соблюдением методических условий Маннхеймского консенсуса (2004–2006–2011 гг.) [Touboul P.J. et al., 2012]. Согласно Рекомендации Европейского общества гипертонии (ESH), Европейского общества кардиологов (ESC) и Российского общества по артериальной гипертонии в качестве верхней границы нормы рассматривали толщину КИМ общей сонной артерии 0,9 мм. Степень сужения сонной артерии определяли по критериям ECST.

Цереброваскулярную реактивность (ЦВР) оценивали по тесту с задержкой дыхания. Выраженность вазодилататорной реакции оценивали по отношению средней линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии после задержки дыхания к исходной средней скорости кровотока. Распространенность и выраженность атеросклеротического поражения БЦА, по данным дуплексного сканирования, среди ЛПА на ЧАЭС с ДЭ, проходивших обследование в клинике № 2 ВЦЭРМ в период с 2014 по 2018 годы, представлены в табл. 3.1.

В настоящее время среди госпитализируемых на отделение неврологии ЛПА на ЧАЭС преобладают пациенты пожилого и старческого возраста с распространенностью атеросклеротического поражения сонных артерий, превышающего популяционные данные.

Учитывая значительное прогрессирование АС с возрастом для преимущественной оценки других факторов риска, повлиявших на развитие АС у ЛПА на ЧАЭС с ДЭ, детальный анализ провели среди пациентов в возрасте 40 – 65 лет. Основываясь на представлениях о значительной роли метаболического синдрома в патогенезе атеросклероза, проводили сравнение показателей в зависимости от его наличия или отсутствия. Последовательно были отобраны 30 ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом (МС) – группа 1, 30 ЛПА без МС – группа 2.

Таблица 3.1

Характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий по данным дуплексного сканирования БЦА у ЛПА на ЧАЭС с дисциркуляторной энцефалопатией

Характеристика атеросклероза	Ликвидаторы с ДЭ, обследованные в 2014–2019 гг. (n=221)
Возраст, лет (M±SD)	64 ± 8,1
Возраст, лет (min–max)	46 – 88
Толщина КИМ, мм (M±SD)	1,01 ± 0,2
Утолщение КИМ более 0,9 мм, n (%)	150 (68)
Наличие бляшек ВСА, n (%)	142 (64)
Наличие бляшек ВСА со стенозированием ≥ 50% по диаметру, n (%)	33 (15)
Наличие бляшек ВСА со стенозированием ≥ 70% по диаметру, n (%)	5 (2)
Kp+ (M±SD)	1,29 ± 0,11

В контрольные группы вошли 30 пациентов с ДЭ и МС, не имевшие контакта с радиацией (группа 3), 30 пациентов с ДЭ без МС, не имевшие контакта с радиацией (группа 4). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. При сравнении группы ЛПА на ЧАЭС с МС и контроля с МС выявлено 100 % наличие гипертонической болезни в обеих группах. Распространенность абдоминального ожирения была несколько выше среди контроля (100 и 88 % соответственно), но эти различия не достигли уровня значимости.

При сравнении группы без МС с контрольной группой без МС выявлено более высокое распространение гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета (СД) в группе ЛПА на ЧАЭС и более частое повышение уровня триглицеридов в группе контроля (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Распространенность факторов риска и компонентов метаболического синдрома в обследованных группах

Показатели	Группа 1 (ЛПА на ЧАЭС с МС), n=30	Группа 2 (ЛПА на ЧАЭС без МС), n=30	Группа 3 (контроль с МС), n=30	Группа 4 (контроль без МС), n=30
Возраст, лет (M±SD)	52,0 ± 4,6	51 ± 5,5	49,2 ± 5,8	49,6 ± 6,7
Гипертоническая болезнь, n (%)	30 (100)	23 (78) #	30 (100)	14 (47)
Сахарный диабет, n (%)	10 (33)*	4 (13) #	3 (10)	0 (0)
Окружность талии, < 94 см, n (%)	26 (88)	15 (50)	30 (100)	17 (58)
ХС ЛПВП, < 1,0 ммоль/л, n (%)	5 (17)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Триглицериды, > 1,7 ммоль/л, n (%)	17 (57)*	2 (7)#	25 (83)	8 (27)
Глюкоза > 5,8 ммоль/л, n (%)	16 (53)	2 (7)	14 (47)	1 (3)

* $p < 0,05$ при сравнении группы 1 и 3;

$p < 0,05$ при сравнении группы 2 и 4.

Гипертриглицеридемия достоверно чаще встречалась в группе контроля, а снижение уровня ХС-ЛПВП – с равной частотой. Распространенность сахарного диабета была выше в группе ЛПА на ЧАЭС, но повышение уровня глюкозы выше 5,6 ммоль/л встречалось в обеих группах с равной частотой.

Результаты оценки состояния экстра- и интракраниальных артерий в обследованных группах представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Результаты дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных артерий
в обследованных группах

Показатели	Группа 1 (ЛПА на ЧАЭС с МС), n=30	Группа 2 (ЛПА на ЧАЭС без МС), n=30	Группа 3 (контроль с МС), n=30	Группа 4 (контроль без МС), n=30
КИМ > 0,9, n (%)	18 (60) ***, ^	10 (33)	2 (7)	3 (10)
КИМ, мм (M±SD)	1,02 ± 0,20***, ^	0,88 ± 0,17	0,76 ± 0,16	0,74 ± 0,12
Наличие АСБ, n (%)	17 (57)	17 (57)	10 (33)	10 (33)
Стеноз ≥ 50 %	4 (13)	3 (10)	1 (3)	0 (0)
Кр+ (M±SD)	1,31 ± 0,04*, ^	1,35 ± 0,07	1,35 ± 0,08	1,37 ± 0,08

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ при сравнении группы 1 и 3;

$p < 0,05$ при сравнении группы 2 и 4; ^ $p < 0,05$ при сравнении группы 1 и 2.

Сравнение показателей утолщения КИМ, выраженности АС БЦА и цереброваскулярной реактивности в контрольных группах не выявило никаких различий между пациентами с МС и без него. В отличие от этого ЛПА на ЧАЭС с МС по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без МС имели более выраженные утолщение КИМ и достоверное снижение цереброваскулярной реактивности. Распространенность АСБ и наличие стенозов ≥ 50 % были в обеих группах одинаково. При сопоставлении ЛПА на ЧАЭС с МС с контрольной группой с МС выявлено значительно более частое и выраженное утолщение КИМ в группе ЛПА на ЧАЭС. Наличие АСБ также было несколько выше, но эти различия не достигли уровня значимости (57 и 33 %, $p = 0,06$). Утолщение КИМ и наличие АСБ в контрольных группах с МС и без МС встречались с равной вероятностью.

Проведение корреляционного анализа (табл. 3.4) показало, что имеются различия в показателях, связанных с утолщением КИМ и АС, в группе ЛПА на ЧАЭС и контроле. Значимое утолщение КИМ было характерно для обеих групп ЛПА на ЧАЭС и связано с артериальной гипертензией, снижением уровня ХС ЛПВП и повышением уровня триглицеридов. В отличие от этого утолщение КИМ редко выявлялось в контрольной группе как среди пациентов с МС, так и без него. Основными показателями, связанными с утолщением КИМ в контрольной группе, были абдоминальное ожирение и гипергликемия.

Результаты корреляционного анализа между компонентами МС и АС с поражением сонных артерий в группе ЛПА на ЧАЭС и контрольной группе (КГ)

Показатели	КИМ		АСБ	
	ЛПА на ЧАЭС	КГ	ЛПА на ЧАЭС	КГ
САД, мм рт. ст.	0,5	0	0,37	0
ДАД, мм рт. ст.	0,34	0	0,26	0
ОТ, см	0	0,22	0	0
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,28	0	0	0
Триглицериды, ммоль/л	0,21	0	0	0
Глюкоза, ммоль/л	0	0,35	0	0,3

Наличие АСБ в сонных артериях встречалось в группах ЛПА на ЧАЭС несколько чаще, чем в контрольных группах. Основным показателем, связанным с развитием АСБ у ЛПА на ЧАЭС, была артериальная гипертензия, а в контрольной группе – гипергликемия.

Показатели распространенности АС в контрольной группе не превышают средних значений в популяции. Отсутствие различий в выраженности атеросклеротического поражения в контрольных группах с наличием и отсутствием МС можно объяснить тем, что контрольная группа в нашем исследовании не являлась группой здоровых людей, это были пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией и наличием факторов сердечно-сосудистого риска как у пациентов с МС, так и без него. Различия в количестве компонентов МС в этих подгруппах не сказалось на выраженности АС и утолщении КИМ.

В отличие от контрольной группы распространенность АСБ среди ЛПА на ЧАЭС превышала популяционное значение, однако также не отличалась в подгруппах с МС и без него. Основным показателем, связанным с выраженностью АС, была артериальная гипертензия, распространенность которой в обеих подгруппах была высокой (100 и 80 %).

Наибольшие различия между всеми группами были выявлены по толщине КИМ и цереброваскулярной реактивности. Утолщение КИМ и снижение ЦВР среди ЛПА на ЧАЭС были значительно больше выражены, чем среди контроля, при этом в подгруппе ЛПА на ЧАЭС с МС эти изменения были выше, чем среди ЛПА на ЧАЭС без МС. Утолщение КИМ в группе ЛПА на ЧАЭС было связано не только с ГБ, но и с повышенным уровнем триглицеридов и снижением ХС-ЛПВП.

Таким образом, утолщение КИМ и снижение цереброваскулярной реактивности были наиболее характерными признаками поражения сосудов, кровоснабжающих головной мозг у ЛПА на ЧАЭС, встречались чаще, чем в соответствующих контрольных группах, и могут отражать более частое и выраженное поражение эндотелия среди ЛПА на ЧАЭС. Диспансерное наблюдение за ЛПА на

ЧАЭС должно включать дуплексное сканирование сонных артерий. Согласно современным стандартам лечения АС, необходимо назначение агрессивной липидснижающей терапии с достижением целевого уровня ХС ЛПНП в зависимости от риска ССЗ, антиагрегантной терапии при стенозах $\geq 50\%$ и хирургическое лечение при стенозах $\geq 70\%$.

Характеристика микрососудистого поражения головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции по данным магнитно-резонансной томографии

Основной причиной хронической ишемии мозга является болезнь малых сосудов (БМС). Хотя на ранних стадиях БМС может быть бессимптомной, она представляет большой риск для здоровья. БМС является преморбидным состоянием около 20 % всех инсультов и около 45 % деменции. Основными факторами риска развития патологии мелких сосудов являются возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром. Все больше данных свидетельствует о патогенном влиянии стресса в развитии БМС. Непосредственная прижизненная визуализация мелких интракраниальных сосудов невозможна, и поэтому современные критерии оценки выраженности БМС основаны на анализе магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – это современный метод лучевой диагностики, позволяющий максимально достоверно визуализировать структуры головного мозга и оценивать их повреждение при острой и хронической ишемии. Согласно международным стандартам STRIVE [Wardlaw J.M. et al., 2013], БМС вызывает поражение белого вещества головного мозга, которое включает в себя лакуны, недавно перенесенные маленькие подкорковые инфаркты мозга, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, поверхностный корковый сидероз и атрофию мозга. Данные МР-признаки рассматриваются исследователями цереброваскулярных заболеваний как маркеры дисциркуляторного процесса, с высокой достоверностью сигнализирующие о риске возникновения когнитивных нарушений (КН) и возможной инвалидизации пациента в будущем [Shi Y. et al., 2016].

Множественные очаги глиоза визуализируются на МРТ в виде мелких округлых участков ГИБВ и являются одними из самых частых проявлений синдрома хронической ишемии головного мозга. Характерным МР-признаком очагового поражения белого вещества мозга при ДЭ являются субкортикальная и паравентрикулярная локализация изменений. В тяжелых стадиях ДЭ типично вовлечение в процесс базальных структур, слияние очагов в диффузные зоны. Точечные очаги ГИБВ сосудистого генеза и лейкоареоз в виде диффузных участков повышенного по Т2ВИ сигнала в белом веществе являются следствием нарушения

кровоснабжения в мелких пенетрирующих сосудах.

Повторные эпизоды церебральных гипертензивных кризов сопровождаются поражением сосудистого эндотелия, вазогенным отеком мозга, транссудацией плазменных белков, что ведет к периваскулярному энцефалолизису. Изначально предполагали, что поражение субкортикального и перивентрикулярного белого вещества головного мозга имеет один механизм, и оценивали выраженность поражения белого вещества в целом. Сопоставление поражения этих участков мозга с различными биомаркерами и факторами риска показало, что развитие поражения белого вещества в этих зонах имеет различный патогенез, поэтому необходимо оценивать поражение в этих зонах отдельно.

Однако, ученые указывают на сложность прогноза прогрессирования ДЭ при малом или умеренном количестве макроизменений, видимых на МРТ [Pantoni L. et al., 2007; Poggesi A. et al., 2014]. Диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) – методика прижизненной количественной и качественной оценки направленности диффузии воды в мозге человека. Этот метод позволяет реконструировать трехмерные изображения трактов белого вещества головного мозга и производить количественную оценку их состояния с помощью определения коэффициентов, характеризующих диффузионный процесс. ДТ-МРТ незаменима для определения скрытой демиелинизации, признаки которой невидимы на обычной МРТ, но уже могут иметь клиническое значение.

Наиболее важной количественной характеристикой диффузии является коэффициент фракционной анизотропии (КФА). Его изменения выражаются конкретным числовым значением, являясь достоверным маркером повреждения миелиновой оболочки аксона, и очень удобны для статистического учета. Работ, применяющих ДТ-МРТ при хроническом сосудистом поражении мозга, на данный момент немного. Однако имеющиеся исследования свидетельствуют о том, что когнитивное снижение характеризуется прогрессивным уменьшением значений фракционной анизотропии в перивентрикулярном белом веществе лобных долей, в семиовальных центрах и мозолистом теле [Wang S. et al., 2017].

В нашем исследовании стандартную магнитно-резонансную томографию выполняли на томографе «Magnetom Verio» с напряженностью магнитного поля 3 Тл («Siemens», Германия), программное обеспечение Syngo Imaging XS со следующим набором импульсных последовательностей (ИП):

- T2ВИ с использованием спинного эха – для оценки структур головного мозга, степень дифференцировки на серое и белое вещество;
- T1ВИ – для изучения морфологии головного мозга и визуализации кровоизлияний;
- TIRM (инверсия–восстановление) – для определения зон отека и диффузной атрофии вещества мозга, глиозных изменений;

– аксиальные T2ВИ и TIRM – визуализировали белое вещество головного мозга, острые нарушения мозгового кровообращения, диффузные поражения белого вещества мозга, последствия лакунарных инфарктов и кистозно-глиозно-атрофических изменений;

– T1ВИ, T2ВИ и TIRM, ввиду хорошей контрастности между тканью мозга и ликвором, – степень кортикальной атрофии;

– последовательность SWI – визуализировала зоны отложения гемосидерина, кальция и амилоида в базальных ядрах и вдоль крупных сосудов;

– диффузионно-взвешенные изображения – давали информацию о нарушениях диффузии протонов в зоне острого нарушения мозгового кровообращения или участках мозга, пораженных объемным или воспалительным процессом.

У всех обследуемых определяли наличие и количество очагов глиоза сосудистого генеза и постишемических лакунарных кист. Внутреннюю гидроцефалию оценивали по признакам расширения желудочковой системы мозга, наружную – при расширении конвекситальных пространств больших полушарий мозга и борозд мозжечка, смешанную – при сочетании признаков внутренней и наружной гидроцефалии. У всех пациентов, прошедших обследование, гидроцефалия носила заместительный (атрофический) характер.

Степень тяжести внутренней гидроцефалии оценивали по показателям размеров расстояния между передними рогами, задними рогами боковых желудочков, ширины тел боковых желудочков, III и IV желудочков с расчетом индекса передних рогов (соотношение расстояния между передними рогами и бипариетальным размером).

По результатам ДТ-МРТ рассчитывали КФА в следующих областях: верхний продольный пучок (в области семиовальных центров), лучистый венец, внутренняя капсула (переднее бедро, колено, заднее бедро), мозолистое тело, нижний продольный пучок, нижний лобно-затылочный пучок, таламус, ножки мозга, варолиев мост мозга.

Стандартные ИП МРТ были выполнены у 173 ЛПА на ЧАЭС в возрасте от 47 до 88 лет. Самыми частыми изменениями были субкортикальные очаги глиоза, которые выявлены у 161 (93 %) пациента. Множественные очаги глиоза (от 5 до 30) диагностированы у 142 (82 %) ЛПА на ЧАЭС. Характерными изменениями были также расширение III желудочка (у 60 %) и индекса передних рогов (у 24 %).

Для оценки факторов определяющих прогрессирования БМС по результатам МРТ, были выделены 2 группы. В 1-ю группу вошли 43 пациента с единичными субкортикальными очагами (от 0 до 4 очагов). 2-ю группу составили 130 пациентов с множественными субкортикальными очагами глиоза (от 5 до 30) (рис. 3.1).

Самым распространенным фактором сосудистого риска была АГ, которая встречалась в выделенных группах с равной вероятностью (84 и 87 %).



А – множественные очаги глиоза в белом субкортикальном веществе головного мозга.
 Б – лейкоареоз в виде «шапочек» вокруг желудочков и единичные лакуны.

Рис. 3.1. Характерные макроизменения белого вещества головного мозга сосудистого генеза.

В то же время, уровень измеренного офисного АД был у пациентов с множественными очагами достоверно выше. Группы не отличались по распространенности сахарного диабета и абдоминального ожирения. Пациенты с множественными очагами глиоза были старше, и распространенность атеросклероза брахиоцефальных артерий в этой группе была значительно выше. Группы не отличались по выраженности когнитивных расстройств, однако следует отметить, что в обеих группах когнитивное снижение было выявлено у большинства обследованных. В то же время, эмоционально-волевые нарушения были более значимы в группе с множественными очагами глиоза.

Таким образом, нарастание выраженности макроструктурного поражения белого вещества мозга было ассоциировано с возрастом, уровнем артериального давления и выраженностью атеросклероза. Четкой зависимости между выраженностью когнитивных расстройств и степенью макроструктурного поражения белого вещества головного мозга в обследованной группе получено не было.

Выделенные группы достоверно отличались по ширине III желудочка и индексу передних рогов, что подтверждает параллельное развитие микроочагового и атрофического поражения головного мозга сосудистого генеза. Характеристика выделенных групп представлена в табл. 3.5.

С целью изучения зависимости между микроструктурным поражением белого вещества и выраженностью когнитивных расстройств обследование с помощью ДТ-МРТ в период с 2015 по 2017 годы прошли 58 ЛПА на ЧАЭС (основная группа, ОГ), а также 43 пациента, не принимавших участия в ликвидации аварии на ЧАЭС, которые составили контрольную группу (КГ).

Таблица 3.5

Сравнительная характеристика групп с единичными и множественными очагами глиоза

Показатель	1-я группа <i>n</i> =43	2-я группа <i>n</i> = 130	<i>p</i>
Возраст, лет (M ± SD)	61,4 ± 9,3	67,1 ± 7,9	< 0,01
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	36 (84)	113 (87)	> 0,05
Офисное САД, мм рт. ст. (M ± SD)	131 ± 15,3	142 ± 22,0	< 0,05
Офисное ДАД, мм рт. ст. (M ± SD)	77 ± 8,0	84 ± 11,9	< 0,01
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	8 (18)	20 (15)	> 0,05
Атеросклероз, <i>n</i> (%)	23 (53)	97 (75)	< 0,01
Окружность талии, см (M ± SD)	99 ± 17,4	97 ± 12,3	> 0,05
Количество очагов глиоза (M ± SD)	2,1 ± 1,6	13 ± 6,1	< 0,001
Индекс передних рогов (M ± SD)	25 ± 3,6	27 ± 3,4	< 0,01
Ширина III желудочка, мм (M ± SD)	7,9 ± 2,2	9,7 ± 3,5	< 0,01
FAB, баллы (M ± SD)	16,8 ± 0,9	16,0 ± 1,7	> 0,05
FAB < 17, <i>n</i> (%)	18 (42)	67 (51)	> 0,05
MMSE, баллы (M ± SD)	26,8 ± 2,0	26,0 ± 2,3	> 0,05
MMSE < 28, <i>n</i> (%)	29 (67)	93 (71)	> 0,05
Тревога, балл (M ± SD)	6,7 ± 0,05	6,9 ± 3,6	> 0,05
Депрессия, балл (M ± SD)	6,5 ± 4,1	7,4 ± 3,2	< 0,05

Результаты этого исследования опубликованы в 2017 г. [Левашкина И.М. и др., 2017]. Средний возраст пациентов ОГ был (63,4 ± 1,1) года, КГ – (62,3 ± 1,3) года. У всех пациентов ОГ и КГ диагностировали ДЭ I или II степени. В анамнезе пациентов ОГ острых лучевых поражений не зарегистрировано. У пациентов обеих групп оценивали когнитивные нарушения (КН) по результатам нейропсихологического тестирования, включавшего краткое исследование психического статуса по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) и батарею методик FAB (Frontal Assessment Battery) по исследованию лобной дисфункции.

Разделение пациентов в пределах своих групп на 2 подгруппы происходило по результатам нейропсихологического тестирования. В 1-ю подгруппу вошли пациенты без нарушений КН (колебание MMSE составило от 28 до 30 баллов, FAB – от 17 до 18 баллов). Во 2-ю подгруппу включили пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и наличием деменции легкой степени (колебание MMSE составило от 20 до 27 баллов, FAB – от 11 до 16 баллов).

По результатам исследования в КГ при сравнении подгрупп с КН и без них отмечалось снижение анизотропии с высокой достоверностью ($p < 0,05$) в следующих зонах: в области передних отделов лучистого венца (белое вещество лобных долей), в переднем бедре внутренней капсулы (лобно-таламический путь), в области нижнего продольного пучка (белое вещество височных долей). В ОГ ЛПА на ЧАЭС

достоверное различие ($p < 0,05$) в снижении КФА отмечалось в тех же областях, что и в КГ, что показано в табл. 3.6.

Полученные данные говорят о том, что повреждение белого вещества лобных, височных долей и переднего бедра внутренней капсулы имеет основное значение в патогенезе КН как у ЛПА на ЧАЭС, так и у пациентов КГ, не испытывавших в прошлом воздействие комплекса факторов радиационной аварии.

Таблица 3.6

Значимые отклонения КФА в зонах головного мозга у пациентов в группах ($M \pm m$)

Анатомическая зона	ОГ		$p <$	КГ		$p <$
	с КН	без КН		с КН	без КН	
Лобные доли (передние отделы лучистого венца):						
правое полушарие	310,28±7,1	330,05±1,88	0,01	306,06 ± 9,31	359,43 ± 7,28	0,01
левое полушарие	304,77 ±6,9	327,69±2,11	0,01	302,94± 14,4	371,13± 10,9	0,01
Височные доли:						
правое полушарие	363,85±11,6	390,1 ± 3,15	0,05	454,39 ±14,1	521,89 ±10,8	0,01
левое полушарие	390,55 ± 9,8	423,15 ±2,6	0,01	473,84± 13,2	549,43± 12,5	0,01
Переднее бедро внутренней капсулы:						
правое полушарие	555,37±14,5	612,81 ± 2,9	0,01	589,26±12,78	663,08± 12,5	0,01
левое полушарие	536,42 ± 6,3	608,72 ± 3,5	0,01	578,0 ± 11,94	653,69 ± 12,2	0,01

При сравнении подгрупп без КН представители ЛПА на ЧАЭС демонстрировали существенное снижение КФА в лобных долях (в том числе и в области верхнего продольного пучка), височных долях и переднем бедре внутренней капсулы по сравнению с пациентами КГ. В то же время, при сравнении подгрупп с КН значительное снижение КФА отмечалось у ЛПА на ЧАЭС только в височных долях и переднем бедре внутренней капсулы.

Вторым этапом исследования для проверки гипотезы о влиянии последствий аварии на ЧАЭС на тракты головного мозга было сравнение между собой подгрупп с КН и без КН в обеих группах. Проводящие пути головного мозга со статистически достоверным снижением КФА представлены в табл. 3.7.

Проведенное нами исследование выявило связь между поражением белого вещества головного мозга в виде зон снижения фракционной анизотропии и результатами нейропсихологического тестирования. Нарушение целостности проводящих путей коррелировало с когнитивными расстройствами. У пациентов, имеющих когнитивную дисфункцию, отмечалось снижение КФА в трактах лобных, височных долей и переднего бедра внутренней капсулы (рис. 3.2, см. стр. 33).

Таблица 3.7

Значимые отклонения КФА в зонах головного мозга у пациентов в подгруппах ($M \pm m$)

Анатомическая зона	Пациенты без КН		$p <$	Пациенты с КН		$p <$
	ОГ	КГ		ОГ	КГ	
Лобные доли (верхний продольный пучок)						
правое полушарие	386,56 ± 4,6	423,56±12,7	0,05	397,49±11,6	409,62±10,0	0,4
левое полушарие	398,38 ± 3,8	427,46±11,7	0,05	416,68±10,6	424,47 ±9,2	0,9
Лобные доли (передние отделы лучистого венца):						
правое полушарие	330,05 ±1,9	359,43±7,28	0,001	310,28±7,06	306,06±9,31	0,9
левое полушарие	327,69±2,11	371,13±10,9	0,001	304,77±6,85	302,94±14,4	0,9
Височные доли:						
правое полушарие	390,06±3,15	521,89±10,8	0,001	363,85±11,6	454,39±14,1	0,001
левое полушарие	423,15±2,57	549,43±12,5	0,001	390,55±9,84	473,84±13,2	0,001
Переднее бедро внутренней капсулы:						
правое полушарие	612,81±2,89	663,08±12,5	0,001	555,37±14,2	589,26±12,8	0,05
левое полушарие	608,72±3,53	653,69±12,2	0,001	536,42±16,3	577,89±11,9	0,05

Снижение КФА наблюдалось в большей степени по ассоциативным волокнам, связывающим различные доли одного полушария.

Выявленные у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС изменения в белом веществе головного мозга сходны с подобными у пожилых людей с сосудистой патологией головного мозга. Однако протекают они более выражено, поддерживая гипотезу раннего старения мозга у больных, имеющих в анамнезе воздействие радиационной аварии (хронический стресс, малые дозы радиации и прочие факторы). Подобные микроструктурные изменения проводящих путей головного мозга могут быть зафиксированы с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии еще до появления жалоб пациентов на снижение когнитивных функций.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать метод структурной визуализации диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии как дополнительный к клинко-психопатологическому методу исследования головного мозга пациентов – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде.

Характеристика нарушений гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с дисциркуляторной энцефалопатией

Гемостаз – это сложный процесс, включающий адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию, образование тромбоцитарной пробки (агрегации), формирование фибриновой сети для стабилизации пробки, ретракцию сгустка и, наконец, фибринолиз. Доказано, что по мере увеличения как продолжительности, так и интенсивности воздействия стрессора (вне зависимости от его природы), сбалансированность в реакциях свертывающей и фибринолитической систем постепенно сменяется нарастающей гиперкоагуляцией, снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности, вплоть до появления в кровотоке признаков тромбинемии и угрозы развития внутрисосудистого свертывания крови.

Сравнение средних значений биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и гемостаза в выделенных группах представлено в табл. 3.8.

Таблица 3.8

Показатели эндотелиальной дисфункции, воспаления и гемостаза в группах пациентов с единичными и множественными очагами глиоза

Показатель	М ± SD	М ± SD	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	14 ± 7,6	15,3 ± 6,9	> 0,05
Фактор Виллебранда, %	160 ± 59	141 ± 6,3	> 0,05
СРБвч, мг/л	3,3 ± 3,3	3,0 ± 3,0	> 0,05
АПТВ, с	28,5 ± 3,8	26,5 ± 2,5	> 0,05
АТ III, %	105 ± 23	99 ± 15,2	> 0,05
Фибриноген, г/л	3,7 ± 0,9	3,6 ± 0,8	> 0,05
P-селектин, %	7,0 ± 3,6	6,9 ± 3,5	> 0,05
РАI-1, нг/мл	57 ± 30	59 ± 35	> 0,05
D-димер, нг/мл	265 ± 203	236 ± 157	> 0,05
V роста сгустка, мкм/мин	43,7 ± 11,9	56,0 ± 13,5	< 0,05

СРБвч – ультрачувствительный С-реактивный белок; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; АТ III – антитромбин III; РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

Для определения возможных лабораторных маркеров микрососудистого поражения головного мозга у ЛПА на ЧАЭС анализировали показатели гемостаза, эндотелиальной дисфункции и воспаления в группах, отличающихся по выраженности сосудистого поражения. В 1-ю группу вошли пациенты с единичными сосудистыми очагами глиоза (≤ 4), во 2-ю – с множественными (> 4). Кроме того, наличие множественных очагов глиоза сочеталось с более выраженными атрофическими изменениями головного мозга, о чем свидетельствовало увеличение индекса передних рогов и ширины III желудочка головного мозга во 2-й подгруппе.

Комплексная оценка распространенности нарушений гемостаза, дисфункции эндотелия и признаков воспаления выявила превышение референтных значений в обследованных группах по уровню гомоцистеина у 57 и 71 % соответственно ($p > 0,05$), повышение фактора Виллебранда – у 40 и 34 % ($p > 0,05$), уровня hsCRP – у 50 и 48 % ($p > 0,05$), PAI-1 – у 60 и 58 % ($p > 0,05$), D-димера – у 35 и 28 % ($p > 0,05$).

При сравнении средних по группам значений показателей дисфункции эндотелия (гомоцистеин и фактор Виллебранда), маркеров воспаления (CRPвч) и отдельных маркеров гемостаза (АПТВ, фибриноген, АТ III, Р-селектин, PAI-1 и D-димер) достоверных различий выявлено не было. Единственным из исследованных показателей, значение которого было значимо выше в группе с множественными очагами глиоза, была скорость роста сгустка, определяемая с помощью теста тромбодинамики. Тромбодинамика – глобальный тест качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания.

В основе метода лежит представление о том, что в живом организме свертывание происходит локально, в месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда или на поверхности клеток, несущих молекулы тканевого фактора. Процесс возникновения и роста сгустка регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки при помощи метода темного поля в течение 30 мин. Полученная серия фотоизображений показывает как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка во времени. Кроме роста основного сгустка от вставки-активатора, может регистрироваться динамика спонтанного свертывания в объеме плазмы крови, неконтактирующей с активирующей поверхностью вставки. Увеличение скорости роста сгустка является основным показателем, отражающим гиперкоагуляционное состояние.

Таким образом, в группе участников ЛПА на ЧАЭС с ДЭ выявлена высокая распространенность дисфункции эндотелия и гиперкоагуляционных нарушений, что отражает их значимость в развитии хронической ишемии мозга. В то же время, достоверная связь с прогрессированием микрососудистого поражения получена только для скорости роста сгустка в тесте тромбодинамики, что указывает на значимую роль нарушений плазменного гемостаза в прогрессировании данного заболевания.

Нарушения сна как фактор риска развития дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции

Хроническая инсомния – это повторяющиеся нарушения инициации, длительности, консолидации или качества сна, которые возникают несмотря на

наличие условий для нормального сна и проявляются различными вариантами ухудшения дневного самочувствия: повышенной дневной сонливостью, снижением внимания, памяти, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью. Современное общество характеризуется высокой распространенностью инсомнии, более чем 1/3 населения сообщают о ее симптомах [Roth T., 2007]. Предполагают, что связанная с гиперактивацией повышенная симпатическая активность в ночное время является значимой для развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Доказано, что инсомния является фактором риска развития других соматических и психических расстройств. Инсомния повышает риск развития артериальной гипертензии [Perin J.L. et al., 2014], хронической болезни почек [Huang S.T. et al., 2015], сахарного диабета [Lai Y.J. et al., 2013], инфарктов и инсультов [Wu M.P. et al., 2014; Hsu C.Y. et al., 2015].

Мы провели анализ распространенности инсомнии среди участников ЛПА на ЧАЭС, госпитализированных на отделение неврологии с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии в период 2014 – 2019 годов, а также оценили взаимосвязь этих нарушений с выраженностью сосудистого поражения головного мозга.

Углубленное исследование сна с использованием комплексной полисомнографии было выполнено 178 участникам ЛПА на ЧАЭС в возрасте от 46 до 88 лет, средний возраст – 64 (\pm 8,3) года. Клинически диагноз хронической инсомнии был выставлен 70 пациентам (39 %). Объективные данные по результатам полисомнографии показали еще более выраженную распространенность нарушений сна. Время засыпания более 30 мин выявлено у 76 (43 %) пациентов, время бодрствования внутри сна более 30 мин – у 150 (84 %), а более 60 мин – у 112 (63 %). Характерны были фрагментация сна с частыми пробуждениями и дефицит глубокого дельта-сна и фазы быстрого сна. Нарушения дыхания во сне в виде синдрома обструктивного апноэ встречались реже, чем инсомния. Синдром обструктивного апноэ сна средней степени тяжести диагностирован у 27 (15 %), тяжелой степени тяжести с индексом апноэ/гипоапноэ \geq 30 – у 17 (9 %).

Для определения взаимосвязи между нарушениями сна и сосудистым поражением головного мозга было выделено 2 подгруппы: с единичными (\leq 4) и множественными очагами глиоза. Кроме того, наличие множественных очагов глиоза сочеталось с более выраженными атрофическими изменениями головного мозга, о чем свидетельствовало увеличение индекса передних рогов и ширины III желудочка головного мозга во 2-й подгруппе (табл. 3.9).

Пациенты с более выраженным сосудистым поражением головного мозга характеризовались более выраженными когнитивными нарушениями (по шкале FAB) и более выраженными нарушениями сна со значительным снижением его эффективности.

Таблица 3.9

Выраженность когнитивных расстройств и нарушений сна в группах с единичными и множественными сосудистыми очагами глиоза в белом веществе головного мозга у ЛПА на ЧАЭС

Показатель	Единичные очаги глиоза (M ± SD)	Множественные очаги глиоза (M ± SD)	<i>p</i>
FAV, баллы	16,8 ± 0,9	16,0 ± 1,7	< 0,05
Латентность устойчивого сна, мин	20 ± 18	45 ± 48	> 0,05
Эффективность сна, %	77 ± 10	68 ± 17	< 0,05
Индекс передних рогов	25 ± 3,6	28 ± 3,4	< 0,01
Ширина III желудочка, мм	8,0 ± 2,2	9,8 ± 3,5	< 0,01

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие зависимости между эффективностью сна и количеством сосудистых очагов ($r = 0,29$; $p < 0,05$), а также эффективностью сна и скоростью роста сгустка по тесту тромбодинамики ($r = 0,24$; $p < 0,05$).

Эти данные позволяют предположить, что инсомния, проявляющаяся уменьшением времени сна и его фрагментацией, является одной из причин развития гиперкоагуляции с тромбозом мелких сосудов и развитием хронической ишемии мозга у ЛПА на ЧАЭС. С другой стороны – патогенетические механизмы прогрессирования хронической ишемии мозга при дефиците сна могут быть связаны с накоплением токсических продуктов, так как известно, что удаление накопленных токсических продуктов обмена происходит с участием глимфы преимущественно во время сна [Nedergaard M. et al., 2016].

Наше исследование показало, что значимым для прогрессирования микрососудистого поражения головного мозга у ЛПА на ЧАЭС, наряду с известными факторами риска (возраст, артериальная гипертензия, атеросклероз), являются инсомния и гиперкоагуляция. Можно предположить, что инсомния, как одно из следствий хронического стресса, может играть роль в развитии эндотелиальной дисфункции. С другой стороны – одним из проявлений эндотелиальной дисфункции являются нарушения гемостаза, объективная оценка которых возможна по тесту тромбодинамики. Полученные в ходе исследования результаты позволяют говорить о важности исследования нарушений сна и плазменного гемостаза у ЛПА на ЧАЭС с ДЭ и учета этих изменений при лечении и профилактики сосудистого поражения головного мозга

Высокая распространенность нарушений сна среди ЛПА на ЧАЭС и их роль в развитии цереброваскулярной патологии определяют высокую значимость лечения инсомнии. Среди препаратов с наибольшей эффективностью следует отметить препараты мелатонина (данные по дефициту мелатонина у ЛПА на ЧАЭС с сосудистыми заболеваниями представлены в соответствующем разделе монографии), а также антидепрессанты в связи с высокой распространенностью тревожных

расстройств и их связи с нарушением сна у ЛПА на ЧАЭС. Хороший эффект при лечении инсомнии у ЛПА на ЧАЭС мы отмечали при назначении тразадона.

Литература

Григорьева В.Н., Гусов А.В., Котова О.В. [и др.]. Роль эмоционального напряжения в развитии начальных форм хронической цереброваскулярной недостаточности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 5. С. 14–18.

Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Кожевникова В.В., Алексанин С.С. Возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке когнитивных расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (клинико-лучевое сопоставление) // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2017. № 4. С. 13–18.

Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с.

Тихомирова О.В., Захарова Н.И., Кожевникова В.В., Киндяшова В.В., Зыбина Н.Н. Цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, диагностика и лечение // 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / под ред. профессора С.С. Алексанина. СПб.: Полетихника-принт, 2016. С. 20–38.

Fernandez-Friera L., Pecalvo J.L., Fernández-Ortiz A. [et al.] Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort. // The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study Circulation. 2015; 131: 2104–2113.

Hsu C.Y., Chen Y.T., Chen M.H., Huang C.C., Chiang C.H., Huang P.H., Chen J.W., Chen T.J., Lin S.J., Leu H.B., Chan W.L. The Association Between Insomnia and Increased Future Cardiovascular Events: A Nationwide PopulationBased Study. // Psychosom Med. 2015;77(7):743–751. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000199>.

Huang S.T., Lin C.L., Yu T.M., Yang T.C., Kao C.H. Nonapnea sleep disorders and incident chronic kidney disease: a population-based retrospective cohort study. // Medicine (Baltimore). 2015;94(4):429. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000429>.

Lai Y.J., Lin C.L., Lin M.C., Lee S.T., Sung F.C., Chang Y.J., Kao C.H. Populationbased cohort study on the increase in the risk for type 2 diabetes mellitus development from nonapnea sleep disorders. // Sleep Med. 2013; 14(9): 913–918. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.03.024>.

Marjolein de Weerd, Jacoba P Greving, Anne W F de Jong, Erik Buskens, Michiel L Bots. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis // Stroke. 2009;40: 1105–1113.

Nedergaard M., Goldman S.A. Brain drain. Sci Am. 2016; 314 (3):44–49

Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. // Curr Opin Neurol. 2007; 20: 390–397.

Pepin J.L., Borel A.L., Tamisier R., Baguet J.P., Levy P., Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. // Sleep Med Rev. 2014;18(6): 509–519. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.03.003>

Poggesi A., Gouw A., van der Flier W., [et al.]. Neurological abnormalities predict disability: the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study // J. Neurol. 2014. Vol. 261(6). P. 1160–1169. [doi:10.1007/s00415-014-7332-9](https://doi.org/10.1007/s00415-014-7332-9)].

Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology and consequences. // J. Clin Sleep Med. 2007;3 (5 suppl): 7–10.

Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease // Stroke Vasc. Neurol. 2016. Vol.1, N3. P.83–92. [doi:10.1136/svn-2016-000035](https://doi.org/10.1136/svn-2016-000035).

Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. [et al.] Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011) // Cerebrovasc Dis 2012;34:290–296.

Wang S., Yuan J., Guo X. Teng [et al.]. Correlation between prefrontal-striatal pathway impairment and cognitive impairment in patients with leukoaraiosis // Medicine. 2017. Vol. 96(17). [doi:10.1097/MD.00000000000006703](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006703).

Wardlaw J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to

3.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Вызванные катастрофой на Чернобыльской АЭС последствия для здоровья людей необходимо рассматривать с учётом общих биологических и медицинских закономерностей развития болезней и смерти, в частности, сердечно-сосудистого континуума (непрерывной связи, последовательности развития событий) – концепции, сформулированной к началу нынешнего века [Dzau V.J., Braunwald E., 1991] (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Кардиоваскулярный континуум [Braunwald E. et al., 1992, с изменениями].

Пусковыми механизмами в возникновении и прогрессировании (континууме) типичных сердечно-сосудистых болезней, связанных с атеросклерозом артерий сердца, конечностей, почек, мозга, а также тромботическими осложнениями в соответствующих сосудистых бассейнах, являются факторы риска. Часть из них обусловлены генетическими особенностями индивидуума, другие связаны с типичными для многих современных людей вредными привычками поведения (курение, малоподвижный образ жизни, неправильное питание, психосоциальные стрессы). Генетические и поведенческие аномалии способствуют формированию ряда нарушений обмена веществ (гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия, ожирение, гипертензия, сахарный диабет), большая часть которых в совокупности составляет так называемый сердечно-сосудистый метаболический синдром, детальным характеристикам которого у ЛПА на ЧАЭС посвящены соответствующие главы настоящей монографии.

Как правило, метаболический синдром возникает значительно раньше будущих болезней, но будучи при своевременном лечении потенциально обратимым явлением, он в полной мере представлен у пациентов с развёрнутыми формами заболевания.

Наряду с типичными факторами риска, существуют множество других, в том числе – повреждающие факторы, возникающие в чрезвычайных ситуациях биологического происхождения (эпидемии, пандемии) и при иных природных катастрофах (землетрясения, цунами, наводнения, крупные лесные пожары), техногенные катастрофы (взрывы, обрушения, радиационные аварии).

Важное значение для клинических проявлений во времени названных рисков (дебют заболевания, дальнейшее развитие его симптомов и осложнений) имеет возраст пациента, а также продолжительность воздействия на него факторов риска. Большинство таких факторов влияют на организм длительно (на протяжении многих лет или даже всей жизни). Однако некоторые из них (например облучение при радиационных авариях) могут действовать как дискретно и кратковременно (например в момент взрыва в реакторе), так и непрерывно и длительно (при пребывании на зараженной местности). Это может приводить как к острому заболеванию (острая лучевая болезнь), возникающему после того или иного латентного периода, так и спустя длительное время – отсроченными осложнениями (хронические лучевые поражения, отдаленные последствия облучений) [Алексанин С.С. и др., 2016; Shimizu Y. et al., 2010; Takahashi I. et al., 2017;].

Генетическая предрасположенность играет важную роль в происхождении сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство болезней сердца и сосудов являются патологическими состояниями, в основе развития которых участвует совокупность генов, полиморфизмы которых имеют отношение к самым разным проявлениям сердечно-сосудистых заболеваний, включая столь важные и частые, как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, венозные и артериальные тромбозы, гипертоническая болезнь [Бочков Н.П., 2004]. Более того, в

современной клинической медицине формируются персонализированные подходы к диагностике и лечению с учетом геномики пациента [Kirchhof P. et al., 2014].

Это подтверждают, в частности, данные, полученные нами во ВЦЭРМ при молекулярно-генетическом анализе патогенетических детерминант ряда болезней сердца и сосудов в довольно крупной выборке группы больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, был выполнен анализ полиморфных генетических маркеров (в том числе было 40 пациентов из числа ЛПА на ЧАЭС).

Всего было выполнено более 2 тыс. исследований генных полиморфизмов 18 генов протеинов, принимающих участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний; было выявлено, что генетический риск в форме полиморфных вариантов генов присутствовал почти у всех пациентов, входивших в сравниваемые группы. Число таких полиморфизмов у одного пациента составило от 5 до 21 (чаще их было 14). У 80 % обследованных (как среди ЛПА на ЧАЭС, так и у контрольных пациентов) выявлено более 12 дефектных генов. Не выявлено убедительных генетических отличий ЛПА от представителей популяции. В то же время, обнаружены неблагоприятные гомозиготные аллели генов, ответственные за возникновение гипергомоцистеинемии, нарушение продукции фибриногена, другие нарушения плазменного звена гемостаза (тромбофилий), а также – регуляцию артериального давления и функциональное состояние эндотелия. С учётом множественности генетических дефектов, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии, модифицирована существующая система их интегральной оценки и в неё включены все кандидатные составляющие. Этот исследовательский прием позволяет выявлять более широкий спектр патогенетических особенностей сердечно-сосудистых заболеваний, лучше спрогнозировать их появление.

Итак, результаты исследований генетических полиморфизмов, выполненные в группе ЛПА на ЧАЭС и группе контрольных лиц, продемонстрировали высокую частоту встречаемости полиморфных вариантов исследованных генов-кандидатов, связанных с рисками развития сердечно-сосудистой патологии. Наряду с оценкой предрасположенности ЛПА на ЧАЭС к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, важное теретическое и практическое значение имеют оценки влияний на это отдаленных последствий радиационной аварии и влияний возраста пациентов.

В связи с пожилым возрастом ЛПА на ЧАЭС, наличием у них множества дополнительных специфических факторов риска в форме радиоактивного облучения и стресса, вызванного участием в аварийных мероприятиях по ликвидации аварии на ЧАЭС, а также существованием у них, как правило, нескольких коморбидных заболеваний, высока вероятность развития вторичных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, к числу которых относятся:

- осложненные формы гипертонической болезни (нарушения вариабельности артериального давления, в том числе гипертонические кризы и приступы гипертензии во сне, гипотензивные эпизоды, обмороки);

- хронические ишемические синдромы (стенокардия, безболевые формы ишемии миокарда, спонтанные и спровоцированные нагрузочными пробами),
- систолическая и диастолическая дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (с нормальной, пограничной и сниженной фракцией изгнания).

Нами обследованы четыре группы пациентов – мужчин в возрасте от 40 до 75 лет.

В 1-ю группу были включены 40 ЛПА на ЧАЭС с наличием МС и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

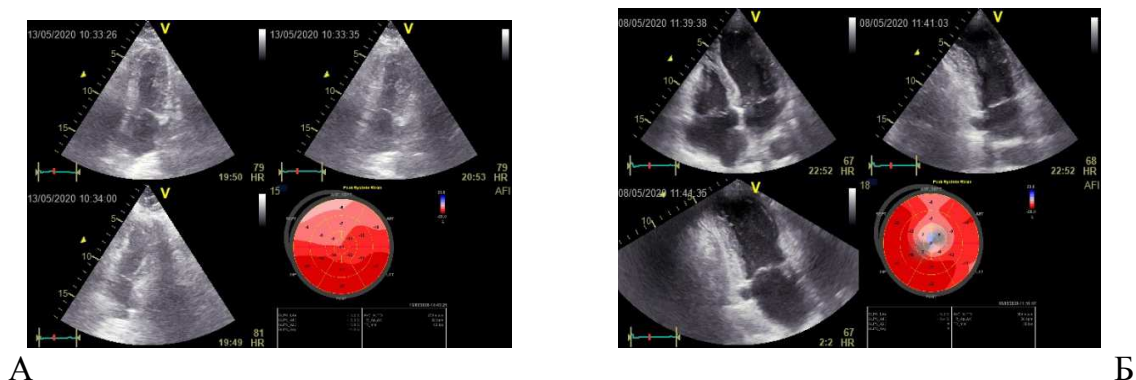
Во 2-ю группу вошли 30 ЛПА на ЧАЭС без МС.

В 3-ю (контрольную) группы вошли 30 пациентов с МС, но без клинически явных заболеваний сердечно-сосудистой системы, не имевших контакта с радиацией.

В 4-ю группу включены 30 пациентов без МС, не имевших контакта с радиацией и не страдавших существенной патологией сердечно-сосудистой системы.

Многофункциональное мониторирование артериального давления и ЭКГ выполнялись всем пациентам, тилт-тестирование (проба с длительной пассивной ортостатической нагрузкой, позволяющая выявлять нейрогенные расстройства регуляции кровообращения) выполнялось в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [Williams V. et al., 2018; Brignole M. et al., 2018] только пациентам с обмороками в анамнезе, при этом использовали устройство для мониторирования «КТ-04» (фирмы ЗАО «ИКАРТ», Россия) и поворотный электрический стол.

Эхо-кардиографические исследования, включая оценку глобального продольного стрейна (деформации) миокарда левого желудочка (ЛЖ) (рис. 3.4) выполнялись с помощью прибора «VIVID E9» в соответствии со стандартным протоколом европейского общества специалистов в области кардиоваскулярной визуализации [Galderisi M. et al., 2017].



А. Снижение ГПС преимущественно за счет сегментов передней стенки ЛЖ.
 Б. Снижение ГПС преимущественно за счет переднеперегородочных и верхушечных сегментов стенки ЛЖ.

Рис 3.4. Ультразвуковое изображение сердца, определение показателей глобального продольного стрейна (ГПС) миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Наиболее существенные нарушения состояния сердечно-сосудистой системы, а также регуляции дыхания во сне, судя по показателям мониторинга ЭКГ, АД и дыхания, наблюдались в 1-й (основной группе ЛПА на ЧАЭС с МС: где была выше частота ритма сердца в среднем за сутки, меньше степень снижения АД ночью, циркадный индекс), больше число и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, более выражены нарушения циркадного снижения АД ночью (табл. 3.10).

Таблица 3.10
Показатели мониторинга (артериального давления, ЭКГ, дыхания) и тилт-тестирования в группах обследованных пациентов

Показатели	Группа 1 (ЛПА с МС), n=60	Группа 2 (ЛПА без МС), n=40	Группа 3 (контроль с МС), n=30	Группа 4 (контроль без МС), n=30
Средняя ЧСС за сутки, уд/мин	84±6	78±4	81±6	72±5
Циркадный индекс, %	118±7	128±6	121±6	135±7
Несинусовый ритм, %	25	10	15	3
Количество ЖНР за сутки	536±77	361±57	420±56	136±84
Количество СВНР за сутки	235±42	320±33	355±65	135±22
Нарушения проводимости, %	27	25	14	9
Нарушения variability сердечного ритма	78	44	66	25
Количество ишемических эпизодов с болями	4±2	5±1	3±2	6±2
Количество ишемических эпизодов без болей	8±3	4±1	7±2	2±1
Продолжительность ишемических эпизодов, мин	24±9	13±5	21±7	5±2
Индекс ишемии, мкВ/мин	1987±229	1166±118	1772±188	457±79
Низкая толерантность к физической нагрузке по результатам лестничной пробы, %	45	40	38	22
Среднее систолическое АД, сут (мм рт. ст.)	144±19	135±12	142±15	133±10
Среднее диастолическое АД, сут (мм рт. ст.)	89±8	85±9	88±7	82±7
Суточный индекс систолического АД	7±6	11±8	8±6	15±4
Суточный индекс диастолического АД	9±8	12±5	10±4	14±3
Нарушение variability систолического АД днем, %	48	44	39	22
Нарушение variability систолического АД ночью, %	35	33	21	12
Ночное апноэ нетяжелой степени, %	28	22	23	14
Ночное апноэ тяжелой степени, %	9	7	5	2
Ночное повышение АД	8/60	2/40	6/30	0
Обмороки в анамнезе	14/60	4/40	8/30	2/30
Обмороки на протяжении последнего года	2/60	1	1	0
Положительные результаты тилт-теста	8/14	2/4	5/8	0/2
Эпизоды гипотензии по данным мониторинга	6/60	3/40	3/30	1/30

Обе группы пациентов ЛПА на ЧАЭС были старше по возрасту. Распространенность факторов риска (включая возраст) и компонентов метаболического синдрома (по биохимическим показателям) при сопоставлении групп пациентов с метаболическим синдромом и без него была выше в группах с МС.

В частности, у пациентов с МС значительно чаще наблюдались гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа. При сравнении группы ЛПА на ЧАЭС с МС и контроля с МС выявлено 100 % наличие гипертонической болезни в обеих группах.

Распространенность абдоминального ожирения была выше в контрольной 3-й группе пациентов. В виде тенденций это отмечалось по отношению к группам 2 и 3 и было явно – при сравнении с группой 4 (контроль без МС), наименьшие различия имели место при сравнении групп 1 и 3, где представлены пациенты с МС, соответственно, с ЛПА на ЧАЭС и без облучения в анамнезе (табл.3.10).

У пациентов с метаболическим синдромом наблюдается дилатация левого предсердия (более выраженная у ЛПА на ЧАЭС), чаще встречается сниженная фракция выброса левого желудочка, и признаки гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции (более значимо у ЛПА на ЧАЭС), снижение глобального продольного стрейна, что свидетельствует о снижении у них сократительной способности сердца.

Кроме того, в 1-й группе чаще отмечались нарушения дыхания во сне как нетяжелой, так и тяжелой степени (рис. 3.5), а также обмороки в анамнезе и положительные (диагностически значимые) результаты при тилт-тестировании (рис. 3.6).

Полученные данные эхокардиографии (табл. 3.11) свидетельствуют о более выраженном патологическом процессе со стороны сердца у пациентов с метаболическим синдромом при наличии МС, особенно у пациентов из группы ЛПА на ЧАЭС. Возможно, отчасти это связано с более старшим возрастом пациентов с метаболическим синдромом из группы ЛПА на ЧАЭС.

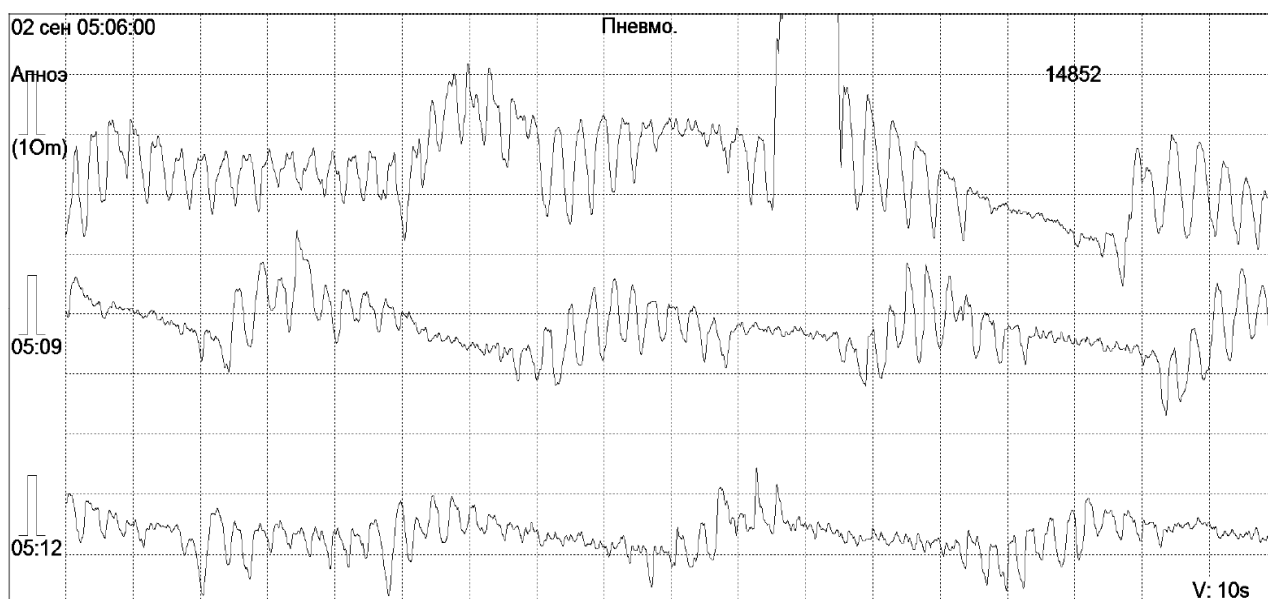
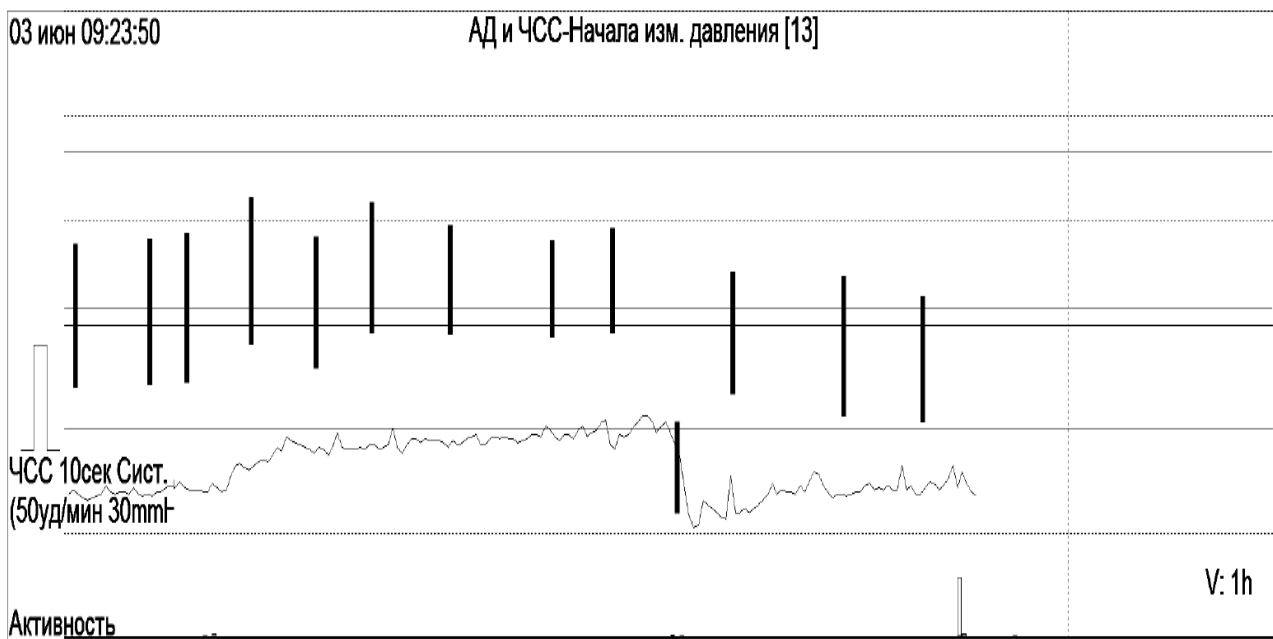


Рис. 3.5. Фрагмент суточной комбинированной мониторограммы, показывающей остановки дыхания во сне.



Столбиками показано артериальное давление, непрерывной линией – частота сердечных сокращений. Выявлено внезапное снижение давления и частоты ритма сердца в положении ортостаза.

Рис. 3.6. Фрагмент регистрации основных показателей при тилт-тесте.

Таблица 3.11

Результаты эхокардиографического исследования, включая определение показателя глобального продольного стрейна

Показатели	Группа 1 (ЛПА на ЧАЭС с МС), n=60	Группа 2 (ЛПА на ЧАЭС без МС), n=40	Группа 3 (контроль с МС), n=30	Группа 4 (контроль без МС), n=30
Индекс объема левого предсердия	54	39 мл/м ²	49	37 мл/м ²
Индекс конечного диастолического объема левого желудочка	70	69 мл/м ²	71	68 мл/м ²
Индекс массы миокарда левого желудочка	146	118 г/м ²	134	111 г/м ²
Фракция выброса (по Симпсону)	51	55%	49	54%
Отношение E/Em	16	14	14	13
Глобальный продольный стрейн	14	18	16	19

Итак, результаты исследований генетических полиморфизмов, выполненные в группе ЛПА на ЧАЭС и группе контрольных лиц, показали высокую вероятность аномалий, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии. Клиническая оценка состояния сердечно-сосудистой системы у ЛПА на ЧАЭС выявила у них, в сравнении с аналогичными пациентами (ликвидаторами) и особенно с контрольными группами пациентов, более выраженные метаболические расстройства, а также нарушения, которые касаются показателей и ауторегуляции артериального давления, ритма и сократимости сердца, коронарного кровотока. Терапевтическая коррекция метаболического синдрома, связанных с ним, генетической предрасположенностью и радиационной травмой, а также независимых сердечно-сосудистых осложнений у контингента пострадавших от последствий аварии на Чернобыльской АЭС, является столь сложной задачей.

Литература

- Бочков Н.П.* Генетика в современной кардиологии. Вестник ПАМН. 2004. № (5): С.7–13.
- Brignole M., Moya A., de Lange F.J., Deharo J.C., Elliott P.M., Fanciulli A., Fedorowski A., Furlan R., Kenny R.A., Martin A., Probst V., Reed M.J., Rice C.P., Sutton R., Ungar A., van Dijk J.G.* ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018 1; 39(21):1883–1948.
- Dzau V., Braunwald E.* Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 199; 121(4 Pt 1):1244–63.
- Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di Salvo G., Donal E., Sade L.E., Ernande L., Garbi M., Grapsa J., Hagendorff A., Kamp O., Magne J., Santoro C., Stefanidis A., Lancellotti P., Popescu B., Habib G.* 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18(12):1301–1310.
- Kirchhof P., Sipido K.R., Cowie M.R., Eschenhagen T., Fox K.A., Katus H., Schroeder S., Schunkert H., Priori S.* ESC CRT R&D and European Affairs Work Shop on Personalized Medicine. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014; 35(46):3250–3257.
- Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M., Grant E.J., Sugiyama H., Sakata R., Moriwaki H., Hayashi M., Konda M., Shore R.E.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ.* 2010;340: b5349.
- Takahashi I., Shimizu Y., Grant E.J., Cologne J., Ozasa K., Kodama K.* Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008. *Radiat. Res.* 2017; 187(3):319–332.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. [et al.]* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33):3021–3104.
- 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / под ред. С.С. Алексанина.* СПб. 2016. 506 с.

3.3. ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, СВЯЗАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НАРУШЕНИЯМИ ГЕМОСТАЗА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС С КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Сердечно-сосудистые заболевания относят к заболеваниям мультифакторной природы, в развитии которых принимают участие как факторы образа жизни и окружающей среды, так и индивидуальные, генетические характеристики пациентов. Оценки наследуемости сердечно-сосудистых заболеваний, выполненные при исследованиях близнецов или проведении анализа родословных, предполагают, что вклад наследственных факторов в развитие сердечно-сосудистой патологии составляет около 30–50 % для гипертонии и около 50–60 % для ишемической болезни сердца или риска инфаркта миокарда. За последние десятилетия были выполнены многочисленные исследовательские проекты, нацеленные на поиск генетических детерминант сердечно-сосудистых заболеваний.

Наибольшие успехи были достигнуты при исследованиях редких, так называемых менделевских (моногенных) синдромов, при которых мутация одного гена является причиной развития заболевания. В качестве примера можно привести обнаружение генетических детерминант развития таких моногенных форм артериальной гипертонии, как глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм и синдром Лиддла, моногенных аритмических синдромов, например, синдром Романо–Уорда, Джервелла–Ланге–Нильсена, Андерсена, укороченного интервала QT, Бругада и др. [Голухова Е.З. и др., 2016].

Однако абсолютное большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы относятся к так называемым полигенным заболеваниям, в основе развития которых лежат изменения не одного, а нескольких генов – генов-кандидатов риска развития заболеваний. Первичные нарушения этих генов или генетические полиморфизмы проявляются в виде различных перестроек ДНК – заменах нуклеотидов, повторов нуклеотидов, делеций (выпадение) или инсерций (вставок) фрагментов ДНК. В 95 % случаев генетический полиморфизм связан с однонуклеотидными заменами (SNP, single nucleotide polymorphism).

Генные полиморфизмы могут приводить к изменениям функциональных или количественных характеристик продуктов этих генов, однако не имеют грубых, патологических проявлений, в связи с чем достаточно часто встречаются в популяциях человека (не менее 1–5 %). Наличие полиморфных вариантов генов приводит к многообразию физиологических реакций и проявлений, характеризует индивидуальные особенности организма. Наиболее важной особенностью этих замен является то, что некоторые из них ассоциированы с наследственной предрасположенностью человека к тем или иным заболеваниям, в том числе и сердечно-сосудистым.

За последние десятилетия были выполнены многочисленные исследования, нацеленные на поиск генов – кандидатов риска сердечно-сосудистых заболеваний, результатом которых явилось выявление генетических альтераций, связанных с ишемическим инсультом, аритмией, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда, венозным тромбозом, семейной гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, тромбофилией и многими другими [Fiatal S., Adany R., 2018].

Успехи, достигнутые в рамках этих исследований, позволили не только приблизиться к пониманию патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, но и способствовали разработке и созданию диагностических комплексов на основе генетических маркеров по выявлению лиц, носителей полиморфных вариантов генов, связанных с повышенным риском заболеваний.

Хорошо известно, что большинство сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путем исключения факторов риска, связанных с неправильным питанием, образом жизни, привычками, но также этому может способствовать применение стратегий предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, концепция которой утверждена в нашей стране приказом Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

В списке задач медицины находится анализ генетических характеристик пациентов с целью выявления предрасположенностей к развитию заболеваний и влияния на риски развития таких заболеваний факторов окружающей среды, применения соответствующих профилактических мер, минимизирующих эти риски.

В связи с этим проведен анализ генетических особенностей (генотипирование) пациентов для поиска генетических детерминант, связанных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушениями гемостаза у ЛПА на ЧАЭС с кардиологической патологией. Исследование проводилось путем генотипирования – анализа однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP), связанных с риском развития артериальной гипертензии и тромбообразованием.

Генотипирование состоит из трех основных этапов – выделение ДНК, проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа результатов. Список необходимого оборудования: ПЦР-бокс – 2 шт.; центрифуга для пробирок типа «Eppendorf» – 2 шт.; вортекс – 2 шт.; твердотельный термостат – 1 шт.; отсасыватель медицинский – 1 шт.; комплект механических дозаторов – 2 компл.; ДНК-амплификатор с функцией режима «реального времени».

Список реагентов для проведения исследований: набор для выделения ДНК из лейкоцитов цельной крови; набор реагентов для выявления полиморфизмов в геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов цельной крови, методом ПЦР в режиме реального времени.

Перечень генов и их полиморфных вариантов, включенных в данные наборы, представлен в таблице 3.12.

Перечень исследованных полиморфизмов

Тест-системы	Ген	Название	Полиморфизм	Идентификатор
«Кардио-Генетика Гипертония»	ADD1	Альфа-аддуктин	1378 G > T	rs4961
	AGT	Ангиотензиноген	704 T > C	rs699
			521 C > T	rs4762
	AGTR1	Рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2	1166 A > C	rs5186
	AGTR2	Рецептор 2-го типа ангиотензиногена-2	1675 G > A	rs1403543
	CYP11B2	Цитохром 11b2 альдостерон-синтаза	344 C > T	rs1799998
	GNB3	Бета 3 субъединица G-белка гуанин связывающий белок	825 C > T	rs5443
NOS3	Синтаза окиси азота 3	-786 T > C	rs2070744	
		894 G > T	rs1799983	
«Генетика Метаболизма Фолатов»	MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	677 C > T	rs1801133
			1298 A > C	rs1801131
	MTR	B12-зависимая метионинсинтаза	2756 A > G	rs1805087
	MTRR	метионинсинтазаредуктаза	66 A > G	rs1801394
«Кардио-Генетика Тромбофилия»	F2	Протромбин (фактор II свертывания крови)	20210 G > A	rs1799963
	F5	Проакцелерин (фактор V свертывания крови)	1691 G > A	rs6025
	F7	Проконвертин (фактор VII свертывания крови)	10976 G > A	rs6046
	F13	Фибриназа (фактор XIII свертывания крови)	G > T	rs5985
	FGB	Фибриноген (фактор I свертывания крови)	-455 G > A	rs1800790
	ITGA2	α 2-интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену)	807 C > T	rs1126643
	ITGB3	β 3-интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена)	1565 T > C	rs5918
	PAI-1	Серпаин (ингибитор активатора плазминогена)	-675 5G > 4G	rs1799889

Исследование полиморфных вариантов генов проводили посредством ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем производства фирмы «ДНК-технологии»: «КардиоГенетика Гипертония», «КардиоГенетика Тромбофилия», «Генетика Метаболизма Фолатов» по прилагаемой к реагентам методике.

Реакцию проводили на приборе, производящем учет результатов реакции ПЦР в режиме реального времени, на амплификаторе «ДТ-прайм», производства фирмы

«ДНК-технологии». Учет и интерпретация результатов реакции выполнялись прибором в автоматическом режиме.

Диалоговое окно результатов анализа оптических измерений и отчет по результатам измерений представлены на рис.3.7 (см. стр. 34).

Таким образом, анализ однонуклеотидных полиморфных маркеров был выполнен у 100 человек (40 пациентов и 60 лиц контрольной группы). Всего было выполнено 2100 исследований генных полиморфизмов (по 21 диагностическому тесту для каждого из 100 человек). Выявленные полиморфизмы были классифицированы как нормальная гомозигота, мутантная гомозигота и гетерозигота (наличие нормального и мутантного аллелей).

Методы выделения ДНК:

Выделение ДНК производили из лейкоцитов цельной крови. Для этого кровь из локтевой вены собирали в вакутейнер с ЭДТА. Выделение ДНК производили из 100 мкл крови. Аликвоты крови хранили при -40°C до момента выделения нуклеиновой кислоты.

Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов «Проба-рапид-генетика» фирмы «ДНК-технологии» по прилагаемой к реагентам методике.

В исследовании были использованы диагностические комплексы по оценке генетических полиморфизмов генов риска развития артериальной гипертензии и тромбофилии и нарушения обмена фолатов, которые лежат в основе развития таких тяжелых состояний, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии, венозные и артериальные тромбозы и др.

Распределение выявленных генотипов исследованных генов представлено в табл. 3.13.

Анализ встречаемости различных генотипов исследованных генов позволил рассчитать частоту аллельных вариантов в группе ЛПА на ЧАЭС и сравнить ее с контрольными показателями. Результаты представлены в табл. 3.14.

В результате анализа 21 генетического полиморфизма 18 генов, белковые продукты которых принимают участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и лиц группы сравнения было установлено, что факторы риска в виде наличия полиморфных вариантов генов, связанных с изменениями функций их продуктов, обнаруживаются практически у всех обследованных лиц.

Минимальное и максимальное количество полиморфизмов составило 5 и 21 вариант на одного обследованного. Наиболее часто обнаруживались 14 SNP на пациента.

Таблица 3.13

Распределение генотипов генов, связанных с риском гипертензии, нарушением обмена фолатов и риском тромбофилий, в группе обследованных лиц

Исследованные полиморфизмы	Генотип: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота, частота встречаемости варианта, %		
Полиморфизмы, связанные с риском гипертензии			
ADD1	GG; 67	GT; 29	TT; 4
AGT	TT; 27	TC; 53	CC; 20
	CC; 72	CT; 28	TT; 0
AGTR1	AA; 50	AC; 45	CC; 5
AGTR2	GG; 55	GA; 1	AA; 44
CYP11B2	CC; 28	CT; 43	TT; 29
GNB3	CC; 48	CT; 45	TT; 7
NOS3	TT; 44	TC; 41	CC; 15
	GG; 55	GT; 39	TT; 6
Полиморфизмы риска гипергомоцистеинемии			
MTHFR	CC; 38	CT; 48	TT; 14
	AA; 49	AC; 39	CC; 12
MTR	AA; 66	AG; 26	GG; 8
MTRR	AA; 21	AG; 54	GG; 25
Полиморфизмы риска тромбофилий			
F2	GG; 96	GA; 4	AA; 0
F5	GG; 95	GA; 5	AA; 0
F7	GG; 67	GA; 33	AA; 0
F13	GG; 52	GT; 39	TT; 8
FGB	GG; 45	GA; 51	AA; 4
ITGA2	CC; 43	CT; 39	TT; 18
ITGB3	TT; 79	TC; 19	CC; 2
PAI-1	5G5G; 14	4G5G; 49	4G4G; 37

Таблица 3.14

Частота аллелей исследованных генов в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и группе контрольных лиц

Ген, полиморфизм		ЛПА на ЧАЭС				Группа сравнения			
		аллель, частота		аллель, частота		аллель, частота		аллель, частота	
Полиморфизмы, связанные с риском гипертензии									
ADD1	1378 G > T	<i>g</i>	0,82	<i>t</i>	0,19	<i>g</i>	0,81	<i>t</i>	0,19
AGT	704 T > C	<i>t</i>	0,54	<i>c</i>	0,47	<i>t</i>	0,58	<i>c</i>	0,42
	521 C > T	<i>t</i>	0,86	<i>c</i>	0,14	<i>t</i>	0,87	<i>c</i>	0,13
AGTR1	1166 A > C	<i>t</i>	0,73	<i>c</i>	0,28	<i>t</i>	0,70	<i>c</i>	0,30
AGTR2	1675 G > A	<i>g</i>	0,56	<i>a</i>	0,45	<i>g</i>	0,48	<i>a</i>	0,52
CYP11B2	344 C > T	<i>c</i>	0,50	<i>t</i>	0,51	<i>c</i>	0,55	<i>t</i>	0,45
GNB3	825 C > T	<i>c</i>	0,71	<i>t</i>	0,30	<i>c</i>	0,69	<i>t</i>	0,31
NOS3	-786 T > C	<i>t</i>	0,65	<i>c</i>	0,36	<i>t</i>	0,61	<i>c</i>	0,39
	894 G > T	<i>g</i>	0,75	<i>t</i>	0,26	<i>g</i>	0,69	<i>t</i>	0,31
Полиморфизмы риска гипергомоцистеинемии									
MTHFR	677 C > T	<i>c</i>	0,62	<i>t</i>	0,38	<i>c</i>	0,65	<i>t</i>	0,35
	1298 A > C	<i>a</i>	0,69	<i>c</i>	0,32	<i>a</i>	0,68	<i>c</i>	0,32
MTR	2756 A > G	<i>a</i>	0,78	<i>g</i>	0,22	<i>a</i>	0,81	<i>g</i>	0,19
MTRR	66 A > G	<i>a</i>	0,48	<i>g</i>	0,52	<i>a</i>	0,45	<i>g</i>	0,55
Полиморфизмы риска тромбозов									
F2	20210 G > A	<i>g</i>	0,98	<i>a</i>	0,02	<i>g</i>	0,99	<i>a</i>	0,01
F5	1691 G > A	<i>g</i>	0,98	<i>a</i>	0,03	<i>g</i>	0,98	<i>a</i>	0,02
F7	10976 G > A	<i>g</i>	0,84	<i>a</i>	0,17	<i>g</i>	0,88	<i>a</i>	0,12
F13	G > T	<i>g</i>	0,73	<i>t</i>	0,28	<i>g</i>	0,75	<i>t</i>	0,25
FGB	-455 G > A	<i>g</i>	0,71	<i>a</i>	0,30	<i>g</i>	0,80	<i>a</i>	0,20
ITGA2	807 C > T	<i>c</i>	0,63	<i>t</i>	0,38	<i>c</i>	0,61	<i>t</i>	0,39
ITGB3	1565 T > C	<i>t</i>	0,89	<i>c</i>	0,12	<i>t</i>	0,84	<i>c</i>	0,16
PAI-1	-675 5G > 4G	<i>5g</i>	0,39	<i>4g</i>	0,62	<i>5g</i>	0,46	<i>4g</i>	0,54

При этом, наличие полиморфных вариантов в количестве более 12 выявлено у 80 % обследованных пациентов, что свидетельствует о высокой встречаемости SNP

генов, связанных с измененными функциональными характеристиками их продуктов, в обследованной нами группе пациентов как среди ЛПА на ЧАЭС, так и в группе контрольных лиц. Распределение обследованных лиц по нагруженности мутациями представлено в таб. 3.15.

Таблица 3.15

Распределение количества полиморфных вариантов генов среди обследованных лиц

	Кол-во полиморфных вариантов														
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	21
Частота обследованных лиц, %	1	1	1	1	2	4	10	12	16	18	16	5	5	6	1

Неблагоприятные гомозиготные аллели, связанные с риском гипергомоцистеинемии, зарегистрированы у 63 % пациентов, и из них 21,6 % пациентов являются носителями, как минимум, двух гомозиготных генотипов, связанных с нарушениями обмена фолатов. Среди лиц контрольной группы подобного рода сочетания отмечены в 25 % случаев, что практически не отличается от группы пациентов.

Сочетание двух неблагоприятных гомозиготных аллелей выявлено и в комплексе генов, кодирующих компоненты плазменного звена гемостаза у 12,5 % обследованных: у 11 % – сочетание гомозигот по 2 генам, у 1,23 % – по трем генам. Интересно отметить, что сочетание гомозиготного носительства нескольких генов этого диагностического комплекса встречалось реже, чем по генам фолатного цикла, несмотря на то, что количество проанализированных генов различалось: в фолатном цикле анализировали 4 гена; и 8 генов в блоке, связанных с тромбофилиями. В этом случае можно было ожидать большее количество гомозиготных форм, однако это не наблюдалось, что вероятно связано с распределением их в популяциях человека и значимостью для состояния здоровья. Вероятно, некоторые сочетания могут иметь и неблагоприятные для состояния здоровья эффекты, что приводит к снижению их распространенности в популяции. В группе контрольных лиц сочетания гомозиготных форм мутаций отмечены реже – в 8,3 % случаев, однако, выявленные различия не достигают уровня статистической достоверности.

При анализе сочетанного наличия гомозиготных неблагоприятных вариантов в панели генов, связанных с гипертензией и эндотелиальной дисфункцией, было установлено, что 30 % имеют сочетание двух и более гомозиготных минорных аллелей, из них 1 % – в 4 генах, 6 % – в 3 генах. Наиболее часто выявлялись

совпадения гомозиготных форм 2 генов (22 %). В группе контрольных лиц отмечается тенденция снижения количества лиц с сочетаниями гомозиготных форм мутаций. Так для генов, связанных с тромбофилиями в 8 % (против 13 %) случаев при гипертонии 25 % (в сравнении с 30 %).

Частота мутаций наследственных тромбофилий в группе обследованных лиц: FII G20210A составила 3 %, FV G1691A – 4 %, что не отличается от популяционных показателей распространенности этих мутаций.

Обращает внимание высокая частота лиц, носителей мутации фибриногена FGB:-455G > A. По данным литературы, эта мутация встречается в различных популяциях Европы с частотой 20–30 %, среди обследованных жителей Северо-Западного региона – 44,3 % случаев. В группе наших пациентов этот маркер риска был выявлен в 56 % случаев, что достоверно превысило популяционные показатели.

Данный полиморфизм, замена гуанина на аденин в позиции 455 (в промоторной области гена) гена β -фибриногена приводит к увеличению экспрессии гена и повышению уровня фибриногена в крови на 10 – 30 %, что является фактором риска тромбофилии, сердечно-сосудистых заболеваний. Интересным наблюдением явилось выявление гомозиготных носителей этого полиморфного варианта (FGB-455 AA): в группе обследованных ЛПА на ЧАЭС частота составила 3 %, что отличается от встречаемости этого генотипа в популяции здоровых лиц Северо-Западного региона (7,9 %). Таким образом, анализ частоты мутации позволяет предположить вклад данного полиморфизма в развитие сердечно-сосудистой патологии и неблагоприятный прогноз течения заболевания у носителей мутации в гомозиготном состоянии, что приводит к элиминации данного генотипа из популяции.

В литературе предложен способ оценки индивидуального риска сердечно-сосудистой патологии по результатам генетического тестирования. Данный способ заключается в присвоении баллов нормальным и функционально измененным аллелям: нормальному аллелю присваивается 0 баллов, полиморфному варианту – 1 балл, за исключением вариантов FII 20210A и FV 1691A.

Данные полиморфные варианты имеют негативные клинические проявления и в гетерозиготном состоянии, в связи с чем им присваивается 2 балла. Количество баллов подсчитывается в каждой генной сети (например: обмен фолатов, риск тромбофилии, гипертензия) и делится на количество проанализированных генных вариантов. Если полученное значение в генной сети более 1,1 – риск расценивается как повышенный, менее 0,9 – риск минимальный. При значениях от 0,9 до 1,1 риск не выражен [Баранов В.С. и др., 2009]. Подобный подход по оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний был проведен по результатам генетического тестирования в обследованной нами группе пациентов. Первоначально была опробована модель оценки индивидуальных рисков, основанная на комбинации полиморфных вариантов генов в соответствии с использованным диагностическим комплексом: «обмен фолатов», «риск тромбофилии», «гипертензия».

Результаты мультигенного тестирования пациентов на основе балльной оценки рисков позволили выявить 7 пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушением метаболизма фолатов, и 5 пациентов с рисками артериальной гипертензии. Оценка результатов мультигенного тестирования тромбофилий у пациентов с рисками тромбозов не выявила. Однако анализ медицинской информации о пациентах позволил прийти к выводу о недостаточной эффективности использованной модели по оценке рисков заболеваний. Принимая во внимание этот факт, модель оценки риска была оптимизирована с учетом основных звеньев патогенеза заболеваний и их генных компонентов. Балльная оценка рисков была проведена в следующих группах:

- компоненты плазменного звена гемостаза (F13A1, F2, F7, FGB, FV);
- компоненты тромбоцитарного звена гемостаза (GpIIa, ITGa2);
- компоненты ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем AGTR1 1166 A > C, AGTR2 1675 G > A, AGT 521 C > T, AGT 704 T > C;
- гены, связанные с эндотелиальной дисфункцией (NOS3, GNB3).

Тестирование этой модели оценки рисков позволило выявить пациентов с рисками, обусловленными компонентами плазменного – 1 пациент и тромбоцитарного звена гемостаза – 5 пациентов, 12 пациентов – с компонентами ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем и 13 – с эндотелиальной дисфункцией, что свидетельствует о перспективности применения моделей оценки рисков на основе генетических маркеров с учетом патогенеза заболеваний, позволит применять предиктивные и персонализированные подходы к лечению пациентов.

Исследование генетических особенностей пациента является важной задачей предиктивной, превентивной и персонализированной медицины не только с точки зрения оценки генетической предрасположенности к тому или иному заболеванию и прогноза заболевания, но и для назначения соответствующей терапии с учетом генетических особенностей. Лечение больных с учетом индивидуальных генетических особенностей уже является реальным фактом настоящего времени не только в области онкологии, но и при лечении соматических заболеваний.

Так, было показано [Дроботя Н.В. и др., 2020], что выраженность антигипертензивного эффекта стандартной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (периндоприлом) и тиазидоподобным диуретиком (индапамидом) выше у больных – носителей аллели 704С полиморфного маркера T704C гена AGT, что свидетельствует о целесообразности использования генетических подходов для повышения эффективности антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертонией. По результатам нашего исследования 73 % ЛПА на ЧАЭС являются носителями аллели 704С полиморфного маркера T704C гена AGT и, следовательно, могут нуждаться в дополнительной диагностической оценке уровня артериального давления и оптимизации антигипертензивной терапии.

Таким образом, результаты исследований генетических полиморфизмов, выполненные в группе ЛПА на ЧАЭС, продемонстрировали высокую частоту встречаемости полиморфных вариантов исследованных генов-кандидатов, связанных с риском развития сердечно-сосудистой патологии. Анализ генетических маркеров позволяет определить генетически обусловленные компоненты заболеваний и реализовать персонализированные подходы к лечению этой категории пациентов.

Литература

Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Глотов А.С., Глотов О.С., Швед Н.Ю. и др., Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации. Под ред. В.С. Баранова и Э. К. Айламазяна. 2009. 70 с.

Голухова Е.З., Громова О.И., Шомахов Р.А., Булаева Н.И., Бокерия Л.А. Моногенные аритмические синдромы: от молекулярно-генетических аспектов к постели больного // СТА NATURAE .2016. Т. 8, № 2 (29). С. 70–83

Дроботя Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А., Калтыкова В.В. Оценка возможности использования генетического тестирования для повышения эффективности антигипертензивной терапии // Российский кардиологический журнал. 2020. № 25 (5). С. 56–62

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

Fiatal S., Ádány R. Application of Single-Nucleotide Polymorphism-Related Risk Estimates in Identification of Increased Genetic Susceptibility to Cardiovascular Diseases: A Literature Review // Front Public Health. 2018. Vol.5. 358 p.

3.4. АКТИВАЦИЯ МЕХАНИЗМОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Атеросклероз является одной из главных причин преждевременного старения, инвалидизации и смертности ЛПА на Чернобыльской АЭС. Патогенез атеросклероза сложен, он, в частности, включает в себя атерокальциноз – кальцификацию вовлеченных в патологический процесс сосудов и особенно атеросклеротических бляшек (атером).

По современным представлениям, формирование атером происходит с участием воспаления [Kobiyama K., Ley K., 2018; Wolf D., Ley K., 2019], при котором начинается инфильтрация интимы воспалительными клетками, в частности моноцитами и макрофагами. В этих клетках вырабатываются провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа – ФНО-α), в них мощно экспрессированы матриксные металлопротеиназы). Матриксные металлопротеиназы разрушают белки внеклеточного матрикса, вызывают деструкцию атером и ремоделирование стенок сосудов [Basalyga D.M., 2004; Qin X., 2006]. Разрушение клеток приводит к выходу из них молекулярных соединений кальция и фосфора, в частности кальция фосфата и гидроксиапатита. Моноциты и макрофаги способны фагоцитировать клеточный детрит и накапливать эти молекулы, превращаться в пенистые и остеобластоподобные клетки, в которых активно

формируются кристаллы гидроксиапатита – клеточные кальцинаты. Вместе с тем, воспаление стимулирует трансформацию этих клеток в направлении усиленной выработки в них белков внеклеточного матрикса, важных для формирования атерокальциноза сосудистой стенки.

Эктопические (сосудистые) кальцинаты состоят из тех же компонентов, что и костная ткань (фосфат кальция, гидроксиапатит, костные морфогенные белки, матриксный белок остеокальцин, коллаген типа I). Процессы сосудистой кальцификации имеют общие черты с минерализацией костной ткани и регулируются активаторами и ингибиторами кальцификации. [Лутай М.И. и др., 2014; Leopold J.A. et al., 2015; Quaglini D. et al., 2020]. Происхождение последних связано с остеокластоподобной деятельностью трансформированных гладкомышечных клеток, вырабатывающих ингибиторы кальцификации (в частности, фетуин, остеопонтин и остеоонектин), экспрессией в этих клетках феномена аутофагии [Leopold J.A. et al., 2015; Phadwal K. et al., 2020].

Большинство сформировавшихся атеросклеротических бляшек содержат депозиты кальция. Это обстоятельство может использоваться в диагностике и дифференциальной диагностике атеросклеротического поражения и, вероятно, учитываться при выборе лечения. Однако профилактика и лечение атерокальциноза находятся в начальной стадии разработки, что обусловлено неясностью механизмов развития кальциноза сосудов, закономерностей регуляции этого процесса [Mori H. et al., 2018].

Одним из технических приемов, с успехом использующихся в клинической медицине для визуализации и количественной оценки кальциноза, является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), дополненная программным обеспечением «calcium scoring», позволяющим вычислять индекс кальцификации коронарных артерий (ИК) – индекс Agatston'a [Agatston A.S., et al., 1990; Premaratne M. et al., 2017; Malguria N., et al., 2018; Faggiano P, et al., 2019] и рассчитать риск коронарных осложнений.

При выполнении МСКТ у 65 ЛПА на ЧАЭС (мужчин, средний возраст 63 года), обследованных в связи с предположением о наличии у них атеросклеротического заболевания, судя по клиническим проявлениям или наличию множественных факторов риска, кальцификация стенок и коронарных артерий была выраженной у 48 человек (74 %), незначительной – лишь у 26 %, а более чем в половине случаев она была высокой или очень высокой (табл. 3.16). Кроме того, при использовании рентгенологических и ультразвуковых методов визуализации было отмечено, что в 25 % случаев кальциноз коронарных артерий сочетался с кальцифицирующим поражением других артериальных бассейнов (поражение ветвей дуги аорты и кальциноз брюшной аорты и подвздошных артерий).

Выраженность кальциноза коронарных сосудов и степень риска кардиальных осложнений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС ($n=65$)

Значение ИК	Уровень кальцификации по уровню ИК	Число и доля пациентов n , (%)	Степень риска кардиальных осложнений
1–10	Низкий	17 (26)	Низкая
11–99	Умеренный	13 (20)	Умеренная
100–399	Высокий	19 (29)	Высокая
400 и более	Очень высокий	16 (25)	Очень высокая

Установлено также, что высокий и крайне высокий коронарный риск характеризовался клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий в виде стенокардии напряжения II функционального класса у 59 % и стенокардией III функционального класса у 7 % пациентов.

Итак, наблюдались значительные индивидуальные различия в выраженности кальциноза коронарных артерий, судя по ИК. Представлялось важным проанализировать возможные детерминанты этого патологического явления. Возраст пациентов сильно и достоверно коррелировал с показателем ИК ($r = 0,45$; $p < 0,05$), что подтверждает известный факт: старение организма имеет важное значение для прогрессии сосудистого кальциноза.

Важным механизмом старения мужчин является постепенная инволюция продукции андрогенных гормонов, так называемый возрастной гипогонадизм, особенно выраженный начиная с 5 – 6-го десятилетия жизни. Действительно, у ЛПА на ЧАЭС нами была подтверждена возрастная тенденция к снижению концентраций в плазме общего и свободного тестостерона и обратная корреляционная зависимость степени кальцификации коронарных артерий (индекс Agatston) от уровня общего тестостерона сыворотки крови ($r = -0,39$; $p < 0,05$). Таким образом, получены свидетельства того, что у ЛПА на ЧАЭС дефицит половых гормонов взаимосвязан с прогрессией поражения коронарных артерий.

Сопоставление параметров липидного состава плазмы и индекса кальциноза позволило выявить наличие прямой корреляционной связи последнего с содержанием общего холестерина плазмы и коэффициентом атерогенности, соотношением концентраций общего холестерина и холестерина ЛПВП и обратная зависимость от концентрации холестерина ЛПВП (рис. 3.8).

В целом, это свидетельствует о взаимосвязи кальциноза коронарных артерий и атерогенности плазмы у больных.

При анализе СРБ высокочувствительным методом, позволяющим определять концентрации от 0,6 мг/л, было установлено, что у пациентов с ИК меньше 10 она составила 1,4 мг/л и достоверно отличалась от таковой у пациентов с ИК больше 10.

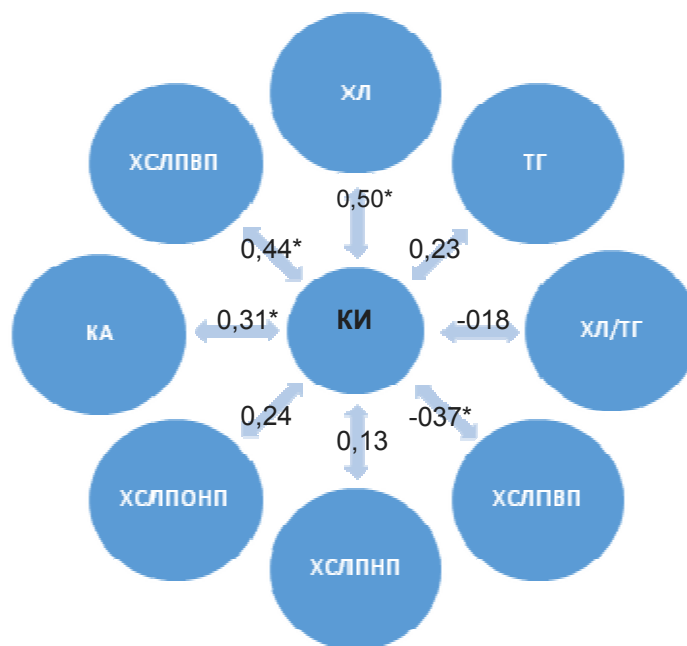


Рис. 3.8. Корреляционные связи кальциевого индекса с параметрами липидограммы крови (* $p < 0,05$).

Выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией СРБвч и ЛПНП ($r = 0,49$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,47$).

Есть много оснований предполагать, что сосудистый кальциноз зависит от метаболизма костной ткани, в частности от активности возрастной деградации костей (остеопороза). При анализе этого явления нами было отмечено, что классические показатели кальциевого гомеостаза были в пределах референтных значений – медиана концентрации в плазме кальция общего была 2,31 ммоль/л; кальция ионизированного – 1,23 ммоль/л, магния – 0,84 ммоль/л; фосфора – 1,29 ммоль/л, причем эти лабораторные показатели не зависели и от величины ИК. Поэтому мы обратили внимание на молекулярные маркеры кальциноза – остеопротегерин, фетуин и остеокальцин, которые могут отражать как интенсивность остеопороза (за счет остеокластогенеза), так и общее, и сосудистое воспаление.

Фетуин – это кальций-связывающий белок (гликопротеин), который синтезируется, преимущественно, в печени. Попадая в экстрацеллюлярный матрикс, он служит ингибитором сосудистой кальцификации и воспаления. Остеопротегерин является цитокином, экспрессируемым остеобластами, ингибирующим остеокластогенез и подавляющим резорбцию костной ткани. Что же касается остеокальцина, то это не коллагеновый матриксный белок, который угнетает остеогенную дифференциацию (фенотипическое переключение гладкомышечных сосудистых клеток в остеобластические), уменьшает сосудистое воспаление и кальцификацию, средняя концентрация остеокальцина в сыворотке крови у ЛПА на

ЧАЭС – 7,9 нг/мл. Уровень остеокальцина у ликвидаторов с МС был 19,96 (\pm 0,52) нг/мл (референтная норма – 2,0–22,0 нг/мл), остеопротегерина – 169,5 (\pm 39,7) пг/мл (референтная норма не установлена). Концентрация остеопротегерина у обследованных ЛПА на ЧАЭС была достоверно выше (169,46 [125; 200] пг/мл), чем у пациентов контрольной группы без МС (95,47 [75,4; 110] пг/мл) ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации системы RANK/RANKL/остеопротегерин у ликвидаторов.

Уровень фетуина у пациентов колебался в пределах 502 – 710 нг/мл, среднее значение показателя – 658,5 (\pm 174,7) нг/мл (референтная норма не установлены). Так как основная функциональная роль фетуина заключается в ингибировании кальцификации, низкие его уровни в крови не могут сдерживать процесс кальцификации, что и проявляется в росте индекса Агатстона и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.

Как видно из представленных в таблице 3.17 данных, с увеличением ИК наблюдалось достоверное изменение в сыворотке крови фетуина и остеопротегерина: уровень фетуина понижался, а остеопротегерина, наоборот, повышался.

Таблица 3.17

Зависимость фетуина и остеопротегерина от показателей КИ у ЛПА на ЧАЭС

Показатель, ед.изм.	ИК < 400 (баллы)	ИК > 400 (баллы)	<i>p</i>
Фетуин, мкг/мл	340 [320; 380]	280 [250; 300]	< 0,05
Остеопротегерин, пг/мл	74,0 [72,0; 78,0]	92,0 [83,0; 100,0]	< 0,05

Наши данные совпадают с результатами А.Т. Махиевой и соавт. (2020), которые показали, что по мере снижения уровня фетуина в крови нарастает выраженность сердечно-сосудистой кальцификации ($r = -0,70$; $p < 0,001$).

Итак, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, часто развивается кальцификация артерий. В частности, кальциноз коронарных артерий разной степени выраженности отмечается в 85 % случаев, судя по данным компьютерной томографии, а именно индексу Agatston. У каждого четвертого пациента (ЛПА на ЧАЭС) одновременно имеется кальцифицирующее поражение других артериальных бассейнов (поражение ветвей дуги аорты и кальциноз брюшной аорты и подвздошных артерий). Обнаружены связи выраженности коронарного кальциноза с возрастом ЛПА на ЧАЭС, выраженностью у этих пожилых мужчин возрастного андрогенного дефицита, некоторыми показателями атерогенной дислипидемии, а также – с уровнем воспалительной активности плазмы крови (СРБвч). Отклонения классических (стандартных)

показателей кальциевого гомеостаза (уровни в крови кальция общего, кальция ионизированного, магния и фосфора) у ЛПА на ЧАЭС отсутствовали. В то же время, выявлены нарушения в уровнях в сыворотке крови остеокальцина, остеопротегерина и фетуина. Эти так называемые новые маркеры кальциноза имели взаимосвязь с кальциевым индексом, который отражает тяжесть коронарного атеросклероза и степень обструктивного поражения коронарных артерий.

Тестирование параметров регуляции гомеостаза кальция заслуживает медицинского применения наряду с инструментальными методами диагностики. Механизмы сосудистой кальцификации перспективны в качестве мишеней для направленного фармакологического воздействия для стабилизации и предотвращения развития патологического процесса у пациентов с атеросклерозом.

Литература

Лутай М.И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 1. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда / М.И. Лутай, И.П. Голикова // Украинський кардіологічний журнал. 2014. №6. С.92–100.

Махиева А.Т. Роль фетуина А в предотвращении развития сердечно-сосудистого кальциноза при хронической болезни почек С5Д / А.Т. Махиева, А.М. Мамбетова // Трудный пациент. 2020. Т.18, № 6–7. С.11–18.

Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Mar 15;15(4):827-32. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t. PMID: 2407762.

Basalyga D.M. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases / D. M. Basalyga [et al.] // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 3480–3487.

Faggiano P., Dasseni N., Gaibazzi N., Rossi A., Henein M., Pressman G. Cardiac calcification as a marker of subclinical atherosclerosis and predictor of cardiovascular events: A review of the evidence. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Jul;26(11):1191-1204. doi: 10.1177/2047487319830485. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30845832.

Kobiyama K., Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018 Oct 26;123(10):1118-1120. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816. PMID: 30359201; PMCID: PMC6298754.

Leopold J.A. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. // *Trends Cardiovasc Med.* 2015 May;25(4):267-74. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.021. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25435520; PMCID: PMC4414672.

Malguria N., Zimmerman S., Fishman E.K. Coronary Artery Calcium Scoring: Current Status and Review of Literature. // *J Comput Assist Tomogr.* 2018 Nov/Dec;42(6):887–897. doi: 10.1097/RCT.0000000000000825. PMID: 30422915.

Mori H., Torii S., Kutyna M., Sakamoto A., Finn A.V., Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Jan;11(1):127–142. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.012. PMID: 29301708.

Phadwal K., Feng D., Zhu D., MacRae V.E. Autophagy as a novel therapeutic target in vascular calcification. // *Pharmacol Ther.* 2020 Feb;206:107430. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107430. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31647975.

Premaratne M., Shamsaei M., Chow J.D., Haddad T., Erthal F., Curran H., Yam Y., Szczotka A., Mielniczuk L., Wells G.A., Beanlands R.S., Hossain A., Chow B.J. IMAGE-HF investigators. Using coronary calcification to exclude an ischemic etiology for cardiomyopathy: A validation study and systematic review. // *Int J Cardiol.* 2017 Mar 1;230:518–522. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.068. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28041705.

Qin X. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification / X. Qin [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 1510–1516.

Quaglino D., Boraldi F., Lofaro F.D. The biology of vascular calcification. // *Int Rev Cell Mol Biol.* 2020;354:261–353. doi: 10.1016/bs.ircmb.2020.02.007. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32475476.

Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. // *Circ Res.* 2019 Jan 18; 124(2):315–327. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591. PMID: 30653442; PMCID: PMC6342482.

3.5 ГИПОГОНАДИЗМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Возрастной гипогонадизм у мужчин – клинико-биохимический синдром, связанный со старением и проявляющийся клиническими симптомами, вызванными дефицитом циркулирующего в крови тестостерона (снижением его концентрации ниже референтных значений) [Wang C. et al., 2008; Corona G. et al., 2020], является важным аспектом понимания механизмов развития, а также – профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у немолодых мужчин, особенно у ЛПА на ЧАЭС.

Типичными симптомами возрастного гипогонадизма, кроме снижения полового влечения и эректильной дисфункции, являются снижение массы и тонуса мышц, абдоминальное ожирение, деминерализация костей и остеопороз, снижение жизненного тонуса и депрессивное настроение [Araujo A.B. et al., 2007; Wang C. et al., 2008]. Возрастной гипогонадизм не только ухудшает качество жизни, но и приводит к увеличению риска развития ишемической болезни сердца [Smith G.D. et al., 2005], смерти от сердечно-сосудистых осложнений [Araujo A.B. et al., 2007] и от совокупности причин [Rosén T. Et al., 1990; Shores M.M. et al., 2006; Laughlin G.A. et al., 2008].

Для упрощения и объективизации скринингового распознавания андрогенного дефицита, на основании клинических признаков, разработаны специальные методы, основанные на опросе пациентов. Обычно используется простая и удобная анкета AMS (Aging Males' Symptoms, симптомы старения мужчины) [Хирманов В.Н, Гурчин А.А., 2008]. Ответы на вопросы этой анкеты позволяют выявить психологические, соматические и сексуальные расстройства, связанные с гипогонадизмом. На основании клинических данных и анкетирования возможно заподозрить и предварительно оценить вероятность и выраженность гипогонадизма в баллах и градуировать степень этого расстройства. Однако верификация диагноза возможна только на основании оценки концентрации тестостерона в крови.

Гормон тестостерон циркулирует в плазме крови в виде нескольких фракций, совокупность их называется концентрацией общего тестостерона. В международных согласительных документах (рекомендациях для врачей) отмечается, что при уровне общего тестостерона выше референтного значения в 12 нмоль/л заместительная терапия тестостероном не показана [Wang C. et al., 2008; Bhasin S. et al., 2018].

Более важным параметром является концентрация свободного (биологически доступного) гормона, поскольку он в основном проявляет биологическую активность, и его концентрация в крови наиболее точно отражает клиническую ситуацию

[Wang C. et al., 2008; Bhasin S. et al., 2018]. Возрастной гипогонадизм является не только неблагоприятной для здоровья, но и довольно распространенной патологической особенностью, которая отмечается в зависимости от особенностей популяции и критериев диагноза у 6 – 22 % взрослых мужчин [Дрыгина Л.Б. и др., 2008; Smith G.D. et al., 2005; Montorsi F. et al., 2005]. Надежные сведения, характеризующие истинную распространенность гипогонадизма в популяции ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, отсутствуют, этот показатель трудно оценивать ещё и потому, что происходит естественное старение этой популяции.

В выборке пациентов ВЦЭРМ – участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (получивших облучение в малых дозах – 5 – 30 сЗв) – мужчин в возрасте в среднем около 63 лет клинические проявления возрастного гипогонадизма были выявлены в 91 % случаев. Причем почти у половины пациентов (47 %) они были представлены в резко выраженной форме (рис. 3.9).

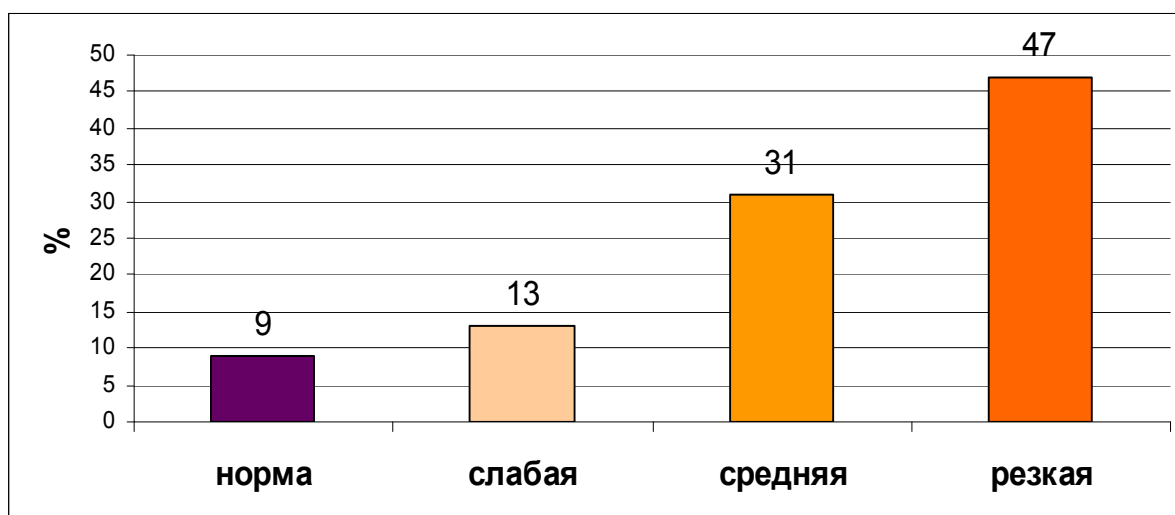


Рис. 3.9. Частота и выраженность (по шкале AMS) клинических симптомов гипогонадизма у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

В обследованной нами группе больных средний показатель концентрации общего тестостерона в крови (15,1 – 15,7 нмоль/л) был очень близок к нижней границе референтного значения в 12 нмоль/л, рекомендованной [Heinemann L.A. et al., 2005]. Биохимические признаки выраженного гипогонадизма, судя по снижению общей концентрации тестостерона ниже возрастной референтной нормы, выявлены в разных возрастных группах в 16 – 24 % случаев (табл. 3.18).

Как видно из представленных в табл. 3.17 данных, с увеличением ИК наблюдалось достоверное изменение в сыворотке крови фетуина и остеопротегерина: уровень фетуина понижался, а остеопротегерина, наоборот, повышался.

Однако если в расчет принималось и снижение показателя свободного тестостерона (ниже 21 пмоль/л), то доля больных с выраженным гипогонадизмом составляла в разных возрастных группах пациентов из числа ЛПА на ЧАЭС от 40 до 80 %, была в 2 – 3,5 раза больше в подгруппе пациентов старше 60 лет (табл. 3.18).

Биохимические показатели андрогенного статуса у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (в возрастных группах)

Показатель	Возраст, лет		
	45–50	51–60	Старше 60
Количество пациентов	12	38	15
Концентрация общего тестостерона (ОТ) в крови, нмоль/л, (M±m)	15,7±0,5	15,1±0,8	15,1±0,6
Концентрация свободного тестостерона (СТ) в крови, пмоль/л, (M±m)	30,0±2,3	28,4±0,8	29,6±1,8
Индекс свободных андрогенов. %	54,4±0,2	51,9±0,3	38,0±0,3
Доля больных (%) с выраженным андрогенным дефицитом в зависимости от критериев:			
- концентрация ОТ в крови менее 12,0 нмоль/л;	17	20	24
- концентрация СТ в крови менее 21,0 пмоль/л	40	50	80

Средний уровень концентрации свободного тестостерона в крови составил в общей группе пациентов (ЛПА на ЧАЭС) 29,3 пмоль/л, в их подгруппе ($n=74$), у пациентов с метаболическим синдромом – ($23,67 \pm 1,50$) пмоль/л (референтная норма 22 – 98 пмоль/л).

Этиология – мало изученный и недостаточно систематизированный аспект возрастного гипогонадизма у стареющих мужчин. Частая встречаемость гипогонадизма у ликвидаторов заставляет подумать о причастности облучения в малых дозах к развитию гипогонадизма в качестве фактора, отягощающего риск развития возрастного гипогонадизма за счет лучевой травмы гонад, вырабатывающих тестостерон. В то же время, не вызывает сомнений, что важнейшей детерминантой гипогонадизма является именно возраст [Дрыгина Л.Б. и др., 2008; Heinemann L.A. et al., 2005; Montorsi F. et al., 2005; Gurbuz N. et al., 2008], причем наиболее вероятно снижение продукции тестостерона в шестом десятилетии жизни и позже [Kushiro T. et al., 2005]. Именно в этом возрасте пребывают сейчас большинство из ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Кроме того, вероятность дефицита тестостерона значительно больше при наличии нарушений чувствительности к инсулину, сахарного диабета и избыточной массы тела [Yeap B.B. et al., 2007; Chandel A. et al., 2008; Hall S.A et al., 2008]. Причинно-следственные взаимоотношения между этими явлениями – гипогонадизмом, с одной стороны, и с другой стороны – нарушением углеводного обмена и ожирением до конца не исследованы, вероятно, имеет место взаимное потенцирование [Carrageta D.F. et al., 2019]. В обследованной нами подгруппе ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом подтверждена обратная корреляционная зависимость уровня концентрации общего тестостерона в крови от индекса массы

тела (ИМТ) ($r = -0,43$; $p < 0,05$). У пациентов с ИМТ < 30 этот показатель концентрации гормона составлял 11,5 нмоль/л, а при ИМТ > 30 (соответствующий ожирению) он был достоверно ниже – 9,6 нмоль/л ($p = 0,011$).

Развитию гипогонадизма может также способствовать патология печени, причем не только вирусной или алкогольной этиологии, но и жировой гепатоз, присущий метаболическому синдрому и сахарному диабету. Это связано с тем, что большая или меньшая доля циркулирующего в крови тестостерона прочно связана со специфическим белком, вырабатываемым в печени – *глобулином, связывающим половые гормоны*. Гипогонадизм обусловлен не столько снижением общего содержания в крови тестостерона, сколько его свободной, биодоступной фракции. Её доля уменьшается не только вследствие названных заболеваний печени, но и в связи с возрастом. Продукция связывающего глобулина печенью с увеличением возраста пациентов возрастает на 1,6 % в год, поэтому в итоге концентрация свободного тестостерона снижается на целых 2 – 3 % в год [Montorsi F. et al., 2005; Year V.V. et al., 2007].

Вызывает интерес взаимосвязь гипогонадизма и остеопороза у стареющих мужчин [Golds G. et al., 2017], патогенез этого явления особенно важен, поскольку речь идет о возможной мишени для лекарственной коррекции, заместительной терапии андрогенами. Нами выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием в крови таких важных регуляторов минеральной плотности костей, как остеопротегерин и остеопонтин от концентрации в крови общего тестостерона (соответственно: $r = -0,38$; $p < 0,05$; $r = -0,35$; $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о вовлечении этого гормонального фактора в сложные процессы метаболизма костной ткани.

Кроме того, следует учитывать, что деминерализация костей может влиять на темпы прогрессирования атерокальциноза, т. е. кальцификации атеросклеротически измененных артерий. Действительно, у ЛПА на ЧАЭС нами отмечена обратная корреляционная зависимость индекса кальцификации (показатель Агатстона) коронарных артерий от уровня общего тестостерона сыворотки крови ($r = -0,39$; $p < 0,05$). Таким образом, получены свидетельства того, что у ЛПА на ЧАЭС дефицит половых гормонов взаимосвязан с прогрессией поражения коронарных артерий.

Наиболее характерными проявлениями возрастного гипогонадизма являются снижение полового влечения и эректильная дисфункция (ЭД). Однако страдают не только эти функции, но и существенно ухудшаются физическая, умственная, эмоциональная составляющие качества жизни, а также ослабевает ощущение жизненных сил и здоровья в целом [Kushiro T. et al., 2005]. Более того, возникновение эректильной дисфункции часто выступает предвестником развития в ближайшее время сердечно-сосудистых осложнений (рис.3.10).

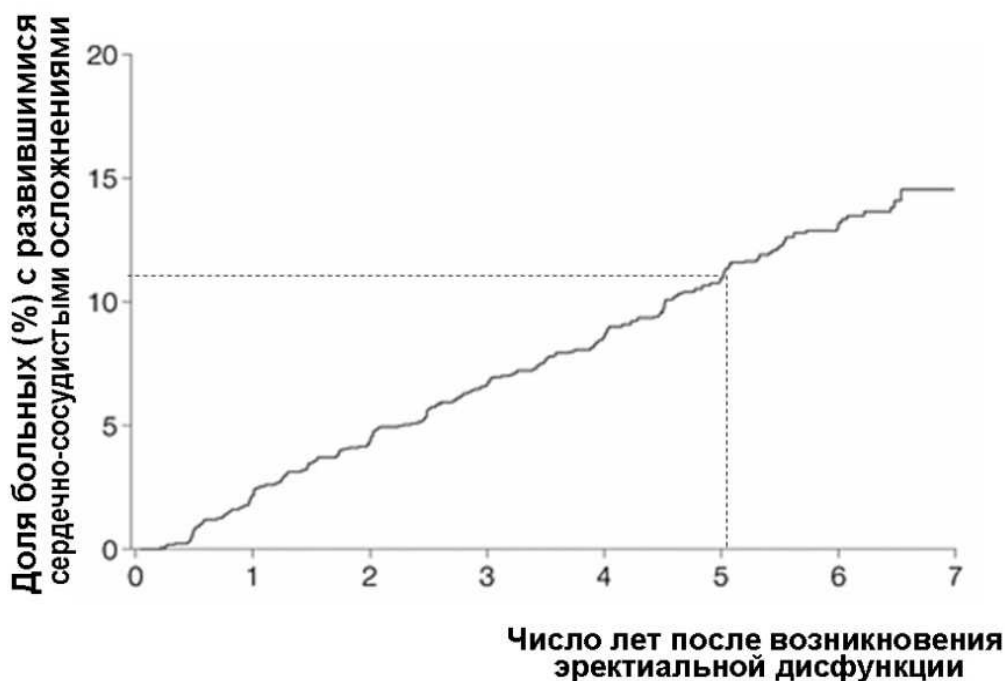


Рис. 3.10. Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие годы после появления эректильной дисфункции [Thompson I.M. et al., 2005].

У больных с умеренной или тяжелой ЭД относительный риск возникновения тяжелых форм ИБС в течение 10 лет выше на 65 %, а инсульта – на 43 % выше, чем у аналогичных пациентов без ЭД [Ponholzer A. et al., 2005]. Кроме того, результаты ряда проспективных наблюдений (Swedish study, Duke longitudinal study, Caerphilly cohort study) свидетельствуют о том, что у мужчин с низкой сексуальной активностью или рано утративших её значительно повышен риск смерти. Итак, эректильную дисфункцию следует рассматривать в качестве серьезного патологического состояния, вовлеченного в сердечно-сосудистый континуум [Хирманов В.Н., 2005], маркера сердечно-сосудистого неблагополучия и которое, к тому же, весьма широко распространено.

Выявление и оценку тяжести эректильной дисфункции облегчает использование специальных диагностических анкет, в частности вопросника для оценки индекса эректильной функции (Международный индекс эректильной функции МИЭФ-5) [Rhoden E.L. et al., 2002]. При оценке с его помощью у обследованных нами ЛПА на ЧАЭС эректильная дисфункция встречалась чрезвычайно часто; она отсутствовала лишь в 7 % случаев, была умеренно-тяжелой или тяжелой 43 % случаев, легкой или умеренно-легкой – в 51 % случаев (рис. 3.11).

В то же время, по данным популяционных исследований, частота данной половой дисфункции варьирует от 15 % до 50 %, причем примерно в 10 % случаев она представлена в тяжелой форме, и её вероятность значительно увеличивается с возрастом. Наиболее часто эректильная дисфункция, как и возрастной гипогонадизм, впервые проявляются в 5-6-м десятилетии жизни – в таких случаях говорят о

возрастной эректильной дисфункции. Итак, поразительно, что и метаболический синдром, и гипогонадизм обычно манифестируют почти одновременно.

Для понимания причин, механизмов развития и особенно возможностей лечения эректильной дисфункции необходимо знать, что её конечным нейромедиаторным эффектором является не норадреналин или ацетилхолин, а оксид азота (NO). Причем тестостерон «заведует» экспрессией NO-синтетазы, фермента, обеспечивающего продукцию оксида азота, а также фосфодиэстеразы 5-го типа, играющих важную роль в возникновении и поддержании эрекции.

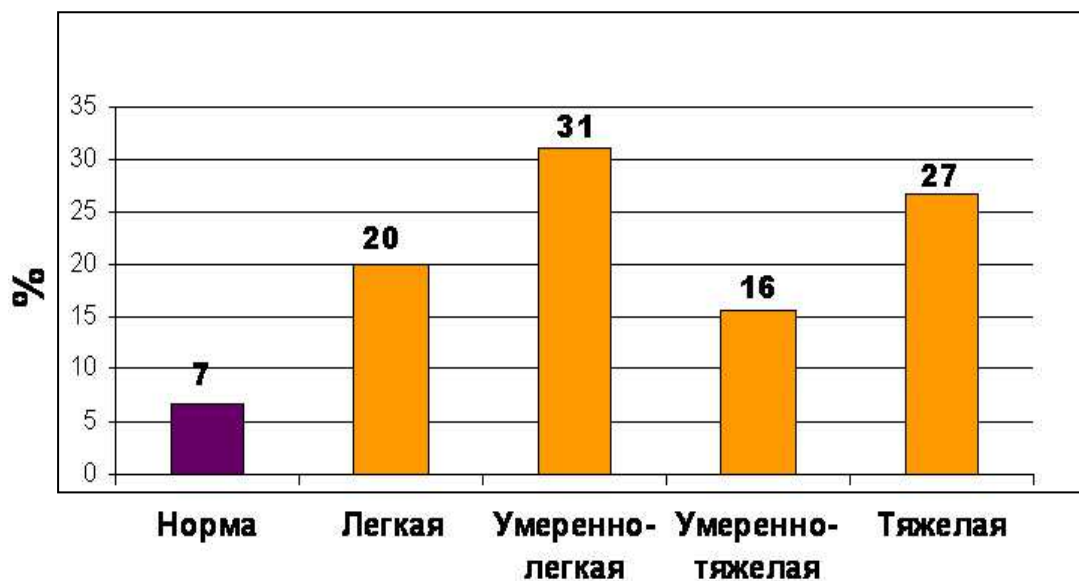


Рис. 3.11. Частота и выраженность эректильной дисфункции (по шкале МИЭФ-5).

Когда-то предполагалось, что импотенция имеет, как правило, психогенную природу. Однако еще в конце прошлого века эксперты Национального института Здоровья США пришли к заключению, что в абсолютном большинстве случаев (примерно в 75 %) в основе эректильной дисфункции лежат поражения сосудов. В последнее время было уточнено, что присутствие этой дисфункции, особенно у немолодых мужчин, в преобладающем большинстве случаев связано с множеством факторов риска, часто сочетающихся и взаимосвязанных [Shabsigh R. et al., 2008]. Таковыми являются возраст, сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, психическая депрессия и относительно низкий уровень образования.

Очевидно, что почти каждый из этих факторов (включая депрессию) одновременно является фактором риска сердечно-сосудистой патологии и смертности. Поэтому неудивительно, что наличие сердечно-сосудистого заболевания само является важным фактором риска развития эректильной дисфункции. Существуют и доказательства обратной зависимости, что позволяет рассматривать ее

как вероятный предвестник скрыто протекающего сосудистого поражения сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета.

В последние годы произошли радикальные перемены не только в представлениях о природе эректильной дисфункции и возрастного гипогонадизма, но достигнуты большие успехи в их коррекции. В первичной профилактике и лечении этих заболеваний большое значение имеет приверженность здоровому образу жизни.

Действительно, правильное питание, достаточная физическая активность приводящие к нормализации массы тела, позволяют уменьшить выраженность эректильной дисфункции [Shabsigh R., 2008]. Это, а также ограничение токсических влияний алкоголя рационально и с точки зрения возрастного гипогонадизма. Однако только эти меры недостаточны при выраженных формах рассматриваемых заболеваний. Эректильную дисфункцию возможно эффективно «протезировать» с помощью лекарств – селективных ингибиторов фосфодиэстеразы, а гипогонадизм – препаратов тестостерона [Моргунов Л.Ю. и др., 2007].

Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ₅) блокируют разрушение циклической ГМФ за счет подавления активности этого фермента в ткани пещеристых тел и ликвидируют дефицит оксида азота, необходимого для возникновения и поддержания достаточной эрекции.

Международный опыт применения ингибиторов ФДЭ₅ свидетельствует об их безопасности при условии соблюдения определённых правил. В соответствии с ними у каждого пациента, которому предстоит назначить ингибиторы ФДЭ₅, прежде всего, требуется оценить риск, связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями (это обычная для практики терапевтов и кардиологов задача). Только после этого в зависимости от степени риска может быть либо рекомендовано возобновить сексуальную активность, применив для устранения эректильной дисфункции препарат ФДЭ₅ (если риск низкий) или временно (вплоть до существенного снижения риска за счёт лечения) отказаться от этого (если риск высокий) [Kostis J.V. et al., 2005; Nehra A. et al., 2018].

Кроме того, в последнее время появились удобные и достаточно безопасные в применении препараты для заместительной терапии гипогонадизма. Достаточно нескольких инъекций за год препарата тестостерона с медленным высвобождением для коррекции возрастного гипогонадизма, поддержания физиологического уровня гормона в крови. Действие препарата сопровождается целым рядом дополнительных терапевтических эффектов: уменьшение резистентности к инсулину, улучшение гликемического профиля, снижение массы тела при уменьшении окружности талии, улучшение липидного профиля плазмы, подавление остеопороза, устранение депрессии.

Итак, накоплено много научных данных, позволяющих считать, что в процессе преждевременного «угасания» немолодых мужчин, существенное место занимают андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. Особенно часто эти нарушения

наблюдаются у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде. Эти расстройства тесно взаимосвязаны между собой, а также с метаболическим синдромом и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, потенцируют друг друга. Их распознавание важно не только для понимания происхождения симптомов и правильной оценки прогноза, но и в связи с возросшими возможностями эффективного и своевременного лечения.

Литература

Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н., Давыдова Н.И., Корсакова Н.Е. Формирование остеопенического синдрома и возрастной дефицит андрогенов у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // *Медико-биол. и соц-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2008. №3. С. 46–51.

Моргунов Л.Ю., Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. Безопасность длительной заместительной терапии пациентов с эректильной дисфункцией и дефицитом андрогенов // *Урология.* 2007. N 5:49-51.

Хирманов В.Н. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистый континуум // *Фарматека.* 2005. № 13 (108): С. 26–31.

Хирманов В.Н., Гурчин А.А. Трое против одного: метаболический синдром, возрастной гипогонадизм и эректильная дисфункция. // *Фарматека;* 2008. № 20 (174): С. 23–27.

Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V., O'Donnell A.B., Travison T.G., Williams R.E., Clark R.V., McKinlay J.B. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(11): 4241–4247.

Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., Hayes F.J., Hodis H.N., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Wu F.C., Yialamas M.A. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1715–1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229. PMID: 29562364.

Blute M., Hakimian P., Kashanian J., Shteynshluyger A., Lee M., Shabsigh R. Erectile dysfunction and testosterone deficiency // *Front. Horm. Res.* 2009; 37:108–122.

Carrageta D.F., Oliveira P.F., Alves M.G., Monteiro M.P. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. // *Obes Rev.* 2019 Aug;20(8):1148–1158. doi: 10.1111/obr.12863. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31035310.

Chandel A., Dhindsa S., Topiwala S., Chaudhuri A., Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes // *Diabetes Care.* 2008; 31(10):2013–2017.

Corona G., Goulis D.G., Huhtaniemi I., Zitzmann M., Toppari J., Forti G., Vanderschueren D., Wu F.C. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. // *Andrology.* 2020 Sep;8(5):970–987. doi: 10.1111/andr.12770. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32026626.

Golds G., Houdek D., Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. // *Int J Endocrinol.* 2017; 2017:4602129. doi: 10.1155/2017/4602129. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28408926; PMCID: PMC5376477.

Gurbuz N., Mammadov E., Usta M.F. Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview // *Asian. J. Androl.* 2008; 10(1):36–43.

Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B., Travison T.G., Clark R.V., Williams R.E., McKinlay J.B. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(10):3870–3877.

Heinemann L.A. Aging Males' Symptoms scale: a standardized instrument for the practice. // *J. Endocrinol Invest.* 2005;28(11 Suppl Proceedings):34–38. PMID: 16760622.

Kostis J.B., Jackson G., Rosen R., Barrett-Connor E., Billups K., Burnett A.L., Carson C., Cheitlin M., Debusk R.F., Fonseca V., Ganz P., Goldstein I., Guay A., Hatzichristou D., Hollander J.E., Hutter A., Katz S., Kloner R.A., Mittleman M., Montorsi F., Montorsi P., Nehra A., Sadovsky R., Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference) // *Am. J. Cardiol.* 2005; 96(2): 313–321.

Kushiro T., Takahashi A., Saito F., Otsuka Y., Soma M., Kurihara T., Satomura A., Saito T., Kanmatsuse K. Erectile dysfunction and its influence on quality of life in patients with essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2005; 18(3): 427–430.

Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(1):68–75.

Montorsi F., Oettel M. Testosterone and sleep-related erections: an overview*. *J Sex Med.* 2005 Nov;2(6):771–784.

Nehra A., Jackson G., Miner M., Billups K.L., Burnett A.L., Buvat J, Carson CC, Cunningham GR, Ganz P, Goldstein I, Guay AT, Hackett G, Kloner RA, Kostis J, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel AD, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu FC. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug;87(8):766–778. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.015. PMID: 22862865; PMCID: PMC3498391.

Ponholzer A., Temml C., Obermayr R., Wehrberger C., Madersbacher S. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? // *Eur. Urol.* 2005;48(3):512–518.

Rhoden E.L., Telöken C., Sogari P.R., Vargas Souto C.A. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. // *Int J Impot Res.* 2002 Aug;14(4):245–250. doi: 10.1038/sj.ijir.3900859. PMID: 12152112.

Rosén T., Bengtsson B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. // *Lancet.* 1990 Aug 4;336(8710):285–288.

Shabsigh R., Arver S., Channer K.S., Eardley I., Fabbri A., Gooren L., Heufelder A, Jones H., Meryn S., Zitzmann M. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome // *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62(5):791–798.

Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L., Kivlahan D.R. Low serum testosterone and mortality in male veterans // *Arch. Intern. Med.* 2006;166(15):1660–1665.

Smith G.D., Ben-Shlomo Y., Beswick A., Yarnell J., Lightman S., Elwood P. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study // *Circulation.* 2005;112(3):332–340.

Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J., Probstfield J.L., Moynour C.M., Coltman C.A. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. // *JAMA.* 2005;294(23):2996–3002.

Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morales A., Morley J.E., Schulman C., Thompson I.M., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations // *Eur. J. Endocrinol.* 2008;159(5):507–514.

Yeap B.B., Almeida O.P., Hyde Z., Norman P.E., Chubb S.A., Jamrozik K., Flicker L. In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health in Men Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2007 May;156(5):585–594.

3.6. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС: ПРЕНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Несмотря на большое число проведенных исследований по установлению причин и патогенеза болезней органов пищеварения, как отдаленных последствий радиационных воздействий, единого мнения по данной проблеме нет. Большинство авторов придерживаются мнения о мультифакториальности природы медицинских последствий радиационного облучения. В настоящее время, помимо радиационного, к поражающим факторам аварии на ЧАЭС относят социальное напряжение, психологический и физический стресс [Дударенко. С.В., 2002; Алексанин С.С., 2016].

Процессы свободно-радикального окисления являются патогенетической основой повреждения эндотелия и, как следствие, поражения внутренних органов,

развития их морфологических и функциональных нарушений. Развитие этих нарушений прогрессирует под действием патологических механизмов формирования сопутствующей патологии у ЛПА на ЧАЭС. Н. Н. Зыбиной и соавт. [Алексанин С.С., 2016] у ЛПА на ЧАЭС с различной сосудистой патологией в отдаленном периоде было выявлено повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и тромбоцитах, повышенная продукция активных форм кислорода нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о большей степени повреждения белков и липидов клеточных структур и повышенном риске развития атеросклероза у этого контингента.

Возможно предположить участие вышеупомянутых механизмов в формировании не только сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, как одних из наиболее встречающихся у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде, но и других заболеваний, в том числе и гастродуоденальных. Известно, что в систему слизистого барьера желудка, помимо поверхностного эпителия, входит и микроциркуляторное русло слизистой оболочки, так как все физико-химические процессы, осуществляющие барьерную функцию, возможны только в условиях нормального кровоснабжения [Аруин Л.И. и др., 1998].

Некоторые исследователи [Дударенко. С.В., 2002; Щербак С.Г., 2002] отмечают, что для ЛПА на ЧАЭС характерно наличие местного иммунодефицита, проявляющееся уменьшением количества лимфоцитов в слизистой оболочке желудка (СОЖ), а также недостаточным обеспечением ее защитных свойств. Описанные изменения протекают без компенсации за счет системного иммунитета и способствуют инфицированию СОЖ бактерией *H. pylori* и повышению связанного с ней риска неопластической трансформации слизистой оболочки. Так как известно, что хроническое *H. pylori*-ассоциированное воспаление в СОЖ приводит к появлению метаплазии, дисплазии и аденокарциномы [Malfertheiner P. et al., 2016]. Одновременно с этим, на основании данных о молекулярной мимикрии между антигенами бактерии и желудочной Н+/К+-АТФазы, *H. pylori*-ассоциированное воспаление СОЖ рассматривается как важный механизм инициации образования антител к париетальным клеткам и развития аутоиммунного гастрита [Claeys D. et al., 1998; Bergman M.P. et al., 2001; Toh V.H. et al., 2012]. Развитие аутоиммунного гастрита, в свою очередь, существенно повышает риски развития аденокарциномы или карциноида желудка.

К настоящему времени накоплены неоспоримые доказательства снижения заболеваемости раком желудка после эрадикации *H. pylori* [Malfertheiner P. et al., 2016]. При этом важно учитывать, что эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* у ЛПА на ЧАЭС характеризуется меньшей эффективностью – 60,7 % по сравнению с популяцией – 85–95 % [Sablin O.A. et al., 2014]. Существуют ряд исследований, которые демонстрируют более низкую эффективность эрадикационной терапии

инфекции *H. pylori* у пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка [Денисов Н. Л., 2007].

Возможно, эффективность эрадикационной терапии в определенной степени обусловлена интенсивностью поступления антибиотиков в просвет желудка при атрофических изменениях СОЖ. Известно, что большинство антибактериальных препаратов, принятых перорально, должны пройти желудок неизменными (для предотвращения рН-зависимой деградации) в капсуле или в энтеросолюбильном покрытии и попасть в кровоток через слизистую оболочку кишечника. Для амоксициллина, наиболее распространенного антибиотика в схемах эрадикационной терапии *H.pylori*, часть этого транспорта опосредована трансцеллюлярным и парацеллюлярным прохождением через межклеточные контакты, часть – секретцией СОЖ в полость и слизь желудка, где и происходит его взаимодействие с *H. pylori*.

Атрофия СОЖ характеризуется снижением количества париетальных клеток, которые и участвуют в активном транспорте (секреции) амоксициллина. Более того, известно, что в формировании атрофического гастрита принимают участие нарушения микроциркуляции, сосудистые поражения [Kugumado K. et al., 1990], что, вероятно, также может влиять на транспорт антибактериальных препаратов к месту колонизации *H. pylori*. Таким образом, представляется чрезвычайно важным повысить эффективность эрадикационной терапии на фоне пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка для снижения риска развития рака желудка у ЛПА на ЧАЭС, социальной группы, подвергшейся масштабному радиационному воздействию, которое, как известно, обладает доказанным проканцерогенным свойством.

Нами проведено исследование с целью изучения частоты выявления атрофических изменений слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка у ЛПА на ЧАЭС и определения взаимосвязи полученных результатов их связи с полученной дозой внешнего облучения, продолжительностью пребывания в зоне ликвидационных работ и датой начала участия в работах.

В основную группу были включены 203 ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС, обследованные во ВЦЭРМ в 2007 – 2020 гг., отобранные случайным образом, обследование и лечение которых проводилось в рамках Федеральных целевых программ и целевых программ Союзного государства (Россия–Беларусь). Результаты исследования базируются на проспективном исследовании пациентов с 2009 по 2019 г. Средний возраст пациентов в основной группе составил ($57,2 \pm 9,23$) года. 106 сотрудников МЧС России, проходящих плановое диспансерное обследование с 2018 по 2019 г. в клинике № 1 ВЦЭРМ, отобранные случайным образом, были включены в группу сравнения. Средний возраст пациентов группы сравнения составил ($56,7 \pm 4,8$) года.

Для неинвазивной оценки СОЖ всем пациентам было проведено исследование уровней сывороточных маркеров функциональной активности воспаления и атрофии

гастродуоденальной слизистой оболочки: гастрин-17 базального, пепсиногена I и пепсиногена II (методом ИФА, тест-система «Гастропанель», «Biohit», Финляндия).

Нормальные значения пепсиногена I, пепсиногена II и их соотношения (пепсиноген I/пепсиноген II) исключают атрофический фундальный гастрит с отрицательным прогностическим значением свыше 95 % [Väänänen H. et al., 2003; Storskrubb T. et al., 2008]. В свою очередь, значения пепсиногена I, пепсиногена II и соотношения пепсиноген I/пепсиноген II ниже установленных уровней свидетельствуют о 2 стадии и выше атрофического фундального гастрита [Väänänen H. et al., 2003; Syrjänen K., 2016]. Наличие *H. pylori* в СОЖ желудка определяли с помощью иммуноглобулинов класса G к данной бактерии. Выбор данного метода был обусловлен тем, что в условиях анацидности при атрофическом гастрите уреазный тест, определение антигена *H. pylori* в кале и дыхательный изотопный тест могут дать ложноотрицательный результат из-за низкой концентрации бактерий в СОЖ [Syrjänen K. et al., 2019]. Кроме того, уреазный тест в условиях анацидности (при атрофии или длительном приеме ингибиторов протонной помпы) может дать ложноположительный результат из-за колонизации СОЖ уреазоположительными видами бактерий [Brandi G. et al., 2006; Osaki T. et al., 2008] или дрожжей [Lahner E. et al., 2004].

Одним из важных результатов исследования является факт выявления более высокой частоты атрофического гастрита тела и антрального отдела желудка у ЛПА на ЧАЭС, чем у лиц контрольной группы (рис. 3.12).

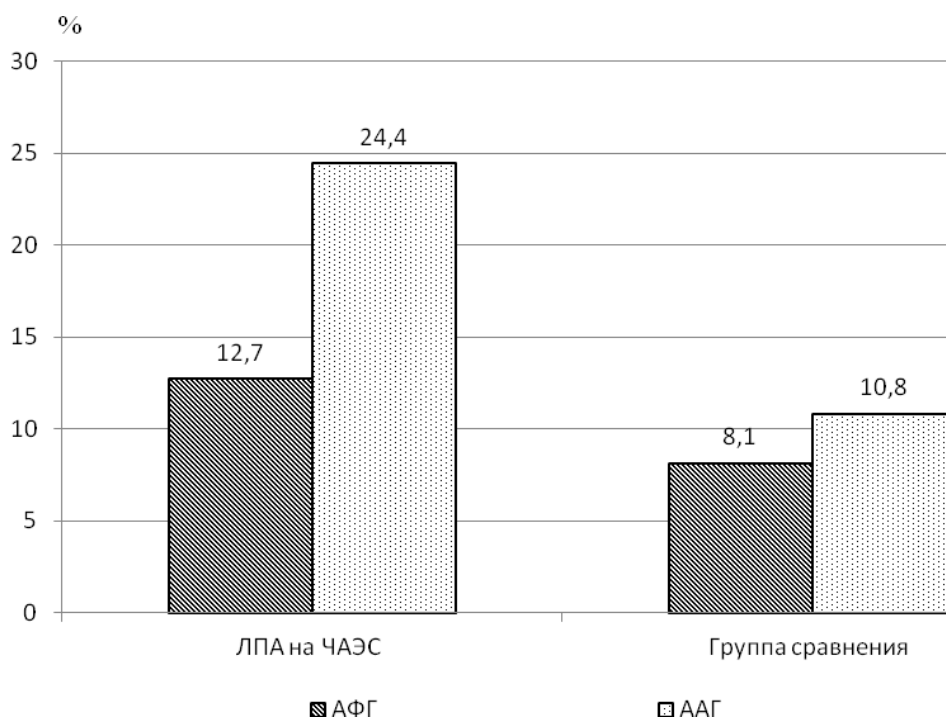


Рис. 3.12. Атрофические изменения слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, по данным исследования уровня пепсиногена I и гастрин-17 базального в сыворотке крови.

Так, в результате оценки сывороточного уровня пепсиногена I (< 30 мкг/л), эндоскопических и гистологических данных выявлено, что атрофический гастрит тела желудка достоверно ($p < 0,01$) чаще встречался у пациентов основной группы (12,7 %), чем у лиц, не принимавших участия в ликвидации аварии на ЧАЭС (8,1 %). Атрофический антральный гастрит (гастрин-17 базальный < 1 пмоль/л) также достоверно ($p < 0,01$) чаще встречался у пациентов основной группы (24,4 %), чем у лиц, не принимавших участия в ликвидации аварии на ЧАЭС (10,8 %). Низкие сывороточные уровни пепсиногена I и гастрин-17, свидетельствующие об атрофическом пангастрите, также достоверно ($p < 0,01$) чаще выявлялись у пациентов основной группы (2,0 %), чем у пациентов группы сравнения (0,9 %).

При этом частота обнаружения атрофии по результатам морфологического исследования была сопоставима с данными ее оценки серологическим тестом. У ЛПА на ЧАЭС атрофия тела желудка и антрального отдела желудка выявлялась достоверно ($p < 0,05$) чаще (в 10,4 и 7,2 % случаев соответственно), чем у пациентов группы сравнения (в 18,2 и 11,6 % случаев соответственно).

При анализе частоты выявления кишечной метаплазии, по данным эндоскопического и гистологического исследования, обращало внимание, что у ЛПА на ЧАЭС достоверно чаще выявлялась как антральная (24,4 против 11,2 % у группы сравнения, $p=0,0681$), так и фундальная (34,9 против 25,2 % у группы сравнения, $p=0,032$) кишечная метаплазия.

Нами не выявлено большей распространенности дисплазии и полипов СОЖ у пациентов основной группы по результатам гистологического исследования по сравнению с пациентами группы сравнения. Отсутствие различий в частоте встречаемости полипов СОЖ у пациентов обследованных групп показывает, что наличие полипозных изменений СОЖ не является отдаленным результатом воздействия неблагоприятных факторов аварии на ЧАЭС.

Нами не было выявлено достоверных различий между сывороточными уровнями антител к париетальным клеткам у пациентов разных групп на 8 – 10-й год проспективного наблюдения. Они были обнаружены у 39,1 % ЛПА на ЧАЭС и у 37,7 % сотрудников МЧС. Но при этом отмечалось более частое формирование атрофических изменений слизистой оболочки желудка у ЛПА на ЧАЭС по сравнению с сотрудниками МЧС, лицами, не подвергшимися воздействию комплекса поражающих факторов радиационной аварии. Полученные результаты, во-первых, демонстрируют, что образование антител к париетальным клеткам, косвенно свидетельствующее о развитии аутоиммунного гастрита, не могут быть отнесены к отдаленным последствиям участия в работах по ликвидации аварии на ЧАЭС. Во-вторых, этиология атрофических изменений слизистой оболочки желудка в основной группе может быть иной, без участия аутоиммунного компонента. Или наши наблюдения свидетельствуют об ускорении прогрессирования атрофических

изменений у данного контингента в результате воздействия способствующих факторов.

Иным фактором, способствующим развитию атрофического гастрита, является инфекция *H. pylori*. Мы проанализировали инфицированность этой бактерией пациентов обеих групп методом исследования иммуноглобулинов класса G к *H. pylori* (> 30 иммуноферментных единиц). Антитела в повышенном титре были выявлены у 70,1 % пациентов основной группы и у 28,2 % группы сравнения (рис. 3.13), различия статистически значимы ($p < 0,01$).

Подобные результаты были получены при исследовании частоты выявления бактерии *H. pylori* в СОЖ у пациентов обследованных групп при исследовании биоптатов уреазным методом. У ликвидаторов аварии на ЧАЭС бактерия *H. pylori* выявлялась в 64,5 %, что достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем у лиц группы сравнения (в 31,6 % случаев).

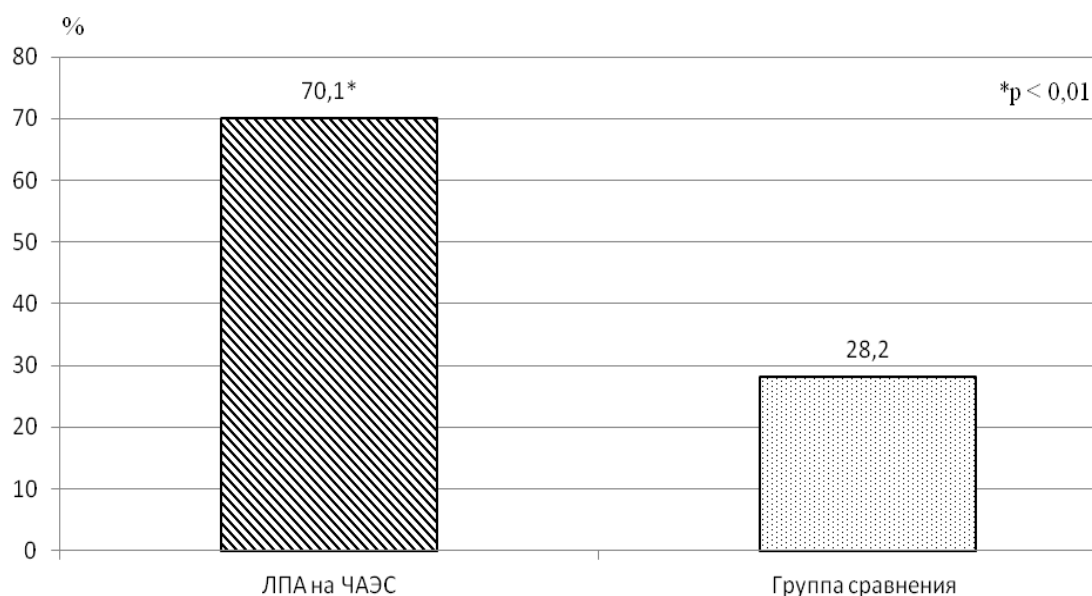


Рис. 3.13. Частота выявления антител (IgG) к *H. pylori* более 30 иммуноферментных единиц

Выявленные факты свидетельствуют о том, что именно инфекция *H. pylori*, а не аутоиммунное воспаление является наиболее частой причиной развития атрофического гастрита у ЛПА на ЧАЭС.

Выявленные атрофические изменения СОЖ, инфицированность *H. pylori* у ЛПА на ЧАЭС не зависели от продолжительности и даты участия в ликвидационных работах, дозы внешнего облучения.

Таким образом, воздействие радиации и других неблагоприятных факторов, связанных с ликвидацией последствий аварии на ЧАЭС, в отдаленном периоде не приводит к увеличению частоты аутоиммунного гастрита, что подтверждается отсутствием достоверных различий между частотой обнаружения антител к париетальным клеткам у ЛПА на ЧАЭС и в группе сравнения.

В настоящее время установлено, что эндотелиальная дисфункция и развивающиеся впоследствии нарушения микроциркуляции являются отдаленными последствиями воздействия комплекса поражающих факторов при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС [Алексанин С.С., 2011]. Для ЛПА на ЧАЭС с дисциркуляторной патологией головного мозга были характерны достоверно более низкие уровни пепсиногена I. Выявлена отрицательная корреляционная связь ($r = -0,448$; $p < 0,05$) между уровнями пепсиногена I в сыворотке крови и количеством очагов глиоза (рис.3.14).

Безусловно выявленные нарушения системной микроциркуляции негативным образом воздействуют на прогрессирование атрофии слизистых оболочек, в том числе и желудка. Вследствие этого атрофию слизистой оболочки желудка можно рассматривать в определенной степени как последствие воздействия комплекса поражающих факторов при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

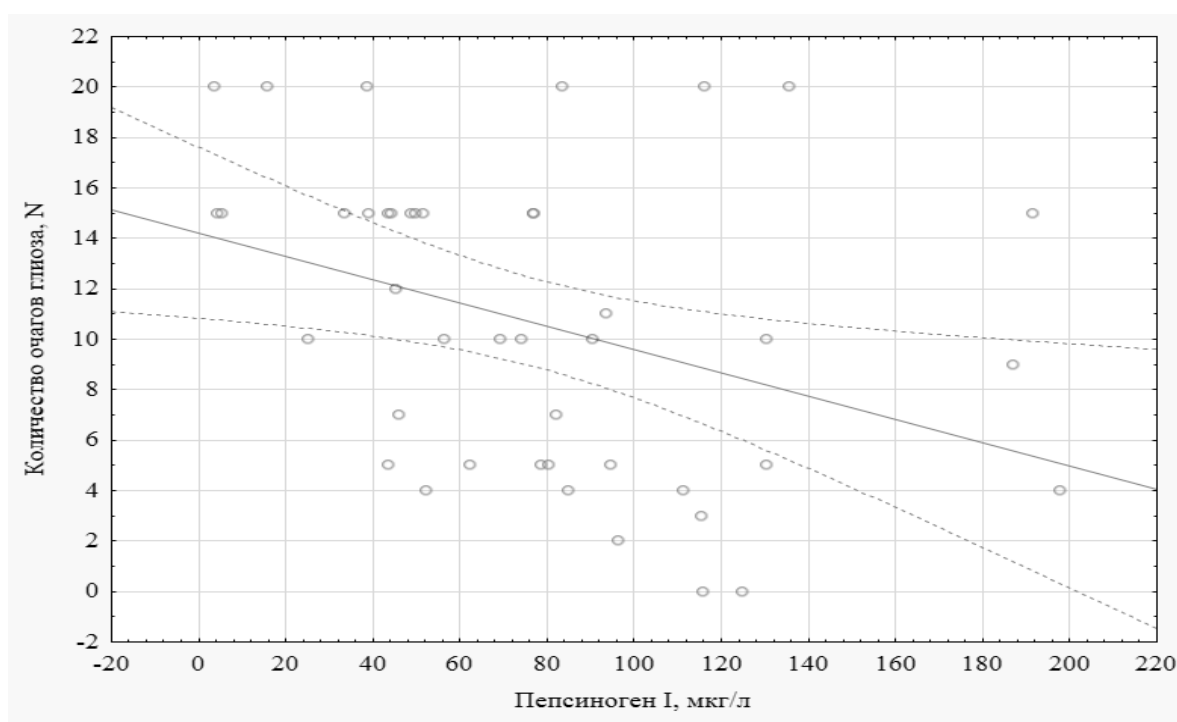


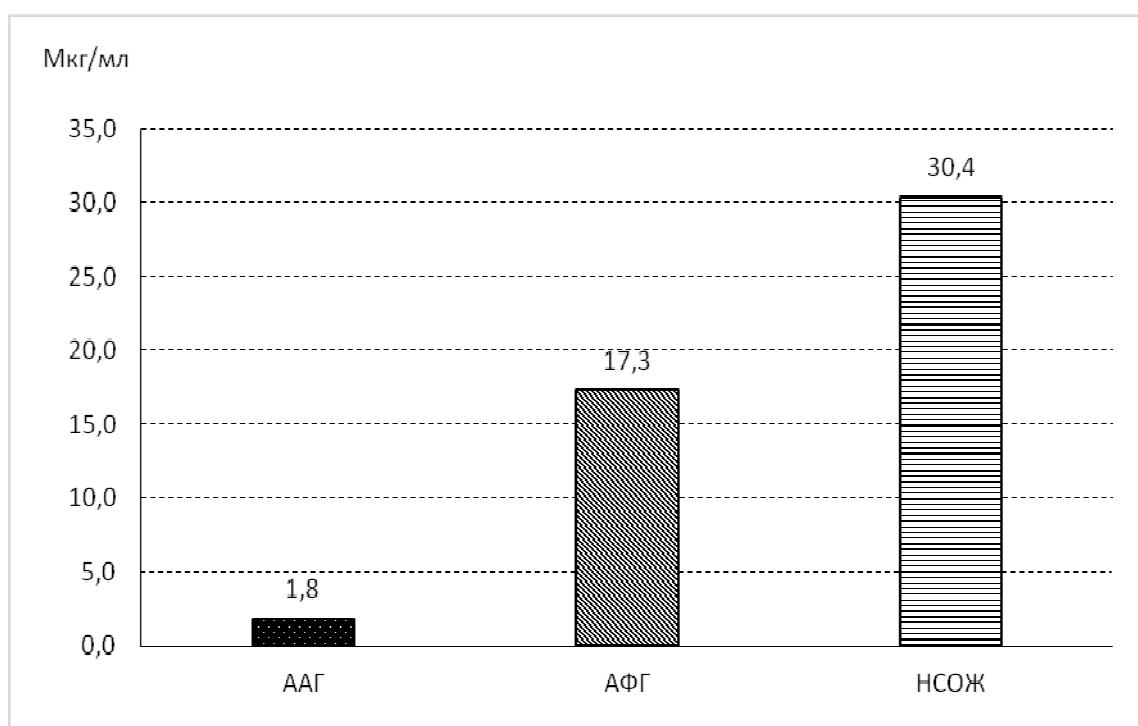
Рис. 3.14. Взаимосвязь сывороточного уровня пепсиногена I и количества очагов глиоза в головном мозге.

При изучении особенностей секреции амоксициллина (антибиотика, наиболее часто используемого в схемах эрадикационной терапии *H.pylori*) слизистой оболочкой желудка у пациентов с хроническим атрофическим и неатрофическим гастритом обследовано 26 пациентов с атрофическим антральным гастритом с гистологическими признаками атрофии слизистой оболочки антрального отдела и сывороточными значениями ПГ I > 50 мкг/л, Г-17 базальный < 1 пмоль/л, а также 12 пациентов с атрофическим фундальным гастритом с гистологическими признаками атрофии слизистой оболочки тела желудка и значениями ПГ I < 50 мкг/л, Г-17

базальный > 7 пмоль/л. Группой сравнения служили 27 лиц с нормальным состоянием слизистой оболочки желудка и значениями ПГ I > 50 мкг/л, Г-17 базальный 1–7 пмоль/л, без гистологических признаков диффузной атрофии слизистой оболочки желудка.

В данную группу включили также пациентов с легкой очаговой атрофией по данным эндоскопического и гистологического исследований.

Выявлено, что средние значения концентрации амоксициллина в пробах желудочного секрета были достоверно ($p < 0,01$) ниже у пациентов с атрофическим антральным гастритом (1,8 мкг/мл) по сравнению с пациентами с атрофическим фундальным гастритом (17,3 мкг/мл) и лицами с нормальным состоянием слизистой оболочки желудка (30,4 мкг/мл) (рис. 3.15).



ААГ – атрофический антральный гастрит; АФГ – атрофический фундальный гастрит;
НСОЖ – нормальное состояние слизистой оболочки желудка.

Рис. 3.15. Средняя концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета в разных подгруппах.

Анализ полученных результатов показал, что для пациентов с атрофическим фундальным гастритом была характерна достоверно более низкая концентрация амоксициллина ($p = 0,02$) через 30 и 60 мин после приема препарата (табл. 3.19) по сравнению со значениями в группе с нормальным состоянием слизистой оболочки желудка. А также более высокая концентрация на 120-й ($p < 0,01$) и 180-й ($p = 0,02$) минутах в сравнении со значениями в группе с атрофическим антральным гастритом.

Также примечательно, что на 240-й минуте концентрация амоксициллина в желудочном секрете пациентов с атрофическим антральным гастритом превышала концентрацию в группах с атрофическим фундальным гастритом и нормальным состоянием слизистой оболочки желудка ($p < 0,01$).

Таблица 3.19

Концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета в группах пациентов, Me (Q1; Q3), мкг/мл

Время после приема препарата, мин	1-я	2-я	3-я	$p < 0,05$		
				1/2	1/3	2/3
30	0,0 (0,0; 0,7)	0,6 (0,0; 0,7)	32,2 (1,9; 59,0)		+	+
60	0,0 (0,0; 1,3)	1,2 (0,4; 3,0)	25,0 (0,6; 33,5)		+	+
120	0,0 (0,0; 0,8)	14,7 (0,7; 37,2)	45,7 (1,5; 86,1)	+		+
180	0,9 (0,0; 7,9)	31,0 (14,7; 56,4)	5,1 (0,0; 8,1)	+		
240	0,0 (0,0; 0,8)	21,8 (2,4; 33,8)	0,0 (0,0; 1,1)	+	+	

Для пациентов с атрофическим антральным гастритом была характерна достоверно более низкая концентрация амоксициллина ($p < 0,01$) в пробах желудочного секрета через 30, 60 и 120 мин после приема препарата, чем в группе с нормальным состоянием слизистой оболочки желудка.

Выявленное снижение концентрации амоксициллина в желудочном секрете, вероятно, обусловлено снижением его секреции в слизистой оболочке желудка при атрофии. Так как известно, что антибиотики всасываются в тонкой кишке и из кровеносного русла попадают в слизистую оболочку желудка, в том числе с помощью активной секреции клетками слизистой оболочки желудка.

Полученные нами данные обосновывают использование при эрадикации *H. pylori* антибактериальных препаратов, действующих непосредственно в просвете желудка (например, препаратов висмута) у пациентов с атрофией СОЖ.

В этой связи в эрадикационную терапию *H. pylori* при атрофических гастритах, вероятно, целесообразно включать антибактериальные препараты, действующие непосредственно в просвете желудка (например препараты висмута), учитывая снижение концентрации амоксициллина в желудочном секрете у пациентов с атрофическим гастритом.

При выборе схемы и формировании прогноза эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* у ЛПА на ЧАЭС с кислотозависимыми заболеваниями рекомендуется учитывать морфологическое и функциональное состояние слизистой оболочки желудка.

Анализ результатов проспективного исследования состояния слизистой оболочки желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным аутоиммунным гастритом у ЛПА на ЧАЭС продемонстрировал низкую эффективность эрадикации *H. pylori* в первый год (32,8 %). К 8-му году наблюдения процент успешной эрадикации увеличился до 100 (рис. 3.16).

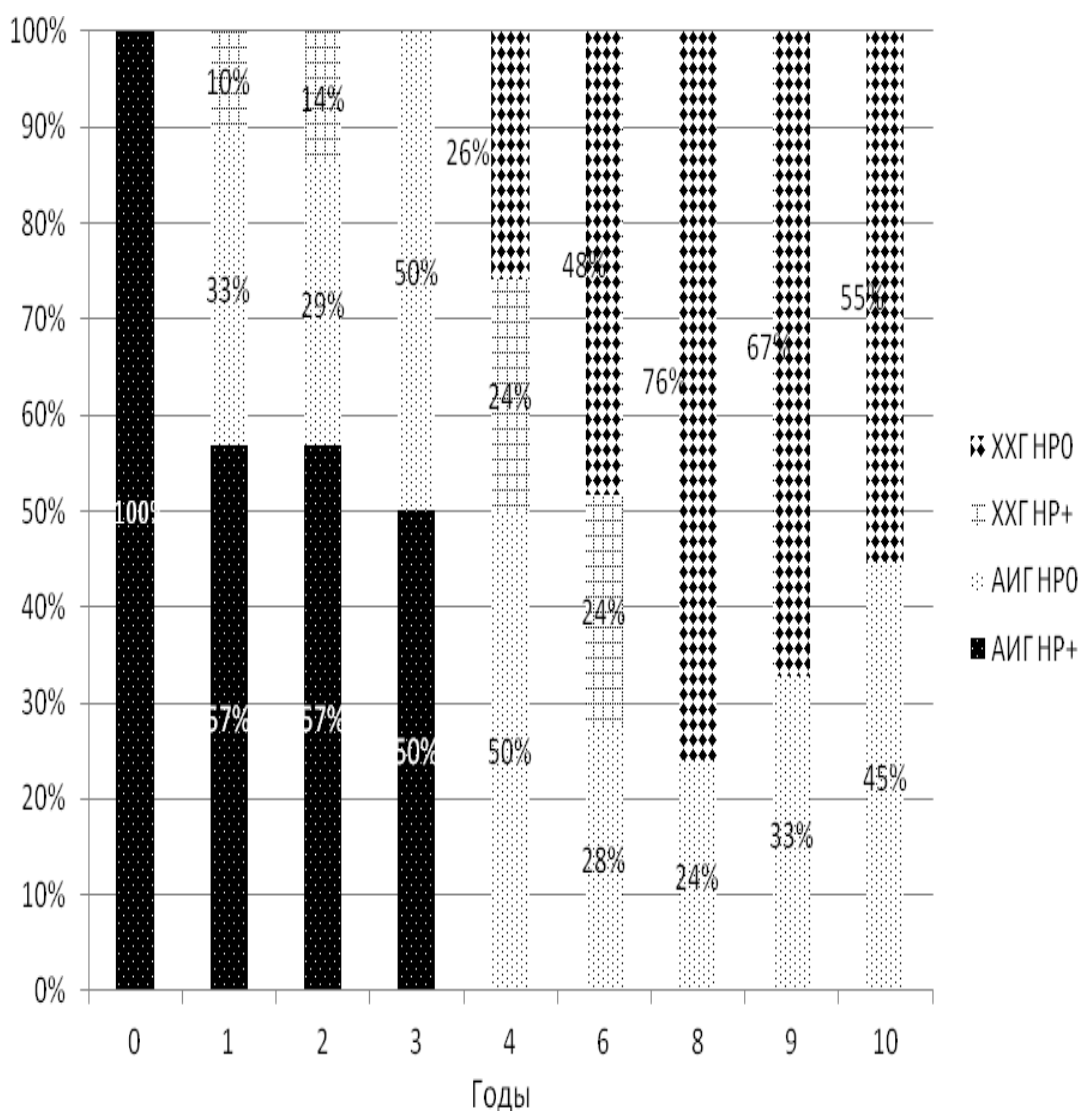


Рис. 3.16. Метаморфоз хронического *H. pylori*-ассоциированного аутоиммунного гастрита: проспективное исследование.

Низкая эффективность эрадикации *H. pylori* у ЛПА на ЧАЭС возможно в определенной степени обусловлена тем, что ликвидаторы последствий аварии в своем большинстве являются пациентами с большим количеством сопутствующей

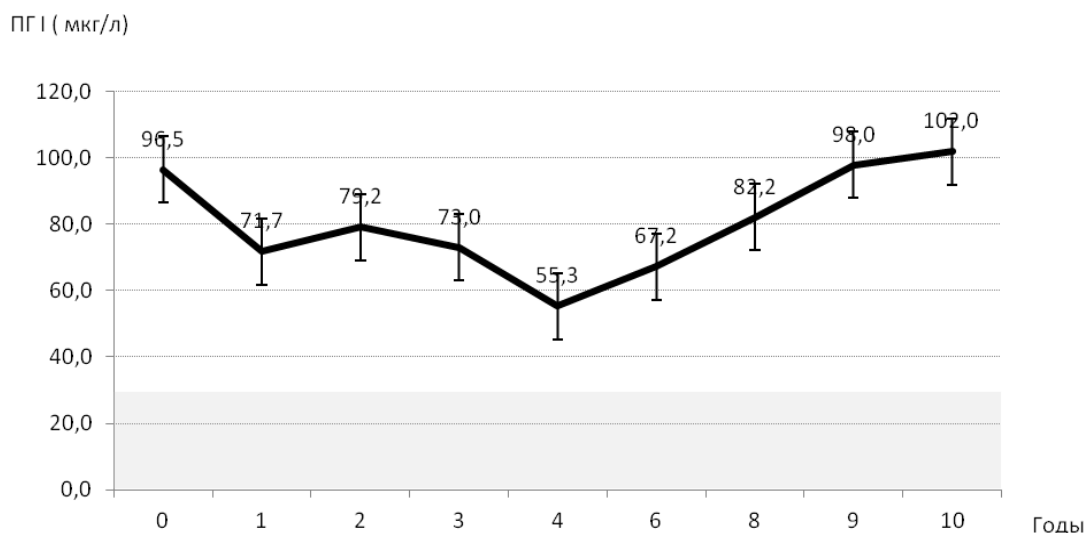
патологии в анамнезе. Это отражается на количестве назначенных им препаратов. При этом больше половины пациентов (53,2 %) не принимали частично или полностью назначенное им с целью эрадикации *H. pylori* лечение.

Такой низкий комплаенс может быть объяснен результатами, полученными при анкетировании пациентов. 96,1 % ЛПА на ЧАЭС не были проинформированы о риске развития аденокарциномы у пациентов с хеликобактерной инфекцией, а в 38,4 % случаев – не знали о том, что успешное лечение инфекции достоверно снижает этот риск.

Динамика наличия антител к париетальным клеткам была положительная: через 1 год от начала наблюдения антитела отсутствовали у 10,3 % у ЛПА на ЧАЭС, инфицированных *H. pylori*, к 4-му году – у 25,9 %, к 10-му году – у 55,2 % (см. рис. 3.16).

Одной из важных рекомендаций, вытекающей из результатов исследования, является целесообразность информирования ЛПА с хроническим хеликобактерным гастритом о повышенном риске развития у них аденокарциномы для повышения приверженности к эрадикационной терапии *H. pylori*.

При оценке динамики сывороточных уровней пепсиногена I у этих пациентов мы выявили статистически значимое ($p < 0,05$) снижение этого маркера в первые 4 года исследования (рис. 3.17), что, очевидно, является отражением увеличения количества пациентов с атрофическим гастритом и увеличения степени выраженности атрофии.



Серым цветом выделен диапазон значений, характерный для атрофического гастрита тела желудка; * $p < 0,05$, по сравнению с исходным значением (0 год); # $p < 0,05$ по сравнению со значением в 4-й год наблюдения.

Рис. 3.17. Пепсиноген I ($M \pm SD$) в сыворотке крови пациентов с *H. pylori*-ассоциированным аутоиммунным гастритом в различные годы наблюдения ($n=58$).

Назначаемое пациентам лечение хеликобактерной инфекции, вероятно, оказало благотворное действие на выраженность атрофических изменений в слизистой оболочке желудка – с 4-го по 10-й год мы выявили достоверное ($p < 0,05$) возрастание сывороточных уровней пепсиногена I.

Динамика сывороточных уровней гастрин-17 характеризовалась сходной динамикой и, возможно, объясняется аналогичными процессами. Важное значение *H. pylori*-инфекции в динамике данных показателей доказывается также отсутствием подобных колебаний значений у пациентов с аутоиммунным гастритом без *H. pylori*-инфекции, у которых не проводилась эрадикационная терапия.

У пациентов с аутоиммунным гастритом в 33,3 % случаев исчезали антитела к париетальным клеткам к 10-му году исследования, что, вероятно, обусловлено эрадикационной терапией *H. pylori*.

Наблюдение за пациентами с аутоиммунным гастритом без признаков инфекции *H. pylori* по результатам уреазного, морфологического теста выявило трудности в диагностике инфекции *H. pylori* при атрофии СОЖ. Диагностика *H. pylori* уреазным, морфологическим и серологическим методом стабильно обнаруживала инфекцию в последующие годы исследования у некоторых пациентов. Вероятно, это было связано с незначительным количеством бактерий в СОЖ при атрофии и низкой их уреазной активностью.

Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у пациентов с аутоиммунным гастритом для уменьшения атрофических изменений слизистой оболочки желудка. При успешном лечении наблюдалось повышение уровней пепсиногена I и базального гастрин-17, маркеров атрофии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, на 4 – 8-й год наблюдения. У пациентов с аутоиммунным гастритом без инфекции *H. pylori* не отмечалось подобной динамики маркеров атрофии.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены важные факты о том, что у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде чаще выявляется хронический хеликобактерный атрофический гастрит, как тела, так и антрального отдела желудка. При этом развитие аутоиммунного воспаления в теле желудка имеет минимальное значение в плане развития атрофии.

При этом выраженность атрофических изменений слизистой оболочки желудка, частота выявления инфекции *H. pylori*, определяемые по серологическим уровням пепсиногена I, гастрин-17, соотношению пепсиноген I/II и гистологически, у ЛПА на ЧАЭС не зависят от дозы внешнего облучения, длительности пребывания и года нахождения в районе аварии.

При проведении лечения ЛПА на ЧАЭС необходимо учитывать, что при атрофии слизистой оболочки фундального или антрального отдела желудка и отсутствии острых эрозивных ее изменений отмечается достоверно более низкая концентрация амоксициллина в просвете желудка после перорального приема

препарата по сравнению с пациентами с неатрофическим гастритом. Эрадикационная терапия *H. pylori* у ЛПА на ЧАЭС характеризуется низким процентом успешной эрадикации в 32,8 – 50,0 %, что связано с атрофией слизистой оболочки желудка, низкой приверженностью к лечению вследствие полиморбидности пациентов и недооценки роли *H. pylori* в желудочном канцерогенезе. При этом важно, что успешная эрадикационная терапия *H. pylori* приводит к исчезновению антител к париетальным клеткам у 33,4 % ЛПА на ЧАЭС с хроническим аутоиммунным *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Литература

Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М. : «Триада-Х», 1998. 496 с.

Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфологических изменений слизистой оболочки желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 3. С. 41–45.

Денисов, Н.Л. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфологических изменений слизистой оболочки желудка / Н.Л. Денисов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 3. С. 41–45.

Дударенко. С.В. Гастродуоденальная патология у населения, постоянно проживающего в зоне радиоактивного загрязнения местности после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (патофизиологические механизмы, морфологические изменения, диагностика): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб., 2002. 37 с.

Щербак С.Г. Клинико-морфологическая характеристика предопухолевых состояний желудка у больных с хроническими гастродуоденальными заболеваниями и при воздействии мутагенных факторов : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб., 2002. 36 с.

25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ЛПАна Чернобыльской атомной электростанции (Руководство для врачей) / под ред. С.С. Алексанина. СПб : Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. 736 с.

30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции : монография / под ред. С.С. Алексанина. СПб : Политехника-принт, 2016. 506 с.

Bergman M.P. [et al.]. Gastric autoimmunity. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics.* Washington DC : ASM Press, 2001. Ch. 36.

Brandi G. [et al.]. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. N 8. P. 1756–1761. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00698.x.

Claeys D. [et al.]. The gastric H⁺,K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy // *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115. N 2. P. 340–347. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70200-8.

Kurumado K, Yamakawa T, Ohara T. Changes in Arterioles of the Human Gastric Mucosa With Atrophic Gastritis. // *Hepatogastroenterology.* 1990;37(2):235-8.

Lahner E. [et al.]. Role of noninvasive tests (13C-Urea Breath Test and Stool Antigen Test) as additional tools in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic body gastritis // *Helicobacter.* 2004. Vol. 9. N 5. P. 436–442. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00262.x.

Malfertheiner P. [et al.]. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report // *Gut.* 2016. Vol. 24. P. 1–25. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

Notsu T. [et al.]. Prevalence of autoimmune gastritis in individuals undergoing medical checkups in Japan1 // *Intern. Med.* 2019. Vol. 58. P. 1817–1823. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1343.

Osaki T. [et al.]. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection // J. Med. Microbiol. 2008. Vol. 57, N 7. P. 814–819. DOI 10.1099/jmm.0.47768-0.

Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer / UNSCEAR 2006. New York: United Nations, 2008. P. 17–322.

Sablin O.A., Yurin M.V., Zakharova N.V., Simanenkova V. I. Efficiency of eradication therapy in patients with autoimmune gastritis associated with Helicobacter pylori: A Prospective Study Gastroenterology.- 2014.-Vol. 146, I.5, S.1.- Page S-399.

Sherwood P.V. [et al.]. Impact of gastric secretion, gastritis, and mucus thickness on gastric transfer of antibiotics in rats // Gut. 2002. Vol. 51. P. 490–495. DOI 10.1136/gut.51.4.490.

Stern A.I., Hogan D.L., Isenberg J.I. A new method for quantification of ion fluxes across in vivo human gastric mucosa: effect of aspirin, acetaminophen, ethanol and hyperosmolar solutions // Gastroenterology. 1984. Vol. 86. P. 60–70.

Storskrubb T. [et al.]. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study // Scand. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 43, N 12. P. 448–455. DOI: 10.1080/00365520802273025.

Syrjänen K. [et al.]. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for Helicobacter pylori Infection and Its Clinical Sequelae // A Critical Review/Anticancer Res. 2019. Vol. 39. N 3. P. 1091-1104. DOI 10.21873/anticancer.13218.

Syrjänen K. A Panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis // Anticancer Res. 2016. Vol. 36, N 10. P. 5133–5144. DOI: 10.21873/anticancer.11083.

Toh B.H. [et al.]. Cutting edge issues in autoimmune gastritis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2012. Vol. 42, N 3. P. 269-278. DOI: 10.1007/s12016-010-8218-y.

Väänänen H. [et al.]. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multi-centre study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003. Vol. 15, N 8. P. 885–891. DOI: 10.1097/00042737-200308000-00009.

Zhang Y. [et al.]. Gastric parietal cell antibodies, Helicobacter pylori infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22, N 5. P. 821–826. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1343.

3.7 СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Со второй половины 20-го столетия человечество переживает колоссальное ускорение научно-технического прогресса, что привело к постоянно ускоряющимся и непрекращающимся изменениям условий, темпов и образа жизни. На протяжении всей жизни человек должен постоянно приспосабливаться к меняющимся условиям внешней среды и связанным с этим нарушениям состояния внутренней среды человеческого организма – в этом социально-биологический смысл процессов адаптации. Жизнь человека в оптимальных условиях предполагает устойчивое равновесие обменных процессов в организме с воздействием факторов внешней и внутренней среды. Если же на человека начинают многократно действовать один или несколько необычных по силе или качеству влияния факторов (так называемых – «возмущающих»), то организм вынужден срочно мобилизовать ресурсы имеющихся защитных систем и механизмов (это срочная кратковременная адаптация), а при продолжительном возмущающем действии – формировать дополнительные функциональные и структурные системы для обеспечения долговременной адаптации.

За последние полвека глобальная распространенность сахарного диабета, оцениваемая в настоящее время примерно в 10 % (стандартизованная по возрасту), резко возросла настолько, что в настоящее время она обычно называется эпидемией. По прогнозам Международной Диабетической Федерации (IDF), к 2035 году численность больных диабетом достигнет 592 млн человек. В России в настоящее время насчитывается более 4 млн таких пациентов. Лица с преддиабетом, недиагностированным диабетом типа 2 и длительным диабетом типа 2 подвергаются высокому риску всех осложнений макрососудистых заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и заболевания периферических сосудов. Более 70 % пациентов с диабетом типа 2 умирают от сердечно-сосудистых причин. Таким образом, эпидемия диабета типа 2 будет сопровождаться эпидемией сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с диабетом (ССЗ).

Хронические психоэмоциональные перегрузки, напряжённая экологическая ситуация, связанная с загрязнением воды, почвы, воздуха, экологические катастрофы (авария на ЧАЭС) стали «нормой» существования и обусловили изменение структуры и характера заболеваемости. При этом на первый план оказались выдвинутыми болезни обмена веществ и МС, который в дальнейшем реализуется в атеросклерозе, сахарном диабете 2-го типа.

Ключевыми звеньями патогенеза СД 2-го типа на сегодняшний день принято считать инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина, повышение продукции глюкозы печенью, наследственную предрасположенность, особенности образа жизни и питания, ведущие к избыточной массе тела. Тесно связан с СД 2-го типа МС, имеющий с последним общие патогенетические механизмы, отражающие нарушение углеводного и других видов обмена. На сегодняшний день принято считать, что СД 2-го типа и МС являются не столько результатом нарушения углеводного обмена, сколько расстройством регуляции других видов обмена (жирового, белкового и, связанных с ними, процессами метаболизма). Метаболический синдром встречается у каждого пятого среди взрослого населения развитых стран.

Гиподинамия и избыточное питание приводят к развитию избыточной массы тела и ожирению. Ожирение (висцеральное, в том числе центральное, андроидное, абдоминальное) играет важную роль, как в патогенезе ИР, при МС и СД 2-го типа. Механизмы патогенеза в этих случаях связаны с особенностями висцеральных адипоцитов, которые характеризуются сниженной чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов.

Исходя из данных механизмов, в висцеральной жировой ткани активизируются процессы липолиза, что приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) в портальную циркуляцию и системный кровоток. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что способствует

гиперинсулинемии, усугубляет ИР гепатоцитов и подавляет ингибирующий эффект инсулина на печеночный глюконеогенез и гликогенолиз. Избыточный приток СЖК в печень при липолизе висцерального жира стимулирует глюконеогенез за счет увеличения продукции ацетил-СоА, подавления активности гликогенсинтазы и избытка лактата.

Избыток СЖК ингибируют захват и интернализацию инсулина гепатоцитами, приводит к развитию ИР скелетных мышц и препятствует утилизации глюкозы в ней, что вызывает гипергликемию и компенсаторную гиперинсулинемию. В итоге, формируется порочный круг: увеличение концентрации СЖК ведет к ИР на уровне жировой, мышечной и печеночной ткани, гиперинсулинемии, активации липолиза и еще большему нарастанию концентрации СЖК. Гиподинамия также усугубляет имеющуюся ИР, так как транслокация транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечной ткани в состоянии покоя резко снижена [Solovieva E. et. al., 2017; Samoilova E.V. et. al., 2020; Титов В.Н. и др., 2020].

Инсулинорезистентность, обычно имеющая место, при СД 2-го типа, представляет собой состояние, характеризующееся недостаточным биологическим ответом клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови. В настоящее время ИР в большей степени связывают с нарушением действия инсулина на пострецепторном уровне со значительным снижением мембранной концентрации специфических транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4, ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-1). Одними из важнейших последствий ИР являются дислиппротеинемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия и гипергликемия, которые в настоящее время рассматриваются как главные факторы риска развития атеросклероза. ИР развивается и вне сахарного диабета 2-го типа при ожирении, метаболическом синдроме, врожденных формах дислиппротеинемии с высоким содержанием триглицеридов (ТГ), неалкогольной жировой болезни печени, избытке в пище пальмитиновой насыщенной жирной кислоты и гиперсекреции предсердного натрийуретического пептида. [Samoilova E.V. и соавт, 2020; Титов В.Н. и соавт., 2020; Solovieva E и соавт., 2017].

Нарушение секреции инсулина у больных СД 2-го типа обычно выявляется достаточно рано, к моменту манифестации заболевания. Так, у данных больных снижены показатели первой фазы секреции инсулина при внутривенной нагрузке глюкозой, отсрочен секреторный ответ на прием смешанной пищи, повышена концентрация проинсулина и продуктов его метаболизма и нарушена ритмика колебаний секреции инсулина. На этом этапе нарушения толерантности к глюкозе ведущая роль в изменении секреции инсулина принадлежит повышению концентрации СЖК (феномен липотоксичности). Дальнейшее усугубление нарушения секреции инсулина и развитие относительного дефицита инсулина происходят под воздействием гипергликемии (феномен глюкозотоксичности). Компенсаторные возможности β -клеток у лиц с ИР нередко ограничены в связи с

генетическим дефектом глюкокиназы и/или транспортера глюкозы ГЛЮТ-2, ответственных за секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. Следовательно, достижение и поддержание нормогликемии будет не только замедлять темпы развития поздних осложнений СД 2-го типа, но и в некоторой степени препятствовать нарушению секреции инсулина [Solovieva E. et. al., 2017; Samoilova E.V. et. al., 2020; Титов В.Н. и др., 2020].

ИР может быть физиологической; скелетные миоциты, используя ГЛЮТ-4 и действие инсулина, поглощают максимальное количество глюкозы, гликогена и ТГ. Однако в межклеточной среде сохраняются гипергликемия, гиперинсулинемия и условия для продолжения пассивного поглощения клетками глюкозы. В такой ситуации скелетные миоциты, руководствуясь аутокринной регуляцией, «убирают» с мембраны ГЛЮТ-4 и формируют функциональную, физиологическую ИР. Она не бывает длительной; как только миоциты сделают несколько сокращений и количество гликогена в цитозоле станет меньше, миоциты на принципах той же аутокринии, «выставят» на клеточную мембрану ГЛЮТ-4, депонированные в цитозоле вместе с фрагментами плазматической мембраны в форме кольцевых структур. Чем больше число скелетных миоцитов, чем выше уровень физической активности, тем реже формируются условия ИР. Затем происходит исполнение действия гуморальных медиаторов на уровне паракринной регуляции в клетках при действии медиаторов эйкозаноидов, гормонов (тиреоидные гормоны, гормон роста, глюкокортикоиды, катехоламины и эстрогены). Указанная последовательность реализации клетками действия гуморальных медиаторов и составляет основу патогенеза ИР.

Биологическая функция клеточного метаболизма состоит из двух биологических реакций: экзотрофии (внешнего питания) и эндотрофии. Поскольку секреция β -клетками инсулина происходит только при приеме пищи, ИР относится к патологии экзотрофии, а ожирение – к нарушениям биологической реакции эндотрофии. Функция гомеостаза не допускает снижения ни одного из показателей межклеточной среды *in vivo* ниже нижнего физиологического предела. Любой из параметров гомеостаза в повышенной концентрации *in vivo* оценивается организмом как биологический «мусор» и подлежит удалению. Таким биологическим «мусором» становится и глюкоза при СД 2-го типа путем фильтрации в почечных клубочках. За удаление и утилизацию более крупных молекул ответственна биологическая реакция воспаления, путем фагоцитоза макрофагами в рыхлой соединительной ткани и интерстиции. Биологическую функцию адаптации реализуют биологические реакции стресса.

Первой и наиболее частой причиной ИР является нарушение функции питания и усвоения пищи. Эти причины включают избыточное содержание в пище жирных кислот и углеводов, алиментарный дефицит эссенциальных полиеновых жирных кислот и избыток в пище углеводов. При избытке животной пищи и пальмитиновой жирной кислоты в инсулиннезависимых гепатоцитах формируются пальмитиновые

триглицериды типа олеил-пальмитоил-олеат, олеил-пальмитоил-пальмитат и даже пальмитоил-пальмитоил-пальмитат, трипальмитин. За этим следуют биосинтез пальмитиновых ЛПОИП и нарушение поглощения клетками прелигандных ЛПОИП путем апоА/В-рецепторного эндоцитоза; образование афизиологичных пальмитиновых ЛПНП. Данные механизмы вызывают дислиппротеидемию и воспалительные реакции в межклеточной среде самыми малыми и плотными ЛПНП, запускают синтез первичных и вторичных медиаторов биологической реакции воспаления, особенно С-реактивного белка и создает условия для ИР, феномена клеточной липотоксичности, в том числе в цитозоле всех инсулинзависимых клеток, включая и β -клетки островков Лангерганса. Накопление ТГ в гепатоцитах является причиной развития неалкогольной жировой болезни печени (стеатоза) и стеатогепатита [Титов В.Н. и др., 2020].

При алиментарном дефиците полиненасыщенных жирных кислот происходит нарушение синтеза аминофосфолипидов, у которых в позиции sn-2 находятся ω -6-арахидоновая или ω -3-эйкозапентаеновая кислоты. Изменение свойств клеточной мембраны нарушает функцию ГЛЮТ-4, и транспортер не может совершать конформационные (пространственные) изменения формы молекулы при переносе в клетку глюкозы. При дефиците в клетках эстерифицированных и полиненасыщенных жирных кислот ИР выражается в неспособности инсулина обеспечить физиологичную функцию рецепторов ГЛЮТ-4.

Подводя итог вышесказанному, можно утверждать, что наиболее частой причиной распространенных в популяции человека неинфекционных заболеваний, в том числе и состояние ИР, является нарушением биологической функции трофологии и эндоэкологии.

Вторая причина ИР – нарушение биологической функции эндоэкологии и активация биологической реакции воспаления. Наибольший вклад в это принадлежит вторичному медиатору биологической реакции воспаления, белку острой фазы СРБ. СРБ исполняет единую биологическую роль: он является белком-вектором направленного переноса жирных кислот с целью обеспечения субстратами и реализации биологической реакции воспаления.

При нарушении биологической функции гомеостаза активируется биологическая функция адаптации, усиливается биологическая реакция компенсации и активация секреции адреналина. Инсулин активирует гормонзависимую липазу в инсулинзависимых и инсулиннезависимых адипоцитах и компенсаторно повышает в межклеточной среде содержание неэстерифицированных жирных кислот, альбумина. Активация пассивного поглощения миоцитами неэстерифицированных жирных кислот по градиенту концентрации устраняет нарушение в миоцитах биологической функции гомеостаза, но одновременно останавливает и окисление глюкозы в митохондриях, формируя ИР.

Третья причина формирования синдрома ИР – нарушение биологической функции адаптации при действии на уровне тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов и эстрогенов. Наиболее часто развивается ИР при беременности и гиперсекреции эстрогенов. То же происходит и при гиперфункции щитовидной железы и гиперсекреции тиреоидных гормонов, акромегалии и усилении секреции гормона роста. Во всех случаях состояние ИР формируется по одной причине: активация гормонзависимой липазы (или липаз) в каждой из клеток или в локальной пуле интерстициальной ткани, увеличение в межклеточной среде содержания комплекса неэстерифицированных жирных кислот и альбумина.

В инсулиннезависимых гепатоцитах эти процессы приводят к формированию биологической реакции воспаления, при этом инсулин не может преодолеть действие СРБ и липолитическую активность адреналина. В миоцитах инсулин не способен обеспечить физиологичную активность ГЛЮТ-4 и усиление поглощения клетками глюкозы с развитием гликопении цитозоля, активации гликогенолиза и усилении глюконеогенеза с развитием гипергликемии в межклеточной среде и компенсаторной гиперинсулинемии. В адипоцитах инсулин неспособен в инсулинзависимых клетках заблокировать активность гормонзависимой липазы, гидролиз триглицеридов и выход в межклеточную среду комплекса неэстерифицированных жирных кислот и альбумина при активации липазы в адипоцитах тиреоидными гормонами, гормоном роста, глюкокортикоидами и эстрогенами. В общем итоге митохондрии клеток снижают способность в поглощении и окислении жирных кислот, вынуждая их окислять глюкозу и триглицериды в составе ЛПОНП с целью снабжения субстратами энергии (АТФ) только для биологической функции локомоции и обеспечения реакции адаптации. Поэтому содержание НЭЖК+АЛБ в сыворотке крови, увеличение содержания СРБ в субклиническом (клиническом) интервале, гипертриглицеридемию, повышение в плазме крови содержания тиреоидных гормонов, гормона роста, глюкокортикоидов и эстрогенов можно рассматривать как маркеры патофизиологичных состояний, которые формируют резистентность к инсулину.

В клинической практике рациональным будет установить, нарушение какой из биологических функций первично формирует условия для ИР, и использовать все возможности для ее нормализации. Это, в первую очередь, относится к биологической функции трофологии, гомеостаза, биологической функции эндоекологии и биологической реакции воспаления, а также биологической функции адаптации и биологической реакции компенсации.

По прошествии 35 лет проблема Чернобыльской катастрофы не теряет своей актуальности, продолжается процесс накопления новых научных данных, разрабатываются и применяются новые технологии решения вопросов диагностики и лечения пострадавших. Государственная политика Российской Федерации в сфере здравоохранения направлена на снижение негативных медицинских последствий

Чернобыльской катастрофы для ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Среди причин, вызывающих нарушения здоровья в результате аварии на ЧАЭС, в настоящее время принято констатировать не радиационный фактор, а комплекс факторов аварии на ЧАЭС. Это утверждение вытекает из изучения тех механизмов, которые могли привести к нарушению здоровья ЛПА на ЧАЭС. Эти механизмы воздействовали на здоровье одномоментно и в настоящий момент не представляется возможным вычлнить какой-либо фактор из комплекса причин расстройств здоровья.

Механизмы адаптации и компенсации к меняющимся экологическим, социальным и другим факторам являются одной из актуальных проблем медицины. Эти процессы заключаются в сохранении функционального состояния системы в неадекватных условиях внешней среды за счет перестройки взаимодействия уровней информации, энергии, структуры.

В настоящее время доказано, что механизмы адаптации к изменению социальной и экологической среды являются как наиболее совершенными, так и наиболее ранимыми. В основе этих механизмов лежит личностная оценка через эмоциональную сферу. Нервная система через нервные медиаторы и гормоны оказывает непосредственное влияние на функциональное состояние клеток, органов, целостного организма. Эндокринно-метаболические сдвиги сразу же реализуются в изменении внутренней среды организма. Если эти изменения сопровождают хроническое воздействие на организм экстремальных факторов, то организм переходит на новый уровень гомеостаза. Ценой такой метаболической перестройки является активация процессов перекисного окисления липидов, диссоциация тропных функций гипофиза, эндокринный дисбаланс. Таким образом, МС и СД 2-го типа у ЛПА на ЧАЭС будут иметь несомненные особенности течения, связанные, прежде всего, с эндокринно-метаболическими сдвигами в организме под воздействием факторов аварии на ЧАЭС и всех вышеперечисленных причин «пандемии 21 века» [Алексанин С.С. и др., 2016; Дударенко С.В. и др., 2016].

Несмотря на то, что по данным ВЦЭРМ в период с 2016 по 2020 г., распространенность СД 2-го типа у ЛПА на ЧАЭС составляла 8 %, повышенный уровень глюкозы был выявлен более, чем у 50 % ЛПА на ЧАЭС (52,3 %), а содержание глюкозы более 7,0 ммоль/л – у 25,4 %. Данный факт указывает на значительную частоту нарушений углеводного обмена (МС, СД 2-го типа) у ЛПА на ЧАЭС. Статистические данные, входящие в классификатор МКБ-10, не включают нарушения углеводного обмена и МС, поэтому цифры распространенности СД 2-го типа и МС могут разниться с нашими наблюдениями (таб. 3.20). У ЛПА на ЧАЭС с МС и СД 2-го типа, не придерживающихся диетических ограничений, значительно увеличена концентрация фруктозы в плазме крови натощак. Это нарушение, наряду с другими факторами, способствует гиперинсулинизму, инсулинорезистентности, а также вызывает гиперурикемию и нарушение обмена неэстерифицированных жирных кислот.

Параметры обмена глюкозы в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля (Q25; Q75)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС		Группа контроля	
	МС, СД 2 типа	МС, СД нет	МС есть	МС нет
Глюкоза, 3,5–5,8 ммоль/л	6,3 [5,4; 7,5]	5,2 [4,8; 5,4]*	5,8 [5,3; 6,7]	5,6 [5,0; 6,3]
Инсулин, 6,0–29,0 мМЕ/л	12,7[6,5; 22,1]	5,2 [3,0; 8,2]*	12,7[9,7; 28,8]	15,0[5,2; 18,2]
Индекс НОМА < 2,2	3,9 [2,0; 6,6]	1,2 [0,6; 2,3]*	3,5 [2,3; 9,7]	3,5 [2,0; 5,1]

*статистически значимые различия между группами ЛПА на ЧАЭС.

Поэтому избыточное употребление фруктозы, в частности, в форме сахара (сахароза является дисахаридом, состоящим из глюкозы и фруктозы), напитков, содержащих фруктозу, может способствовать абдоминальному ожирению, подагре, СД, стимулировать прогрессию МС и его осложнений. Очевидно, что с учетом этих обстоятельств необходимы коррективы в пищевом поведении, диете пациентов.

Наши данные указывают, что у ЛПА на ЧАЭС установлен при МС и СД 2-го типа более высокий уровень инсулина и индекса НОМА. Данный факт свидетельствует о развитии более выраженной ИР. Инсулинорезистентность и заболевания сердечно-сосудистой системы взаимосвязаны и были установлены были у 93 % участников ЛПА на ЧАЭС с СД 2-го типа: гипертоническая болезнь I–III стадии и/или ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия напряжения 1–3 ф. к.).

Так, по нашим данным, у обследованных ЛПА на ЧАЭС с СД 2-го типа гипертоническая болезнь II стадии выявлялась в 53,1 %, III стадии – в 36,7 %, признаки дисциркуляторной энцефалопатии – в 71,4 %, стенозирующий атеросклероз в бассейне церебральных артерий – в 14,3 % на фоне гемодинамически незначимых (81,6 %) и гемодинамически значимых (4,1 %) стенозов артерий, а также атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей – в 91,8 % случаев.

У обследованных ЛПА на ЧАЭС без СД 2-го типа в 61,2 % случаев установлены признаки МС. В 24,9 % случаев у ЛПА на ЧАЭС с СД 2-го типа и МС выявлены признаки полинейропатии. Проведение инструментальных исследований (эхокардиографии) показало, что признаки гипертрофии миокарда выявлялись в 91,8 %, наличие зон гипо- и акинезии – в 18,4%, расширение камер сердца – в 71,4 % случаев. Указанные данные достоверно превосходили по частоте аналогичные признаки в группе контроля, сопоставимой по возрасту обследованных.

Показатели липидного обмена у ЛПА на ЧАЭС отличались более выраженной, чем в группе контроля, дислипидемией. У 13,9 % было повышение общего

холестерина, у 54,1 % – повышен коэффициент атерогенности, у 10,7 % – превышены показатели ЛПНП и в 15,6 % – более высокие показатели ЛПОНП. Гипертриглицеридемия наблюдалась у 13,9 % ЛПА на ЧАЭС. Более выраженные показатели липидного обмена на фоне терапии СД 2-го типа указывают на декомпенсацию липидного обмена и выраженность процессов атеросклеротического поражения органов-мишеней.

Следует отметить, что все обследованные пациенты с СД 2-го типа принимали сахаропонижающие препараты различных групп или инсулин. Интегральный показатель, характеризующий атерогенный характер изменений показателей липидного обмена – коэффициент атерогенности, свидетельствует о риске развития атеросклероза у половины обследованных ЛПА на ЧАЭС.

Имеющиеся признаки позволяют утверждать, что особенностью течения СД 2-го типа и МС у ЛПА на ЧАЭС является коморбидность патологии и ее частое сочетание (рис. 3.18) с атеросклеротическим поражением магистральных артерий и сосудов сердца и миокарда. Количество нозологических форм у подавляющего числа ЛПА на ЧАЭС составляла 6 – 8 заболеваний (рис. 3.19).

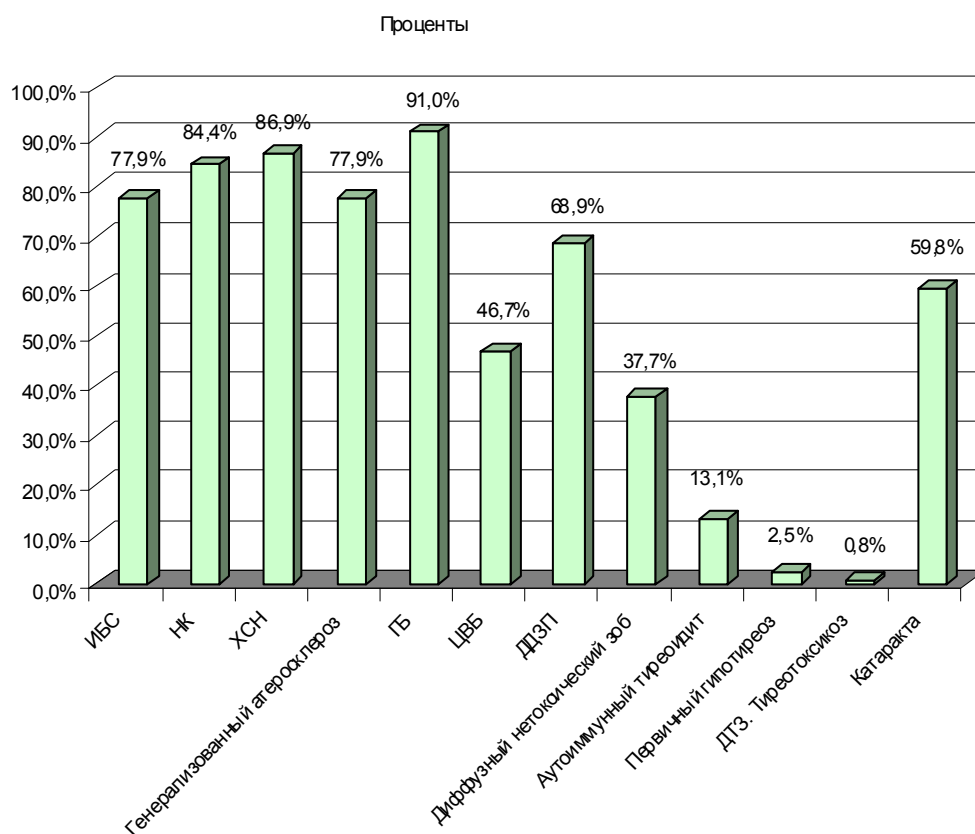


Рис. 3.18. Сочетанная соматическая патология у обследованных ЛПА на ЧАЭС с СД 2-го типа.

По уровню холестерина ЛПВП наиболее неблагоприятные изменения были выявлены именно у ЛПА на ЧАЭС с МС, что характеризует больший риск развития атеросклероза и дисфункции эндотелия, о чем свидетельствует и повышенный уровень продукции С-реактивного белка при повышенных значениях фактора Виллебранда (маркера активации и повреждения эндотелия).

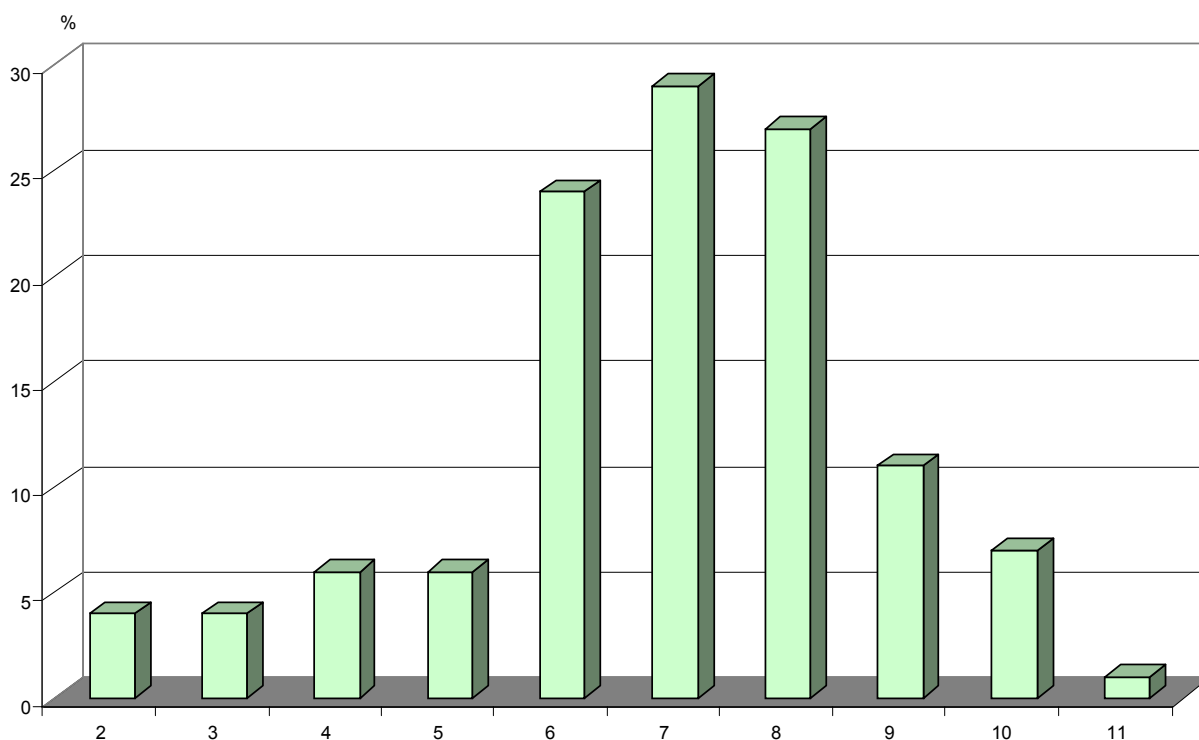


Рис. 3.19. Количество нозологических форм у 1 больного ЛПА на ЧАЭС с СД 2-го типа.

Наши данные свидетельствуют о большой распространенности метаболического дисбаланса и нарушений углеводного обмена в группе ЛПА на ЧАЭС, признаки которого обнаружены более чем у 60 % ЛПА на ЧАЭС, по увеличенному уровню лептина, снижению отношению адипонектин/лептин и содержанию грелина, которые свойственны глубоким метаболическим сдвигам.

Таблица 3.21

Параметры обмена липидов в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля (Q25; Q75)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС		Группа контроля	
	СД, МС	МС, СД нет	МС есть	МС нет
Холестерин общий, 3,3–5,7 ммоль/л	4,7 [3,9; 6,4]	5,6 [5,1; 6,2]*	5,1 [4,4; 5,6]	6,1 [5,6; 6,4]
Триглицериды, 0,6–1,7 ммоль/л	1,5[0,98; 2,58]	1,1 [0,74; 1,41]*	1,66[1,03; 2,5]	2,51[2,28; 4,35]^
Холестерин ЛПВП, 1,03–2,0	1,11[0,98; 1,34]	1,48[1,27;1,78]*	1,29 [1,06; 1,44]	1,22 [1,13; 1,38]
Холестерин ЛПНП, 1,0–2,5	2,54 [1,97; 3,02]	3,5 [2,86; 4,14]*	2,95 [2,45; 3,45]	3,44 [2,95;3,72]
Коэффициент атерогенности < 3	3,0 [2,3; 3,5]	2,6 [2,4; 3,5]	3,1 [2,6; 3,4]	4,0 [3,8; 4,0] ^

*статистически значимые различия между группами ЛПА; ^ статистически значимые различия между группами ЛПА и контроля без МС.

Наиболее ярко эти изменения проявились в группе ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и СД 2-го типа с выраженными признаками инсулинорезистентности (индекс НОМА) (табл. 3.21 – 3.23).

Таблица № 3.22

Маркеры дисфункции эндотелия в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля (Q25; Q75)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС		Группа контроля	
	МС, СД типа 2	МС, СД нет	МС есть	МС нет
СРБвч, < 2 мг/л	2,0 [1,0; 4,2]	1,5 [1,0; 5,0]	2,8 [2,1; 3,6]	3,4 [3,0; 4,3]
FW, 40 – 145 %	201[154; 226]	144[125; 162]*	147[105; 189]	121[95; 162]
FVIII, 5 – 150 %	161[129; 208]	188[182;190]	93 [44; 142]	132 [105; 168]

СРБ – С-реактивный белок высокочувствительный; FW – фактор Виллебранда; FVIII – фактор VIII каскада свертывания крови; *статистически значимые различия между группами ЛПА.

В патогенезе ИР существенная роль отводится метаболизму жировой ткани с повышенной секрецией адипокинов. При этом лептин и резистин снижают чувствительность тканей к инсулину. К возникновению ИР имеет отношение грелин (гастроинтестинальный гормон, регулятор энергетического гомеостаза). Известна и роль грелина в метаболизме инсулина, которая заключается во влиянии на синтез и секрецию инсулина [Титов В.Н., 2020].

Важным признаком существенных сдвигов метаболизма может служить снижение содержания тестостерона в группе ЛПА на ЧАЭС с МС на фоне существенного дисбаланса адипокинов – метаболитов жировой ткани. Наиболее ярко выявленные изменения показателей метаболизма проявляются при анализе полученных данных в зависимости от ИМТ и количества компонентов МС.

Таблица 3.23

Маркеры метаболического синдрома в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и контроля (Q25; Q75)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС		Группа контроля	
	МС, СД 2-го типа	МС, СД нет	МС есть	МС нет
Лептин, 2,0–5,6 нг/мл	9,9 [5,0; 20,7]	4,6 [2,9; 8,7]*	9,6 [6,7; 13,0]	5,7 [3,5; 16,0]
Адипонектин, 5,6–13,4 мг/мл	8,9[6,2; 12,9]	12,5 [9,1; 16,0]*	11,8[9,8; 14,4]	6,2[3,5; 7,7]
Адипонектин/лептин	1,0[0,4; 2,5]	2,5[1,2;4,0]	-	0,76 [0,39; 1,35]
Грелин, пг/мл	45,2 [22,8; 182]	232 [105; 546]*	-	18,0 [13,2;19,3]
Тестостерон, 7–28 нмоль/л	9,9 [7,8; 12,7]	12,2 [9,6;15,5]	11,5 [6,8; 13,8]	9,5 [8,5; 11,8]

По мере увеличения ИМТ и количества компонентов МС в сыворотке крови ЛПА на ЧАЭС определяются максимальные концентрации глюкозы, холестерина, триглицеридов, лептина и самые низкие уровни холестерина ЛПВП, грелина и отношения адипонектин/лептин.

Выявленный метаболический дисбаланс может стать основой для развития сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и СД в группе ЛПА на ЧАЭС [Алексанин С.С. и др., 2016; Дударенко С.В. и др., 2016; Solovieva E. et al., 2017].

Одной из существенных эндокринных проблем ЛПА на ЧАЭС и особенно страдающих метаболическим синдромом и СД 2-го типа является андрогенный дефицит. В основном это было связано с возрастом ЛПА и факторами малоподвижного образа жизни этих людей, а также с комплексом факторов аварии на ЧАЭС. Параметры эндокринного статуса у ЛПА на ЧАЭС свидетельствуют о снижении уровня тестостерона в группе ЛПА с МС, СД 2-го типа по сравнению с группой контроля. Медиана значений концентрации стероидсвязывающего глобулина в группе с МС и СД 2-го типа была ниже, чем в группе ЛПА на ЧАЭС без МС. Обнаруженные в нашем исследовании тенденции и достоверные изменения уровней параметров полового статуса, в том числе стероидсвязывающего белка, свидетельствуют о глубоком эндокринном дисбалансе обследованных.

В ходе настоящего обследования ЛПА на ЧАЭС не было получено убедительных данных об отклонении от референтных значений уровня кортизола в утренние и вечерние часы. Концентрации ТТГ, Т3 и Т4св в обеих группах сравнения (ЛПА на ЧАЭС с МС и СД 2-го типа, группа контроля) были сопоставимы и соответствовали референтным значениям.

В то же время, значения концентраций Т3 в группе ЛПА на ЧАЭС с МС, СД 2-го типа были ниже, что согласуется с данными опубликованных исследований о роли Т3 в процессах адаптации и формирования стресс-индуцированной соматической патологии.

Наиболее информативным в диагностике эндокринно-метаболических нарушений оказался индекс тестостерон/эстрадиол у ЛПА на ЧАЭС (табл. 3.24)

Однако следует отметить, что с современных научных позиций выраженность андрогенного дефицита обуславливается не только уменьшением секреции тестостерона, но так же и изменением физиологического соотношения андрогенов и эстрогенов. Многие научные исследования подтверждают изменение концентрации ДГЭАС при различной патологии, ассоциированной с МС и СД 2-го типа, в частности, авторы пришли к выводу, что ДГЭАС играет патогенетическую роль в формировании МС, в связи с чем низкий уровень ДГЭАС может обладать диагностической значимостью, как возможный дополнительный компонент МС.

Лабораторные параметры эндокринного статуса
у ЛПА на ЧАЭС с МС и СД 2-го типа

Показатель	МС, СД 2-го типа				<i>p</i> <
	ЛПА на ЧАЭС		Контрольная группа		
	М ± m	Me [Q1;Q3]	М ± m	Me [Q1;Q3]	-
Т3 общий	1,15 ± 0,03	1,16 [1,05; 1,24]	1,25 ± 0,03	1,27 [1,18;1,35]	0,05
Т4св	13,35 ± 0,4	13,0 [11.88;14.3]	12,8 ± 0,37	12,3 [11,8;13,8]	-
ТТГ	1,84 ± 0,22	1,55 [0.98;2.17]	1,7 ± 0,16	1,61 [1,12;2,14]	-
Тестостерон	9,02 ± 0,69	8,7 [7,1; 10,8]	13,26 ± 0,64	13,5 [11,05; 15,65]	0,05
Эстрадиол	185,2 ± 11,7	199 [146; 231,5]	172,68±15,78	149 [117; 236]	-
ДГАЭС	2,0 ± 0,16	2,0 [1,6; 2,6]	3,09 ± 0,37	3,2 [1,7; 3,6]	0,05
Кортизол утро	312,6 ± 17,7	318,7 [243;357,5]	311 ± 25,1	305,7 [228,1;353,7]	-
Кортизол вечер	120,6 ± 8,83	119, 2 [77,5; 164,6]	156,7 ± 16,0	143,9 [98,2; 199,4]	-
ДГАЭС/ кортизол	0,88 ± 0,1	0,78 [0,49; 1,21]	1,02 ± 0,17	0,89 [0,55; 1,21]	-
Т/Е2	5,39 ± 0,58	4,64 [3,46; 6,1]	8,57 ± 0,87	7,61 [6,21; 10,1]	0,01
SHBG	35,02 ± 3,05	33,8 [24,8;43,18]	46,64 ± 3,33	40,5 [34,7;50,5]	-

Таким образом, оценка состояния углеводного обмена и регуляторных механизмов, поддерживающих гомеостаз у ЛПА на ЧАЭС с сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом позволила сделать ряд выводов:

1) группа заболеваний с нарушениями углеводного обмена у ЛПА на ЧАЭС отличается коморбидностью патологии (сочетание СД 2-го типа, МС с гипертонической болезнью, ИБС, ХС, энцефалопатией, нейропатией и др.). Каждая из перечисленных нозологий вносила свой вклад в качество жизни ЛПА на ЧАЭС, клиническую картину заболевания и требовала дифференцированного и персонализированного подхода к назначению средств медикаментозной коррекции;

2) нарушения углеводного обмена у ЛПА на ЧАЭС отличаются от группы контроля, сопоставимой по возрасту, в виде более значимых нарушений концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина, инсулинорезистентности, показателей липидограммы и метаболизма жировой ткани, уровней регуляторных гормонов;

3) нарушения углеводного обмена и механизмов его регуляции указывают на стойкие метаболические расстройства у ЛПА на ЧАЭС, которые нельзя объяснить только генетической предрасположенностью, немодифицированным образом жизни и характером питания. Несомненен факт участия в данных механизмах патогенеза комплекса факторов аварии на ЧАЭС, имеющих стойкий характер даже через 35 лет после аварии на ЧАЭС;

4) нарушения углеводного обмена и связанного с ним обмена липидов, активации факторов воспаления и атерогенеза, дисбаланс эндокринной системы вносят существенный вклад в патологию других органов и систем у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде наблюдений.

3.8. РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ

В результате сравнительного эпидемиологического анализа установлено, что спустя 28 – 35 лет после участия в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС общий показатель распространенности заболеваний, распространенность болезней отдельных классов болезней, а также структура выявленной патологии у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него статистически не различались. Исключения составили БЭС, которые у ЛПА на ЧАЭС с МС встречались в 2 раза чаще, как и СД; распространенность ГБ у ЛПА на ЧАЭС с МС была в 1,5 выше; у ЛПА на ЧАЭС без МС заболевания щитовидной железы и случаи ожирения не зарегистрированы.

Результаты эпидемиологического исследования на момент его проведения свидетельствуют о целесообразности расширения спектра лабораторных исследований по выявлению нарушений углеводного и жирового обменов для наиболее ранней диагностики метаболического синдрома у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, с целью повышения эффективности профилактических и ранних реабилитационных мероприятий.

У всех пациентов с метаболическим синдромом обнаружены признаки оксидативного стресса и нарушения микрофлоры кишечника, которые можно охарактеризовать как дисбактериоз II – III степени. Диагностическая значимость выявленных изменений микробного состава кишечника, свидетельствующих о нарушении метаболического равновесия, способствует более глубокому пониманию взаимодействия между микробиомом кишечника и организмом пациента и имеет фундаментальное значение для профилактики и улучшения терапии многих заболеваний, включая метаболический синдром и другие проявления сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ содержания в организме участников ЛПА на ЧАЭС жизненно важных биоэлементов позволил сделать вывод о том, что у данной группы обследованных отмечается разной степени выраженности дефицит ряда жизненно необходимых элементов в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

При наличии МС у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде выявлен дефицит В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+, реализующих плейотропные эффекты, направленные на супрессию хронического воспаления. Увеличение количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+CD127dim to neg., способных к продукции IL-10, является компенсаторной реакцией на снижение содержания в крови регуляторных В-клеток при МС. Такое снижение количества В-регуляторных клеток отражает истощение функционального потенциала клеток иммунной системы, характеризующееся дисбалансом регуляторных сигналов, приводящих к активации не только клеток иммунной системы, но и взаимоотношению между адипоцитами и лимфоцитами. Несостоятельность регуляторных функций лимфоцитов способствует развитию синдрома хронического воспаления, а также различных проявлений МС.

Клинические проявления метаболического синдрома обусловлены, в том числе, наличием иммунного воспаления. Для диагностики иммунной дисфункции необходимо дополнить алгоритм клинико-лабораторного обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС определением регуляторных Т- и В-лимфоцитов, что позволит оптимизировать проведение терапии данным пациентам с сочетанной соматической патологией. В результате проведенного исследования у ЛПА на ЧАЭС с МС в отдаленном периоде выявлен дефицит В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+, реализующих плейотропные эффекты, направленные на супрессию хронического воспаления. Увеличение количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+CD127dim to neg., способных к продукции IL-10, возможно, является компенсаторной реакцией на снижение содержания в крови регуляторных В-клеток при МС. Такое снижение приводит к истощению функционального потенциала, т.е. к дисбалансу регуляторных сигналов не только между клетками иммунной системы, но и между адипоцитами и лимфоцитами. Несостоятельность регуляторных функций лимфоцитов способствует развитию синдрома хронического воспаления, а также различных проявлений МС.

По результатам исследования становится очевидным, что в рамках контроля за состоянием здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, который проводится ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России при оказании им специализированной медицинской помощи, лабораторные показатели могут свидетельствовать о компенсации установленных хронических заболеваний, снижении рисков сердечно-сосудистых катастроф и темпов прогрессирования атеросклероза лишь при условии абсолютной приверженности пациента к соблюдению рекомендаций врачей-специалистов.

Литература

Алексанин С.С., Дударенко С.В., Новицкий А.А., Рыбников В.Ю. Механизмы развития соматической патологии и отдаленные медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. №2. с.5–15

Алексанин С.С., Дударенко С.В. Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016. №1. с.15–23.

Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» // Сахарный диабет. 2013. Т. 16, No2S. С. 1–48.

Дударенко С.В., Коваленко А.Л., Прокопенко С.М., Белогурова Е.В. Применение ремаксола в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2-го типа // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология . 2016. №6. С. 89–94.

Кичигин В.А., Галкина О.А., Мадянов И.В. Состояние адаптационных систем организма при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. 2012, №4. С. 50–54.

Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Тарасов А.В. Этиология, патогенез и основы профилактики семи метаболических пандемий – «болезней цивилизации». М.: Изд.: ООО научно-издательский центр Инфра-М Сер. Научная мысль. 2020. 378 с.

Samoilova E.V., Fatova M.A., Mindzaev D.R. et.al. Decision rule for stratification of patient with chronic heart failure of functional class 2 and 3// Bulletin of Seberian Medicine. 2020. Vol.19, № 1. P. 101–111.

Solovieva E., Ezhov M., Shakhnovich R., Titov V., Kukharchuk V. Frequency of familial hypercholesterolemia in patient with premature acute coronary syndrome // Atherosclerosis. 2017. Т. 263.С. 230–231

ГЛАВА 4

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

4.1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Метаболический синдром представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и патологических нарушений, включающих инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию и артериальную гипертензию.

Не являясь нозологической формой, сформированный МС значительно повышает риск развития болезней системы кровообращения (БСК), органов пищеварения (БОП), эндокринной системы и обмена веществ (БЭС), а при наличии этих заболеваний ухудшает их прогноз. В связи с этим раннее выявление МС и проведение нормализующих метаболизм мероприятий играет большую роль в профилактике перечисленных заболеваний.

При углубленном обследовании в клиниках ФГБУ ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова МЧС России ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 28 – 33 года после их участия в ликвидации последствий аварии установлено, что 70 % в структуре выявленных у ЛПА на ЧАЭС заболеваний приходится на три класса болезней: БСК (30,6 %), БОП (27,4 %) и БЭС (11,6 %).

Анализ количества выявленных у ЛПА на ЧАЭС заболеваний показал, что на каждого ЛПА на ЧАЭС из обследуемой группы в целом приходится от 2 до 17 заболеваний. При этом чаще всего регистрируют от 7 до 9 заболеваний – у 38,6 % ЛПА на ЧАЭС, от 2 до 6 заболеваний выявлено у 25,8 %, 10 заболеваний и более – у 35,6 % ЛПА.

При раздельном анализе по классам болезней установлено наличие БСК у 88,1 %, БОП – у 77,2 %, БЭС – у 67,3 % ЛПА на ЧАЭС. Таким образом, в отдаленном периоде после аварии у подавляющего большинства обследованных ЛПА на ЧАЭС есть сформированные заболевания, для которых МС служит одним из ведущих факторов риска. Несмотря на это, изучение формирования МС и раннее его выявление у ЛПА на ЧАЭС в настоящее время актуально по следующим причинам:

- у части ЛПА отсутствует МС;
- сохраняется риск техногенных аварий на объектах атомной энергетики, в том числе обусловленных природными факторами (Фукусима) и связанных с ними чрезвычайных ситуаций, при которых работники и население подвергаются ионизирующему облучению.

Разработка методов раннего выявления и профилактики МС позволит в значительной степени уменьшить последствия влияния ионизирующего фактора у пострадавших в радиационных авариях.

Для изучения эпидемиологических характеристик формирования МС у ЛПА на ЧАЭС проведен сравнительный анализ частоты, структуры и сочетания выявленной патологии различных классов болезней у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него.

Основную группу (ЛПА на ЧАЭС с МС) формировали в соответствии с международными рекомендациями 2009 г. [Alberti K. G. et al., 2009]. При этом диагноз МС устанавливали при наличии любых трех из перечисленных ниже признаков:

- абдоминальное ожирение: окружность талии (ОТ) > 94 см – у мужчин; > 80 см – у женщин;

- уровень триглицеридов > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;

- снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин или медикаментозная терапия дислипидемии;

- повышенный уровень артериального давления: > 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия при артериальной гипертензии в анамнезе;

- повышенный уровень гликемии натощак: > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) и > 7,8 ммоль/л через 2 ч, после перорального глюкозотолерантного теста или сахароснижающая терапия.

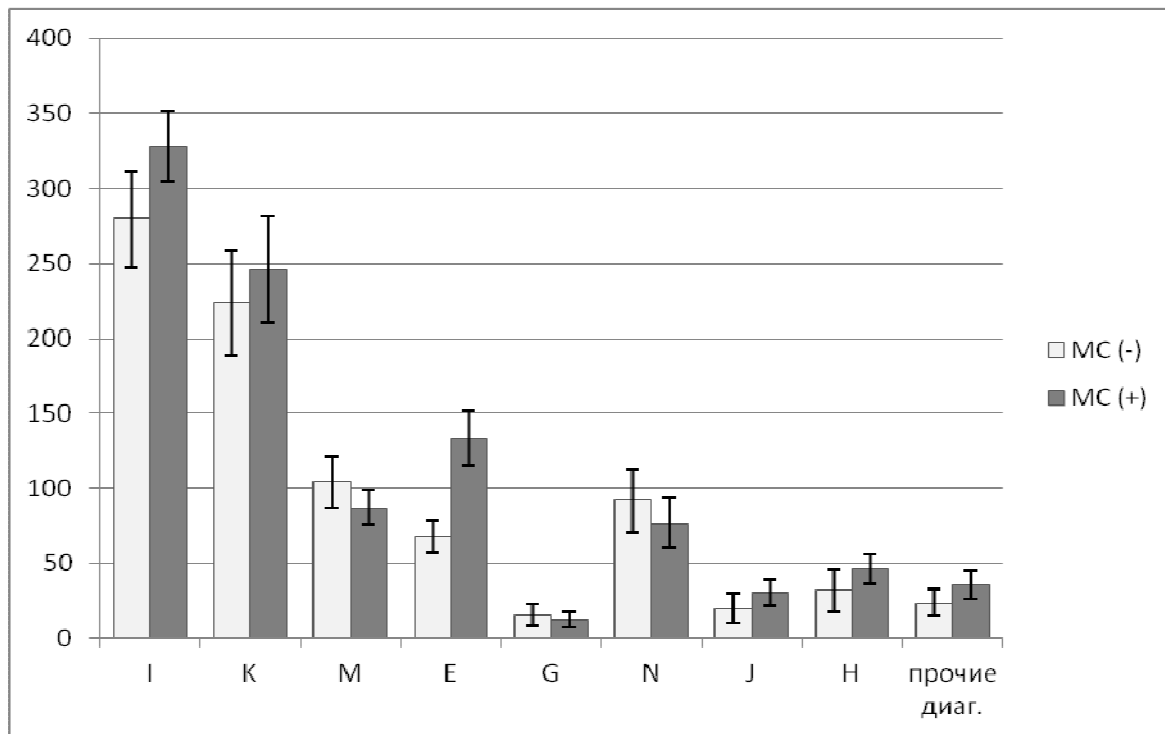
Сформированные согласно этим параметрам изучаемые группы статистически значимо различались. Так, в основной группе и группе сравнения, соответственно, среднее число признаков МС на 1 ЛПА на ЧАЭС составило $3,3 \pm 0,08$ и $1,6 \pm 0,15$, $p < 0,0001$; ОТ – ($109,3 \pm 1,74$) и ($93,3 \pm 2,55$) см., $p < 0,0001$; индекс массы тела – $30,6 \pm 0,43$ и $25,5 \pm 0,62$, $p < 0,0001$; систолическое артериальное давление – ($141,8 \pm 1,76$) и ($133,3 \pm 2,62$) мм рт. ст., $p = 0,012$; содержание глюкозы – ($6,72 \pm 0,23$) и ($5,54 \pm 0,29$) ммоль/л, $p < 0,0001$; уровень ЛПВП – ($1,20 \pm 0,03$) и ($1,48 \pm 0,06$) ммоль/л, $p < 0,0001$; уровень триглицеридов – ($1,95 \pm 0,14$) и ($1,11 \pm 0,08$) ммоль/л, $p = 0,001$; индекс инсулинорезистентности НОМА – ($4,45 \pm 0,37$) и ($1,77 \pm 0,34$), $p < 0,0001$.

Сопоставляемые группы ЛПА на ЧАЭС представлены мужчинами со средним возрастом ($64,4 \pm 1,1$) и ($62,2 \pm 1,3$) года соответственно ($p = 0,05$).

При статистической обработке данных использовались программы статистического пакета *Statistica v.6.1* (лицензия ВЦЭРМ до 31.12.2037 г.) и ресурсы электронных таблиц *Excel*. Для сравнения средних значений и медиан непрерывных показателей в двух группах наблюдения применяли дисперсионный анализ Фишера и ранговый критерий Манна – Уитни. Уровень значимости для всех критериев выбран равным 0,05.

Сравнительный анализ частоты выявленных заболеваний у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него показал, что общая распространенность и

распространенность болезней большинства ведущих классов болезней у ЛПА на ЧАЭС с МС больше в 1,1 – 1,2 раза, но эти различия не достигают статистической значимости ($p > 0,05$). Исключение составили БЭС, уровень которых у ЛПА на ЧАЭС с МС оказался в 2 раза больше ($p < 0,05$) (рис. 4.1).



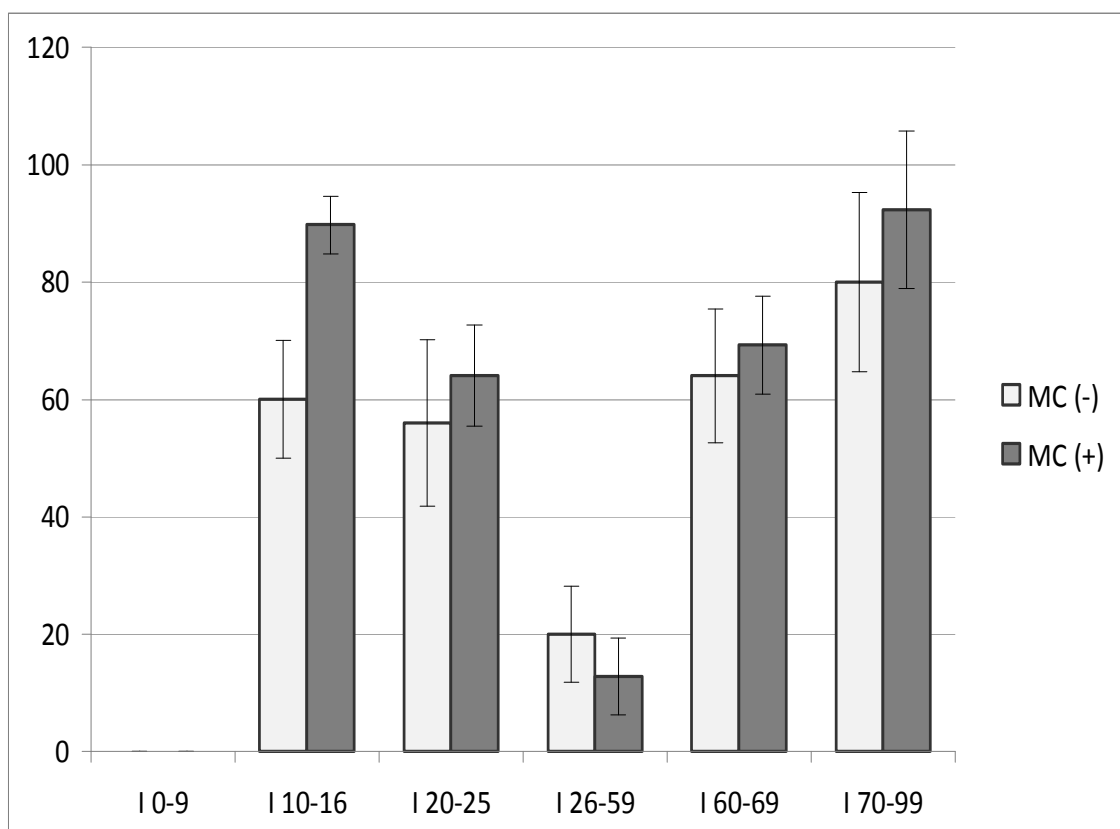
I – БСК; K – БОП; M – болезни костно-мышечной системы; E – БЭС; G – болезни нервной системы; N – болезни мочеполовой системы; J – болезни органов дыхания; H – болезни органов чувств.

Рис. 4.1. Распространенность заболеваний у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него (на 100 чел.).

Структуры выявленных заболеваний у ЛПА на ЧАЭС сопоставляемых групп не имели значимых различий ($p > 0,05$). При этом первые два места в структуре обеих групп заняли БСК (32 %) и БОП (26 %) соответственно, на третьем месте у ЛПА на ЧАЭС с МС находятся БЭС (12 %), а в группе сравнения – болезни костно-мышечной системы (13 %).

Поскольку основным индикатором МС считали абдоминальное ожирение, а дополнительными – артериальную гипертензию, нарушения углеводного и жирового обмена, особое внимание при анализе было уделено БСК, БЭС и БОП.

Анализ частоты выявления болезней отдельных блоков БСК выявил значимое (в 1,5 раза; $p = 0,01$) превышение показателя распространенности только гипертонической болезни (ГБ) у ЛПА на ЧАЭС с МС (рис. 4.2). Частота выявления болезней других блоков этого класса статистически значимо не различалась (p – от 0,3 до 0,66). Структура БСК по блокам заболеваний также не имеет статистически значимого различия у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него (хи-квадрат = 1,64 при критическом значении 9,49).



I – 09: ревматические болезни сердца; I10 – 16: ГБ; I20 – 25: ишемическая болезнь сердца; I26 – 59: другие болезни сердца; I60 – 69: цереброваскулярная болезнь; I70 – 99: болезни кровеносных сосудов.

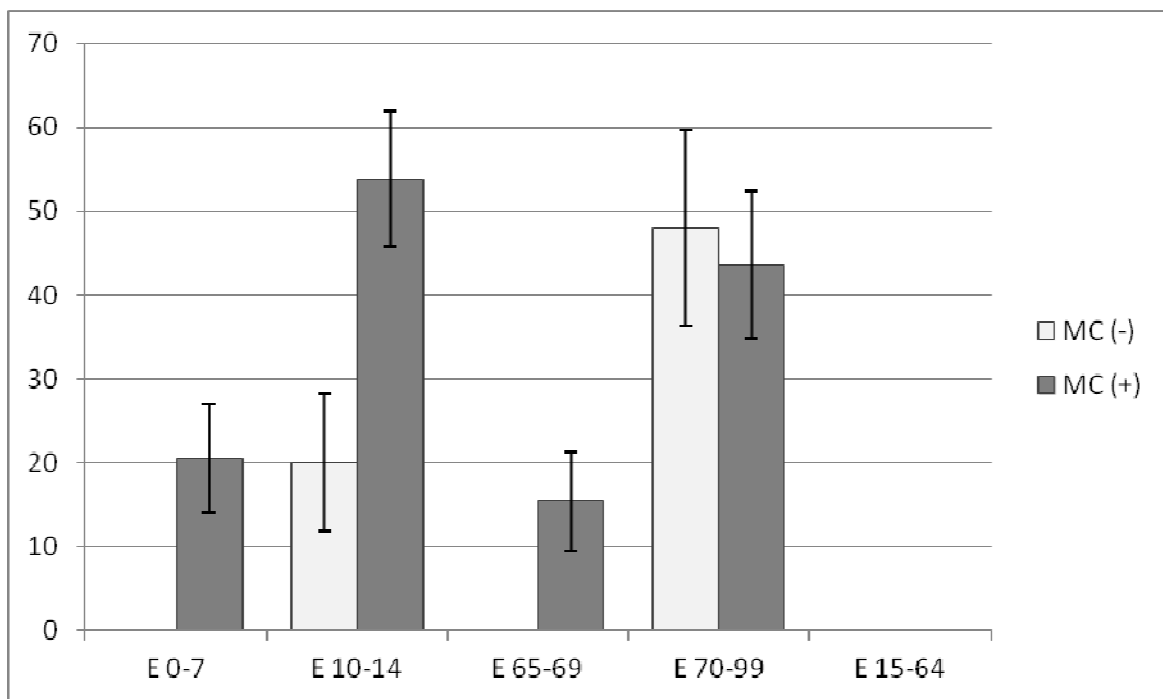
Рис. 4.2. Распространенность болезней отдельных блоков БСК у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него (на 100 чел.).

При этом удельный вес болезней кровеносных сосудов в этих группах составил 28,1 и 28,6 %, гипертонической болезни – 27,3 и 21,4 %, ишемической болезни сердца – 19,5 и 20,0 %, цереброваскулярной болезни – 21,1 и 22,9 %, соответственно.

Сравнительный анализ распространенности БЭС позволил установить, что сахарный диабет (СД) у ЛПА на ЧАЭС с МС выявлен в 2,7 раза чаще (54,9 и 20,0 на 100 чел.; $p = 0,008$), чем в группе сравнения. Заболевания щитовидной железы и ожирение зафиксированы только у ЛПА на ЧАЭС с МС (рис. 4.3).

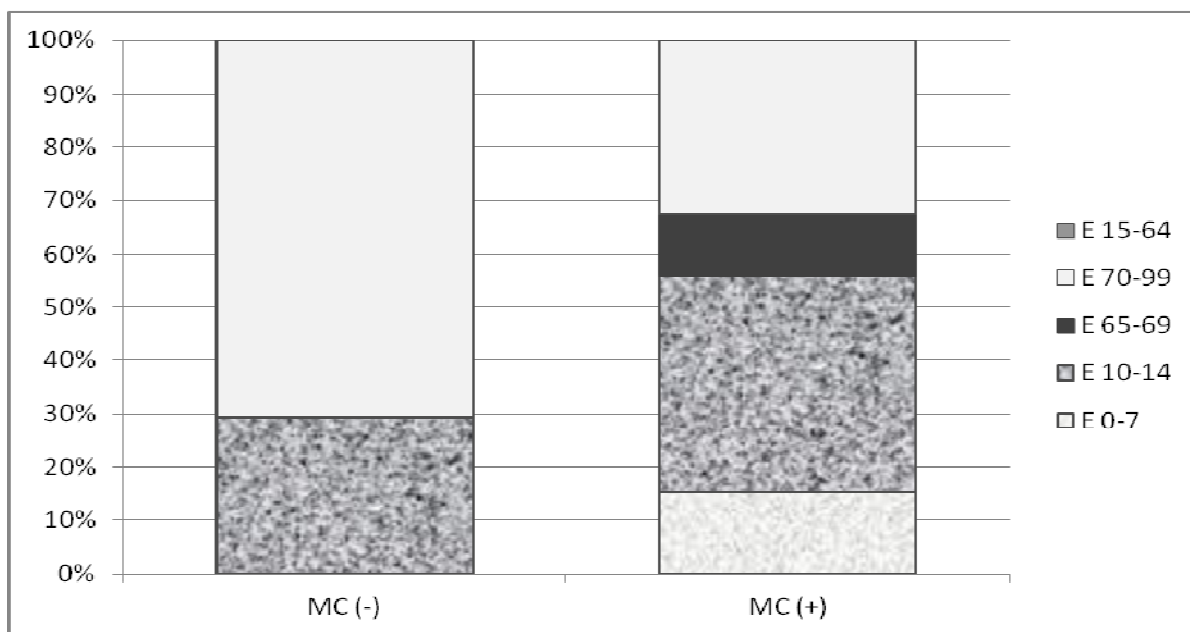
Структура БЭС у двух сопоставляемых групп ЛПА на ЧАЭС имеет принципиальные различия (хи-квадрат = 9,36 при критическом значении 7,81).

Так, у ЛПА на ЧАЭС без МС все болезни этого класса представлены только нарушениями обмена веществ (70,6 %) и СД (29,4 %) при отсутствии у ЛПА на ЧАЭС этой группы заболеваний щитовидной железы и ожирения (рис. 4.4).



E0 – 7: болезни щитовидной железы; E10 – 14: сахарный диабет; E65 – 69: ожирение;
E70 – 99: нарушение обмена веществ; E15 – 64: другие заболевания.

Рис. 4.3. Распространенность болезней отдельных блоков БЭС у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него (на 100 чел.).



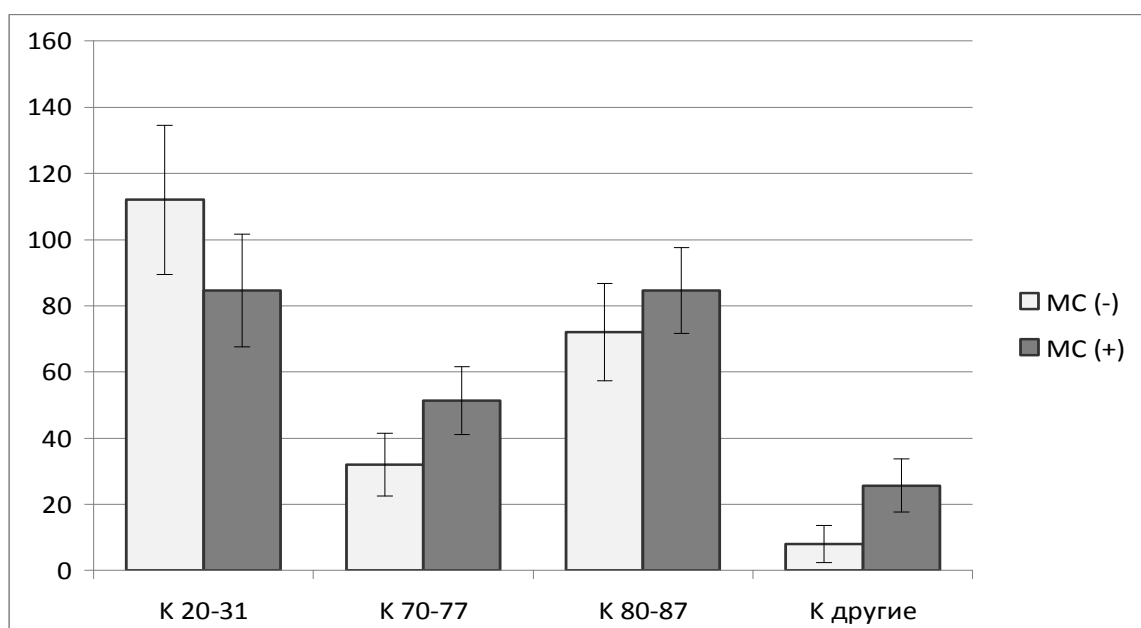
E0 – 7: болезни щитовидной железы; E10 – 14: сахарный диабет; E65 – 69: ожирение;
E70 – 99: нарушение обмена веществ; E15 – 64: другие заболевания.

Рис. 4.4. Структура БЭС по блокам заболеваний у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него.

Анализ распространенности и структуры БОП по блокам заболеваний не выявил статистически значимых различий по этим параметрам у ЛПА на ЧАЭС двух сопоставляемых групп:

- значение p по распространенности болезней отдельных блоков колебалось от 0,117 до 0,583 (рис. 4.5);

- хи-квадрат = 5,13 при критическом значении 7,81 для структуры БОП, несмотря на то, что удельный вес болезней пищевода, желудка двенадцатиперстной кишки у ЛПА на ЧАЭС без МС в 1,5 раза больше (50,0 и 34,4 %), а болезней печени – в 1,5 раза меньше (14,3 и 20,8 %) соответственно, чем у ЛПА на ЧАЭС с МС.



К20 – 31: болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; К70 – 77: болезни печени; К80 – 87: болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

Рис. 4.5. Распространенность болезней отдельных блоков БОП у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него (на 100 чел.).

Анализ одновременного наличия у ЛПА на ЧАЭС двух сопоставляемых групп (с метаболическим синдромом и без него) болезней 3 самых распространенных классов (БСК, БОП и БЭС) показал, что их частота в обеих группах принципиально близка: 46,2 и 52 % ЛПА на ЧАЭС, соответственно, ($p = 0,42$). Также не выявлено статистически значимых различий среднего числа заболеваний этих классов на 1 ЛПА на ЧАЭС с МС и без него: ($7,08 \pm 0,46$) и ($5,72 \pm 0,45$) заболеваний, соответственно, при $p = 0,06$.

Таким образом, в результате эпидемиологического анализа установлено, что спустя 28 – 33 года после участия в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС общий показатель распространенности заболеваний, распространенность болезней отдельных классов болезней, а также структура выявленной патологии у

ЛПА на ЧАЭС с МС и без него статистически не различались. Исключения составили: БЭС, которые у ЛПА на ЧАЭС с МС встречались в 2 раза чаще, как и СД; распространенность ГБ у ЛПА на ЧАЭС с МС была в 1,5 выше; у ЛПА на ЧАЭС без МС заболевания щитовидной железы и случаи ожирения не зарегистрированы.

Результаты эпидемиологического исследования на момент его проведения свидетельствуют о целесообразности расширения спектра лабораторных исследований по выявлению нарушений углеводного и жирового обменов для наиболее ранней диагностики метаболического синдрома у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, с целью повышения эффективности профилактических и ранних реабилитационных мероприятий.

Литература

Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity // *Circulation*. 2009. Oct 20; 120(16):1640 – 1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644. Epub 2009 Oct 5. PMID: 19805654.

4.2. ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

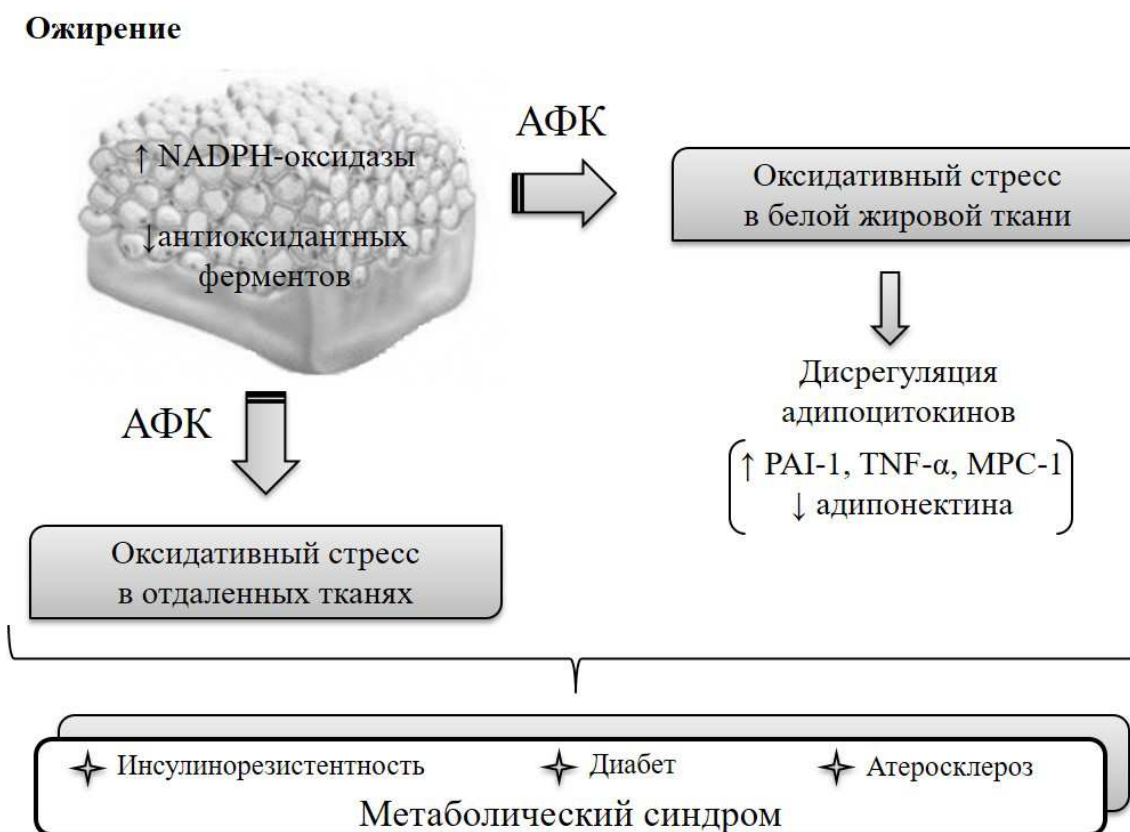
Оксидативный стресс на клеточно-тканевом уровне проявляется энергетическими и метаболическими нарушениями (митохондриальная дисфункция). Они приводят сначала к функциональной, а при сохранении патологического окислительного стресса – и к органической клеточной и тканевой патологии. При выраженном окислительном стрессе все молекулы живых организмов (липиды, белки, нуклеиновые кислоты и углеводы) могут быть потенциальными мишенями окислительного повреждения. При этом окислительный стресс поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды.

Этот же механизм лежит в основе заключения авторов о роли оксидативного стресса в развитии метаболического синдрома [Галагудза М.М. и др., 2020]. Они утверждают, что оксидативный стресс и окислительно-восстановительный дисбаланс играют ведущую роль в развитии ССЗ, ассоциированных с МС, компоненты которого, включая ожирение, дислипидемию, гипертензию, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, характеризуются устойчивостью опосредованных оксидативным стрессом хронических воспалительных состояний. По их мнению, оксидативный стресс может включать различные механизмы, причем важная роль отводится дисфункции митохондрий, активации ферментов, инициирующих образование активных форм кислорода, и нарушению активности антиоксидантной системы. Они, как и ряд других авторов [Henriksen E.J. et al., 2011; Cheng Z. et al., 2014; Bhatraju N.K. et al., 2017], большое значение придают митохондриальной дисфункции при оксидативном стрессе, что, по всей видимости,

является основным источником окислительного повреждения и метаболических изменений при метаболическом синдроме.

S. Furukava и соавт. [Furukawa S. et al., 2004] предложили следующую рабочую схему (рис. 4.6), иллюстрирующую ключевую роль оксидативного стресса в жировой ткани как первичного звена патогенеза системной инсулинорезистентности при ожирении.

Усиление окислительного стресса в жировой ткани благодаря увеличению активности NADPH-оксидазы и уменьшению количества антиоксидантных ферментов вызывает локальную дисрегуляцию продукции адипоцитокинов. Увеличение выработки активных форм кислорода (АФК) из жировой ткани также приводит к увеличению оксидативного стресса, действуя на другие органы, в том числе печень, скелетные мышцы и аорту. Существенный оксидативный стресс в висцеральной жировой ткани является ранним инициальным фактором и одной из важных основных причин МС, связанного с ожирением [Furukawa S. et al., 2004; Кузьменко Д.И. и др., 2016].



АФК – активные формы кислорода; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активатора плазминогена-I; TNF- α – tumor necrosis factor- α (фактор некроза опухоли- α); MPC-1 – Monocyte chemoattractant protein 1 – хемоаттрактантный белок моноцитов 1.

Рис. 4.6. Роль оксидативного стресса в развитии метаболического синдрома. Обновленная и измененная версия рисунка из [Furukawa S. et al., 2004].

В результате описанных патологических процессов в клетке происходит накопление кислых продуктов деградации (нарушение клеточного редокс-потенциала), что приводит к ключевому проявлению любого патологического окислительного стресса – сдвигу рН биологических жидкостей и цитоплазмы клеток в кислую сторону (закислению или ацидозу).

Итогом всех указанных и вовремя не диагностированных и не скорректированных гомеостатических нарушений, ассоциированных с патологическим окислительным стрессом, оказывается весь спектр мультиорганной патологии [Булаева Н.И. и др., 2013; Меньщикова Е.Б. и др., 2008]. Например, современная трактовка механизмов развития неалкогольного стеатогепатита рассматривается в рамках метаболического синдрома и оксидативного стресса [Фадеев Г. Д., 2003].

При анализе полученных нами данных следует учесть, что обследуемые ЛПА на ЧАЭС находятся под многолетним наблюдением в стационаре на клинических отделениях ВЦЭРМ, где проходят углубленное обследование и лечение, что оказывает существенное влияние на результаты исследования.

На этом фоне при обследовании участников ЛПА на ЧАЭС и группы контроля нами получены следующие данные.

Уровень общего холестерина был достоверно выше в группе контроля ($p = 0,026$), вероятно, это связано с отсутствием контроля за состоянием здоровья, приверженностью пациентов группы контроля к модификации образа жизни и соблюдению рекомендаций, своевременного назначения и коррекции гиполипидемической терапии.

Уровень гликозилированного гемоглобина в группе контроля был ниже, чем у участников ЛПА на ЧАЭС, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Полученные результаты связаны с наличием сахарного диабета в анамнезе, а также возможным отсутствием приверженности пациентов к лечению при оптимально подобранной сахароснижающей терапии, модификации образа жизни, несоблюдением диетических рекомендаций, несистемным приемом препаратов.

У участников ЛПА на ЧАЭС установлено увеличение уровня арахидоновой кислоты (компонент омега-6) (рис. 4.7).

При этом у обследуемых ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него обнаруживалось снижение уровня эйкозапентаеновой кислоты, что приводило к уменьшению омега-3-индекса ниже 4 % (прогноз до низкого риска развития ССЗ) (рис. 4.8). Отмечалось увеличение содержания в плазме крови витамина Е и 25-ОН- D_3 , а также снижение уровня витамина А и линолевой кислоты у обследуемых ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с группой контроля с метаболическим синдромом, а также увеличение уровня витамина Е и снижение концентрации витамина А у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него.

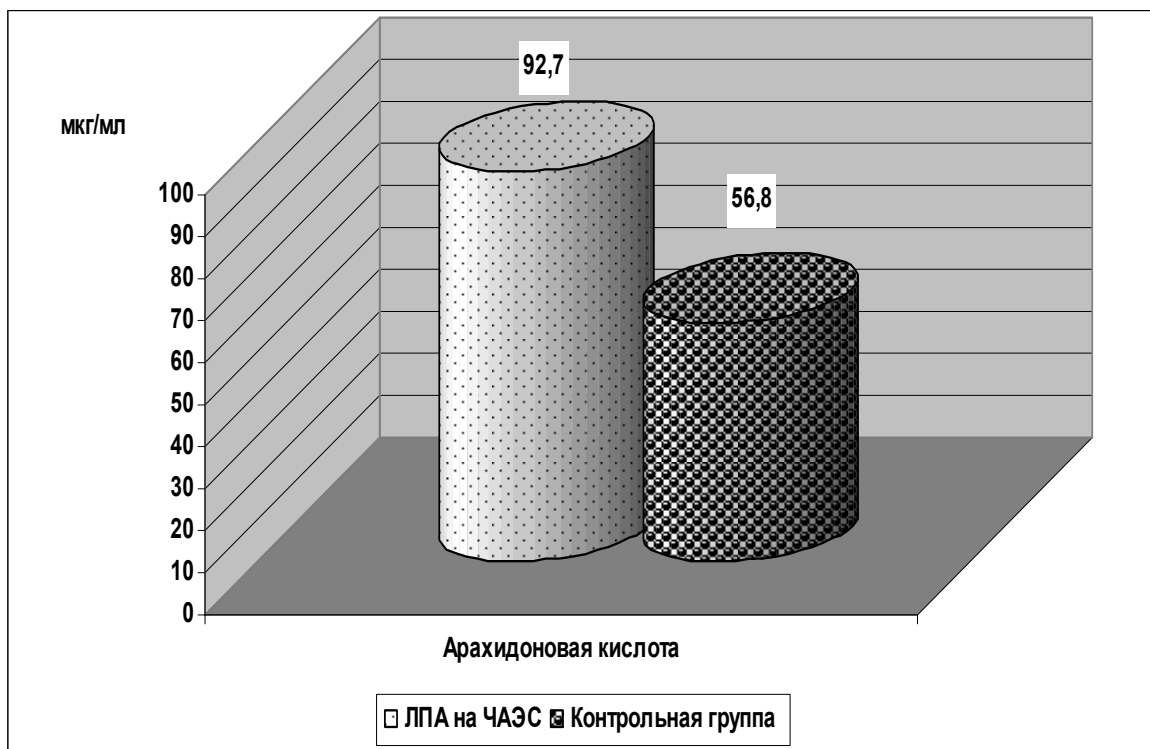


Рис. 4.7. Концентрация арахидоновой кислоты у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группы.

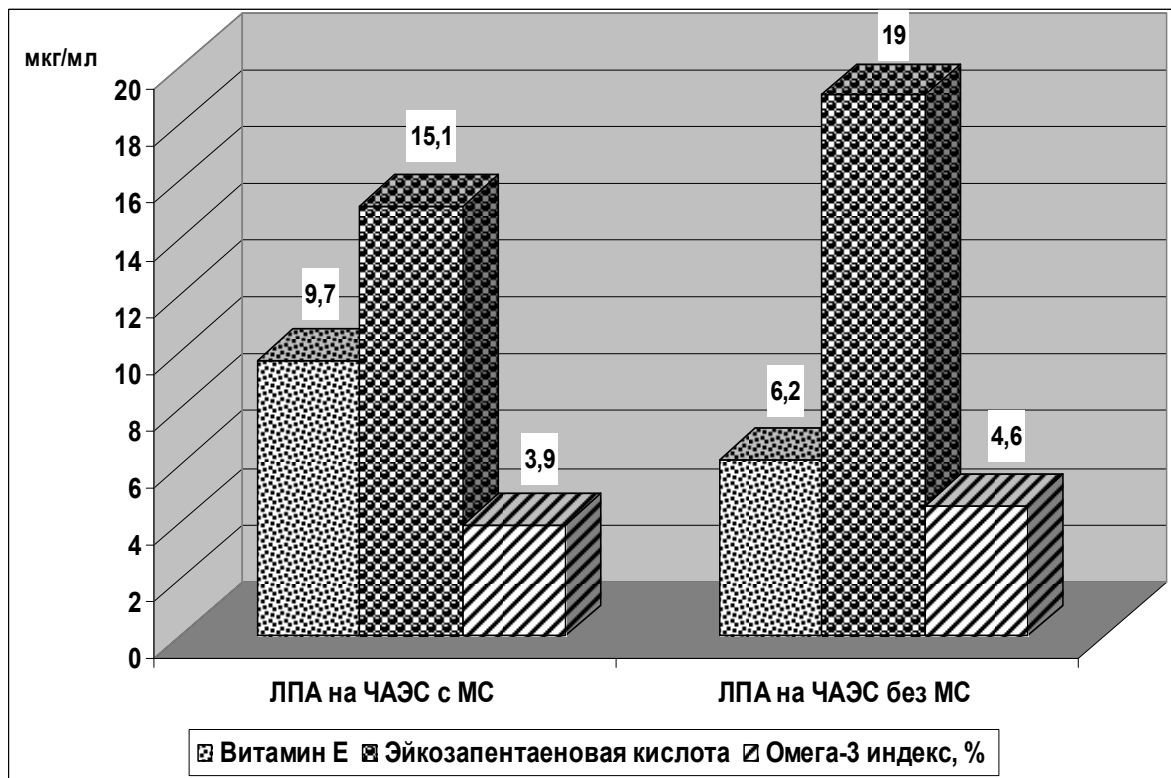


Рис. 4.8. Концентрации витамина Е, эйкозапентаеновой кислоты и уровня омега-3-индекса у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него.

Снижение уровня линолевой кислоты (омега-6) указывает либо на недостаточное поступление ее с пищей (растительные масла, животные жиры, мясо, молочные продукты), либо на ее замещение жирными кислотами омега-3 – при их избыточное поступление с пищей или назначение соответствующих препаратов, содержащих омега-3. Данные препараты входят в перечень средств лечения метаболического синдрома. Омега-3 частично замещают омега-6 в мембранах почти всех клеток органов и тканей, и соотношение омега-3/омега-6 в мембранах клеток и органов сдвигается в сторону увеличения омега-3. Изменения уровней полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и жирорастворимых витаминов привели к снижению концентрации МДА у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с группой контроля, а также по сравнению с группой контроля с метаболическим синдромом.

Выявленный характер изменения исследованных показателей, по нашему мнению, связан с приемом соответствующих препаратов, содержащих омега-3 и омега-6, жирорастворимые витамины Е и 25-ОН-D₃, входящих в курс терапевтического лечения данной категории.

Следует учитывать, что основными функциями полиненасыщенных жирных кислот являются участие в формировании фосфолипидов биологических мембран всех органов и тканей человека и синтез тканевых гормонов – эйкозаноидов: простаглицлинов, простаглицлинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК, противоположны. Образующиеся из омега-3 ПНЖК эйкозаноиды оказывают вазодилатирующее (простаглицлин 3), антиагрегационное (тромбоксан 3) и противовоспалительное (лейкотриен 5 серии) действие. Синтезируемые из омега-6 ПНЖК простаглицлин 2 вызывает вазоконстрикцию, тромбоксан 2 активизирует процессы агрегации тромбоцитов, а лейкотриен 4 потенцирует процессы воспаления [Драпкина О.М. и др., 2015].

По данным [Harris W.S., 1997], омега-3 ПНЖК нормализуют липидный спектр крови: снижают уровень триглицеридов на 25 – 30 %, общего холестерина – на 8 – 12 %, липопротеидов очень низкой плотности – на 11 – 18 %, липопротеидов низкой плотности – на 10 – 15 %; повышают уровень липопротеидов высокой плотности до 10 %. Эти эффекты, по мнению автора, обусловлены тем, что под воздействием омега-3 происходит снижение синтеза триглицеридов в печени, повышение скорости удаления липопротеидов очень низкой плотности печенью и периферическими тканями, увеличение экскреции продуктов катаболизма холестерина вместе с желчными кислотами.

Низкомолекулярные аминотиолы, такие как гомоцистеин, глутатион, цистеин и др., участвуют в разнообразных физиологических процессах (защита от активных форм кислорода и азота, ферментативное метилирование, внутриклеточная сигнализация, модуляция функций белков и проч.), которые активно вовлекаются в

патогенез широкого спектра заболеваний [Newton L.A. et al., 2010; Santilli F. et al., 2016]. Особое внимание уделяется гомоцистеину, обладающему высокой реакционной способностью по отношению к различным биологическим структурам, прежде всего, сосудистому эндотелию, тромбоцитам и другим форменным элементам крови, а также ферментам, рецепторам, структурным белкам и др. Многочисленные исследования выявляют тесную связь гипергомоцистеинемии с проявлениями сосудистой дисфункции при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, инсультах, тромбозах, что выводит гомоцистеин в ранг независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Баранова Е.И. и др., 2004; Жлоба А.А., 2009; Ansari R. et al., 2014; Han L. et al., 2015].

Гомоцистеин может окисляться, образуя АФК (H_2O_2 , $\bullet OH$), что в условиях его повышенной концентрации и неспособности антиоксидантных систем к детоксикации ведет к окислительному стрессу, повреждению органелл и апоптозу клетки [Domagała T.B. et al., 1996]. Также этот эффект гомоцистеина вызывает липидную пероксидацию, нарушение структуры и функций ЛПНП [Heinecke J.W. et al., 1987], мембран, что вносит вклад в развитие эндотелиальной дисфункции [Stamler J.S. et al., 1993]. В настоящее время исследование N-гомоцистеинирования белков является перспективной и малоизученной областью.

В нашем исследовании у ЛПА на ЧАЭС по сравнению с контрольной группой повышена концентрация прооксиданта гомоцистеина и антиоксидантов цистеина и цистеинилглицина в 3 раза (рис. 4.9).

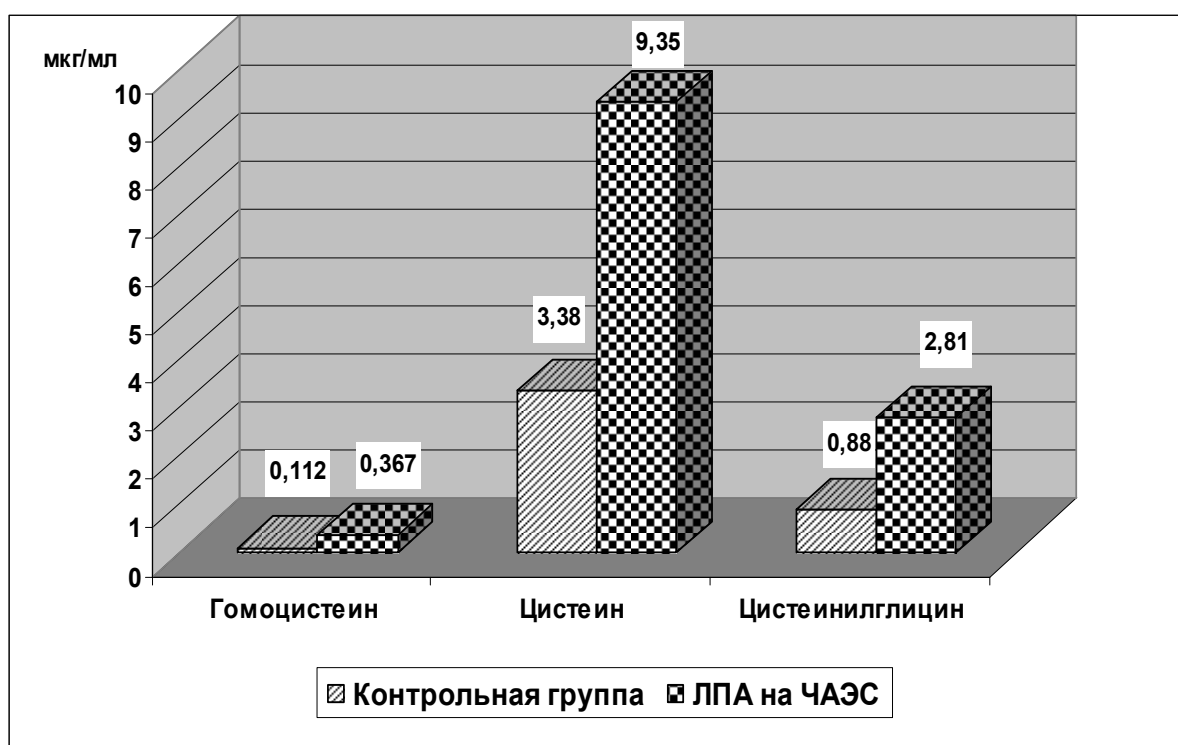


Рис. 4.9. Содержание аминотиолов в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС и лиц контрольной группы.

При этом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него увеличена концентрация цистеинилглицина почти в 3 раза, вследствие увеличения уровня восстановленного глутатиона на 71 % (активирует перевод цистеина в цистеинилглицин), что указывает на напряжение антиоксидантной системы организма (рис. 4.10).

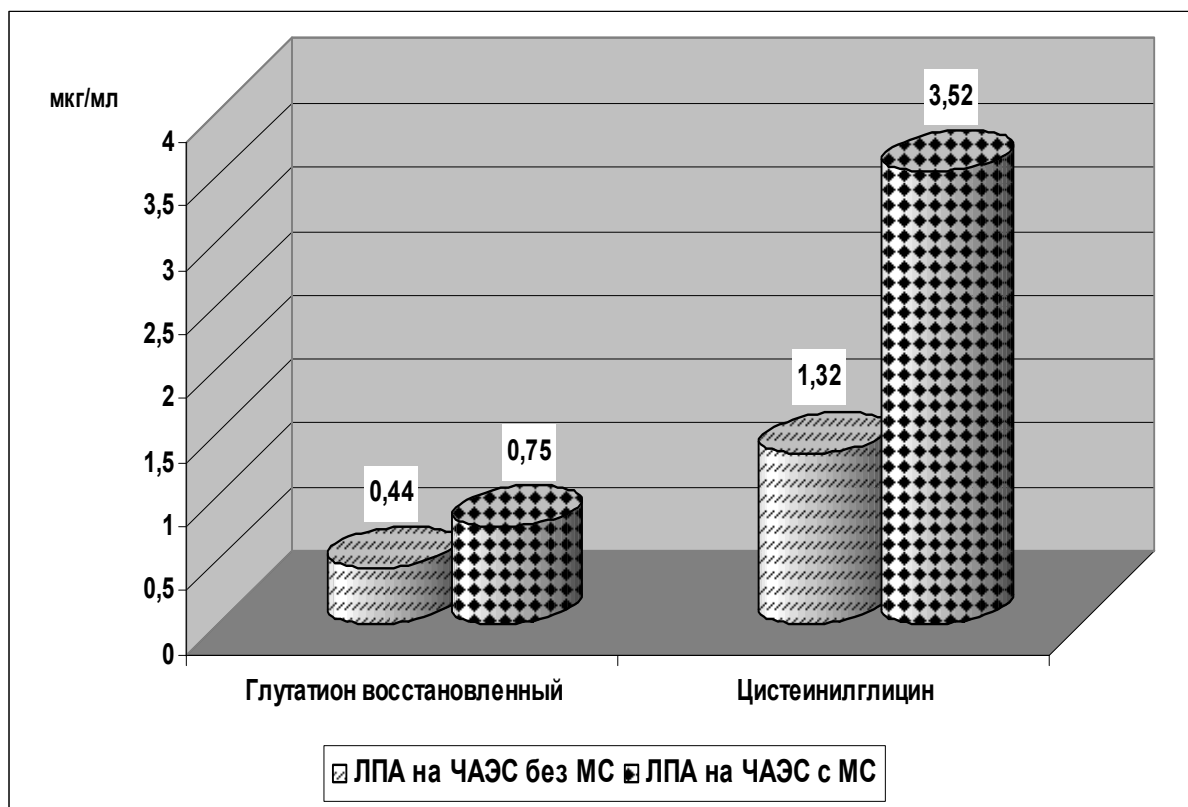


Рис. 4.10. Содержание аминокислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома и ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом.

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой с метаболическим синдромом отмечены увеличение концентрации гомоцистеина в 3 раза и тенденция к увеличению таких антиоксидантов, как цистеина и цистеинилглицина в 2 раза.

Полученные данные о концентрациях восстановленной фракции аминокислот (гомоцистеин, цистеин и цистеинилглицин) у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом указывают на развитие у них оксидативного стресса, а также на недостаточность или умеренный дефицит витаминов В₁₂ и В₆ [Selhub J. et al., 1993], или генетически обусловленной гипергомоцистеинемией.

В антиоксидантной защите принимают активное участие ряд химических биоэлементов. Так, цинк, как биоэлемент, обладает сильным антиоксидантным свойством за счет нескольких механизмов. Цинк защищает сульфгидрильные группы белков и ферментов от «атак» свободных радикалов и является одним из важных внутриклеточных медиаторов апоптоза благодаря цито- и иммунопротективным

свойствам: индукции Cu, Zn-зависимой супероксиддисмутазы, защите ДНК и многочисленных транскрипционных факторов от свободнорадикального повреждения, ингибции протеиназ. Механизм действия цинка заключается в его способности индуцировать синтез металлопротеинов, которые могут повышать клеточную выживаемость путем предотвращения апоптоза [Кудрин А.В. и др., 2007].

Не менее важную роль в антиоксидантной защите играет такой природный антиоксидант, как селен. Это объясняется тем, что роль ключевых ферментов в этой защите принадлежит системе селеносодержащих глутатионпероксидаз [Гмошинский И.В. и др., 2000; Оберлис Д. и др., 2008; Burk R.F., 2005].

В целом основной биологической ролью селена является его участие в синтезе и активировании ферментов – глутатионпероксидаз, активации естественного глутатиона, витаминов С и Е в процессе обеспечения антиоксидантной защиты организма от продуктов перекисного окисления липидов.

Анализ содержания в организме участников ЛПА на ЧАЭС жизненно важных биоэлементов позволил сделать вывод о том, что у данной группы обследованных отмечается разная степени выраженности дефицит ряда жизненно необходимых элементов в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома (рис.4.11).

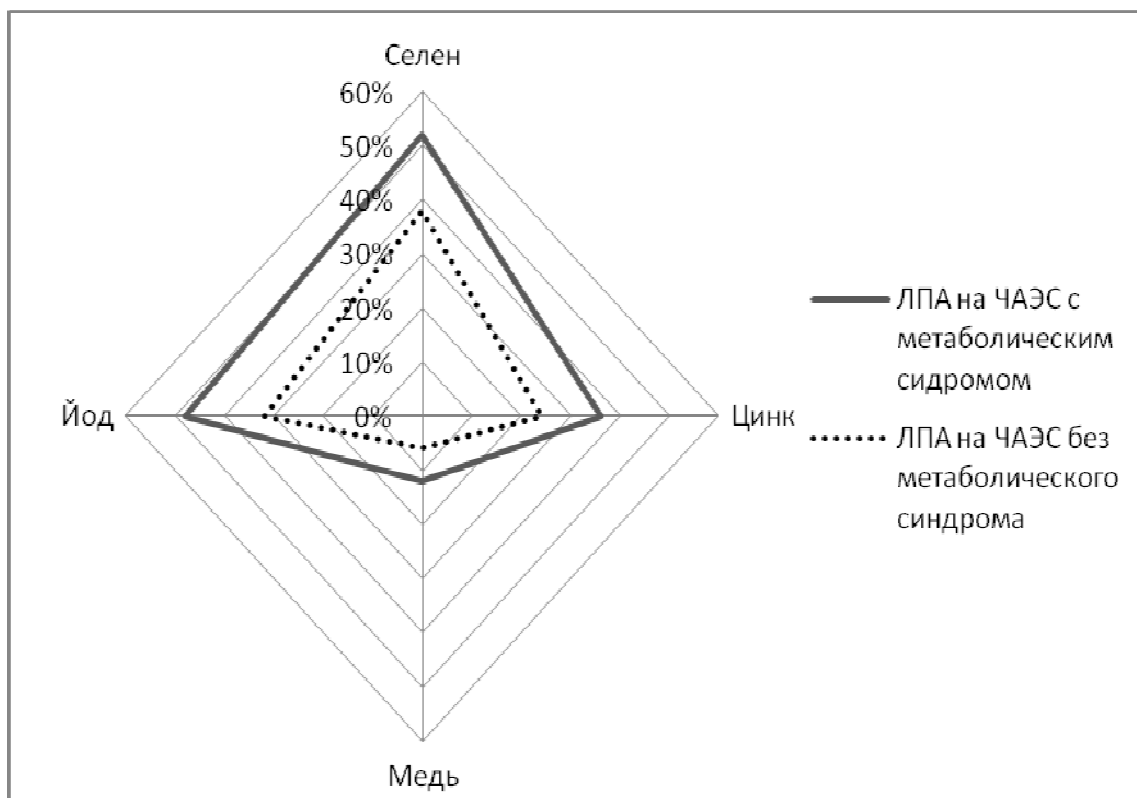


Рис. 4.11. Доля лиц с дефицитом жизненно важных химических элементов в обследованных группах ЛПА на ЧАЭС.

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом концентрация значимых для оксидантной защиты биоэлементов достоверно ниже, чем у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома. Это подтверждается повышенной долей лиц с дефицитом селена (45 % против 28 %) и цинка (37 % против 27 %).

Становится очевидным, что в рамках контроля за состоянием здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, который ежегодно проводится на базе ВЦЭРМ, лабораторные показатели могут свидетельствовать о компенсации установленных хронических заболеваний, снижении рисков сердечно-сосудистых катастроф и темпов прогрессирования атеросклероза лишь при условии абсолютной приверженности пациента к соблюдению рекомендаций врачей-специалистов.

Литература

Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // Артериальная гипертензия. 2004. Т.10, № 1. С. 12–15.

Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии // Креативная кардиология. 2013. № 1. С 14–22.

Галагудза М.М., Кухарчик Г.А., Шабров А.В. Роль оксидативного стресса в развитии метаболического синдрома / Метаболический синдром. Ред. А.В.Шабров. СПб.:СПбГПМУ, 2020. С. 140 – 149.

Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные заболевания: Реалии и перспективы // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015. Т. 11, № 3. С. 309 – 316.

Жлоба А.А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. № 1. Р. 49–60.

Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 544 с.

Кузьменко Д.И. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенеза резистентности к инсулину / Кузьменко Д.И., Удинцев С.Н., Климентьева Т.К., Серебров В.Ю. // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62 (1). С. 14–21.

Меньщикова Е.Б., Зенков Н.Н. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.

Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности / И.В.Гмошинский, В.К.Мазо, В.А.Тутельян, С.А.Хотимченко // Экология моря. – 2000. – Вып.54. – С.5–19.

Оберлис Д. Биологическая роль макро– и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. СПб.: Наука, 2008. 543 с.

Фадеев Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. 2003. № 3 (13). С. 9–17.

Ansari R., Mahta A., Mallack E. et al. Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review // J. Clin. Neurol. 2014. Vol. 10, N 4. P. 281 – 288.

Bhatraju N.K. Mitochondrial dysfunction linking obesity and asthma / Bhatraju N. K., Agrawal A. // Annals of the American Thoracic Society. 2017. Vol. 14, S.5. P. S368–S373.

Burk R.F. Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis / R.F.Burk // Annu.Rev.Nutr. 2005. Vol.25. P.215–235.

Cheng Z. Mitochondrial alteration in type 2 diabetes and obesity: an epigenetic link / Cheng Z., Almeida F. // Cell Cycle. 2014. Vol. 13 (6). P. 890–897.

Domagala T.B., Libura M., Gozdecka H., Krzanowski M., Szczeklik A. Familial hyperhomocysteinemia with early development of atherosclerosis. // Pol. Arch. Med. Wewn. 1996 Vol. 96(4) P. 354–358.

Furukawa S. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome / Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al. // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 114 (12). P. 1752–1761. doi:10.1172/JCI21625.

Han L., Wu Q., Wang C. et al. Homocysteine, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease in Hypertensive Patients: A Population-Based, Prospective Cohort Study // *Stroke*. 2015. Vol. 46, N 7. P. 1777 – 1786.

Harris W.S. ω -3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65, Suppl. 5. P. 1645S – 1654S.

Heinecke J.W., Rosen H., Suzuki L.A., Chait A. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262 (21). P. 10098–10103.

Henriksen E.J. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes / Henriksen E.J., Diamond-Stanic M.K., Marchionne E.M. // *Free Radic Biol Med.* 2011. Vol. 51 (5). P. 993–999.

Newton L.A.A., Sandhu K., Livingstone C. et al. Clinical diagnostics for homocysteine: a rogue amino acid? // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2010. Vol. 10, N 4. P. 489 – 500.

Santilli F., Davi G., Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective // *Vascul. Pharmacol.* 2016. Vol. 78. P. 1 – 9.

Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W., Rush D., Rosenberg I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. // *JAMA* 1993. Vol. 270. P. 2693 – 2698.

Stamler J.S., Osborne J.A., Jarak O., Rabbani L.E., Mullins M., Singel D., Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91(1). P. 308 – 318.

4.3. МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА, БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Для изучения патогенетических механизмов развития метаболического синдрома у пациентов многие исследователи обращают внимание на особенности их микробиома, особенно толстого кишечника, в котором обитают представители, примерно, 70 классов бактерий [Eckburg P.V. et al., 2005]. Это объясняется «универсальной» гомеостатической ролью весьма разнообразного микробного сообщества, которое обеспечивает в значительной степени структурные, метаболические, иммуномодулирующие и другие регуляторные функции макроорганизма. [Ткаченко Е.И. и др., 2006; Вахитов Т.Я. и др., 2014; О’Нара А.М. et al., 2006].

Такое взаимодействие макро- и микроорганизмов осуществляется благодаря метаболической интеграции целого ряда ключевых метаболитов микроорганизмов, что обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма человека. В качестве примера можно привести значение ряда короткоцепочечных жирных кислот в обеспечении энергетического и холестеринавого гомеостаза, иммуномодуляции регуляторных и сигнальных процессов за счет гистамина, адреналина и норадреналина, экспрессию генов цитохромов P450 в микросомах печени, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков. [Clarke G, et al., 2013; Forsythe P. et al., 2013].

Из этого следует, что нарушение метаболической активности микробиоты по самым различным причинам (нарушение структуры питания, прием антибиотиков, соматические и инфекционные заболевания и т.д.) приводит к самым разнообразным

нарушениям биохимического гомеостаза нормально функционирующего организма. [Ардатская М.Д. и др., 2015; Chen MX. et al., 2019].

В обобщенном виде Ситкин С.И. и соавторы [Ситкин С.И. и др., 2013] сформулировали концепцию метаболического дисбиоза, в основе которой лежат «...изменения метаболических путей микробиоты кишечника под влиянием различных факторов, как внешних – диетических, фармакологических (ксенобиотики, антибиотики и другие противомикробные средства), инфекционных, факторов окружающей среды, так и внутренних – факторов, связанных с микробиотой (условно патогенные виды/патобионты, нарушение кроссфидинга и конкуренция между микроорганизмами за источники питания и косубстраты, нарушение quorum sensing, нарушение формирования биопленок) и организмом человека (генетические, иммунологические, метаболические, нейровегетативные, моторные/кинетические и др.), приводящие к качественным и количественным изменениям метаболома микробиома и нарушению интеграции микробного метаболизма с метаболизмом человека».

Наш опыт изучения состава пристеночной микробиоты кишечника в возрастном аспекте показал, что даже в процессе естественного физиологического старения организма происходит выраженная количественная и качественная перестройка микробного сообщества [Шантырь И.И. и др., 2018]. Проведенное исследование масс-спектрометрии микробных маркеров в плазме крови у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми позволило установить снижения общего количества микробных маркеров на 40 %, в том числе полезной микрофлоры – на 46 %. Снизилась доля анаэробных микроорганизмов, локализованных, преимущественно, в толстом кишечнике, изменилось взаимоотношение между отдельными группами представителей микрофлоры. Выявленные изменения пристеночной микробиоты кишечника у лиц пожилого возраста не могут не сказаться на метаболической активности микробиома со всеми вытекающими последствиями. Это солидаризируется с результатами работы [Егшатын Л.В. и др., 2015].

Ранее [Родионов Г.Г. и др., 2017; Родионов Г.Г. и др., 2020], методом сплошной выборки отобраны 94 пациента с различной соматической патологией, проходивших стационарное обследование и лечение в клинике ВЦЭРМ. Возраст обследованных 55 – 65 лет. С целью выявления нарушений липидного обмена в сыворотки крови на биохимическом анализаторе «DxC 600» («Beckman-Coulter», США) определяли: общий холестерин, липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности и триглицериды. Оценку состояния пристеночной микробиоты кишечника определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975C» («Agilent Technologies», США).

Проведенное исследование пристеночной микробиоты кишечника методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров у пациентов с дислипидемией

свидетельствует о наличии у обследуемых определенных взаимосвязей между количественным составом микробиоты кишечника и показателями липидного обмена:

- наиболее значимая статистическая связь этих видов микроорганизмов установлена по отношению концентрации общего холестерина сыворотки крови;

- у пациентов с нарушенным обменом холестерина достоверно повышено содержание в кишечнике аэробных бактерий, что характерно для дисбиоза;

- у лиц с гиперхолестеринемией содержание в мукозном слое кишечника бактерий рода *Lactobacillus*, *Rhodococcus*, *Clostridium* статистически значимо больше на фоне снижения количества *Propionibacterium spp./C. Subterminale*;

- наиболее выраженные различия в структуре взаимосвязей исследованных микроорганизмов в кишечнике у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с нормальным и нарушенным обменом холестерина выявлены в отношении лактобактерий;

- у пациентов с дислипидемией в мукозном слое кишечника содержание микробных клеток видов *Lactobacillus* и *Rhodococcus* статистически достоверно больше;

- у пациентов с повышенным уровнем ЛПОНП в сыворотке крови наблюдалось увеличение количества микробных маркеров *Lactobacillus*, *Clostridium histoliticus* и *ramosum*, *Rhodococcus* на фоне снижения количества *Propionibacter./Cl.subterminale*.

В статье [Шантырь И.И. и др., 2019] представлены материалы исследования 50 пациентов с метаболическим синдромом, постоянно проживающих в Санкт-Петербурге. Возраст обследованных – 55–65 лет. В группу сравнения вошли 129 пациентов аналогичного возраста без признаков метаболического синдрома. Проведено определение количественного и качественного состава пристеночной микробиоты кишечника путем исследования микробных маркеров в образцах плазмы крови методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Выявленный характер изменения количественного и качественного состава микробиоты кишечника у лиц с метаболическим синдромом указывает на развитие у них изменений, соответствующих дисбиозу кишечника III степени, о чем свидетельствует увеличение общего количества микробных маркеров и условно-патогенной флоры на фоне значительного снижения содержания *Eubacterium* и *Bifidobacterium* при выраженных клинических проявлениях дисфункции кишечника.

В то же время, метаболический дисбиоз не обязательно может быть вызван изменением состава микробиоты. По утверждению А.Н. Суворова и соавт. [Суворов А.Н. и др., 2020], достаточно переключения метаболических путей, что, в свою очередь, отражается на промежуточных и конечных микробных метаболитах. Таким образом, анализируя лишь структуру микробиома (особенно локализованной в кишечнике и с учетом широкого ее диапазона входящего в понятия «нормы»), мы можем лишь ориентировочно судить о ее полезности или патогенности. В конечном итоге все определяется ее метаболической активностью, что нами учтено при

изучении возможных патогенетических механизмов развития метаболического синдрома у участников ликвидации аварии на ЧАЭС, акцент сделали именно на этом.

Дополнительным подтверждением правильности выбранного направления исследования послужила информация ряда авторов, которые установили четкую взаимосвязь между микробным метаболизмом и такими проявлениями и заболеваниями как ожирение, сахарный диабет, атеросклероз [Ардатская М.Д. и др., 2001; Петухов В.А., 2002; Ткаченко Е.И. и др., 2006; Лазебник Л.Б. и др., 2009; Бондаренко С.М. и др., 2013; Лазебник Л.Б. и др., 2014]. Это те изменения в организме человека, которые в совокупности составляют понятие «метаболический синдром».

В качестве биомаркеров метаболического дисбиоза, приводящего к данному синдрому, исследователи [Конев Ю.В. и др., 2015; Ситкин С.И. и др., 2015; Scott KP et al., 2014; Rastelli M. et al., 2018; Chen S. et al., 2019] предлагают в том числе:

- триметиламин-N-оксид (ТМАО) – продукт бактериального метаболизма холина и L-карнитина, обладающий проатерогенными свойствами;
- короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – продукты микробного происхождения, обладающие многочисленными биологически важными свойствами;
- повышенную продукцию желчных кислот, особенно вторичных;
- эндотоксин.

ТМАО образуется из триметиламина, который вырабатывается под действием кишечной микробиоты из пищевого холина и фосфатидилхолина (лецитина). Недавно ТМАО был предложен в качестве кандидата на проатерогенные молекулы из-за его отрицательных метаболических эффектов и вклада в образование пенистых клеток. Показано, что взаимодействие метаболизма желчных кислот и транспорта стерина лежит в основе пагубной роли ТМАО в развитии атеросклероза [Craciun S. et al., 2012; Velasquez MT et al., 2016; Qi J et al., 2017].

КЦЖК – обобщённое наименование ряда предельных одноосновных карбоновых кислот, имеющих относительно небольшое количество (не более 6) атомов углерода. Это – уксусная, пропионовая, масляная, валериановая и ряд других. Образование данных кислот осуществляется в толстой кишке путем анаэробного гидролиза полисахаридов с помощью микробиоты кишечника. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов.

КЦЖК оказывают непосредственное влияние на синтез холестерина. В научной литературе имеются сведения о том, что производное от уксусной кислоты – ацетат, попадая в печень, усиливает синтез холестерина, производное от пропионовой кислоты – пропионат, в свою очередь, угнетает синтез холестерина. Холестерин синтезируется из его предшественника, ацетил-КоА, по сложному метаболическому пути, в котором 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза является ферментом, ограничивающим скорость его образования.

Исследования *in vitro* показали, что пропионат снижает скорость синтеза холестерина за счет снижения ферментативной активности печеночной 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтазы и 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы. [Demigné C. et al., 1995; Fushimi T. et al., 2006].

Очевидно, что КЦЖК могут играть ключевую роль в профилактике и лечении метаболического синдрома.

Желчные кислоты (ЖК) представляют собой амфипатические молекулы со стероидным скелетом, которые синтезируются из холестерина исключительно в паренхиматозных клетках (гепатоцитах) печени [Гриневич В.Б. и др., 2017; Chiang J.Y., 2004].

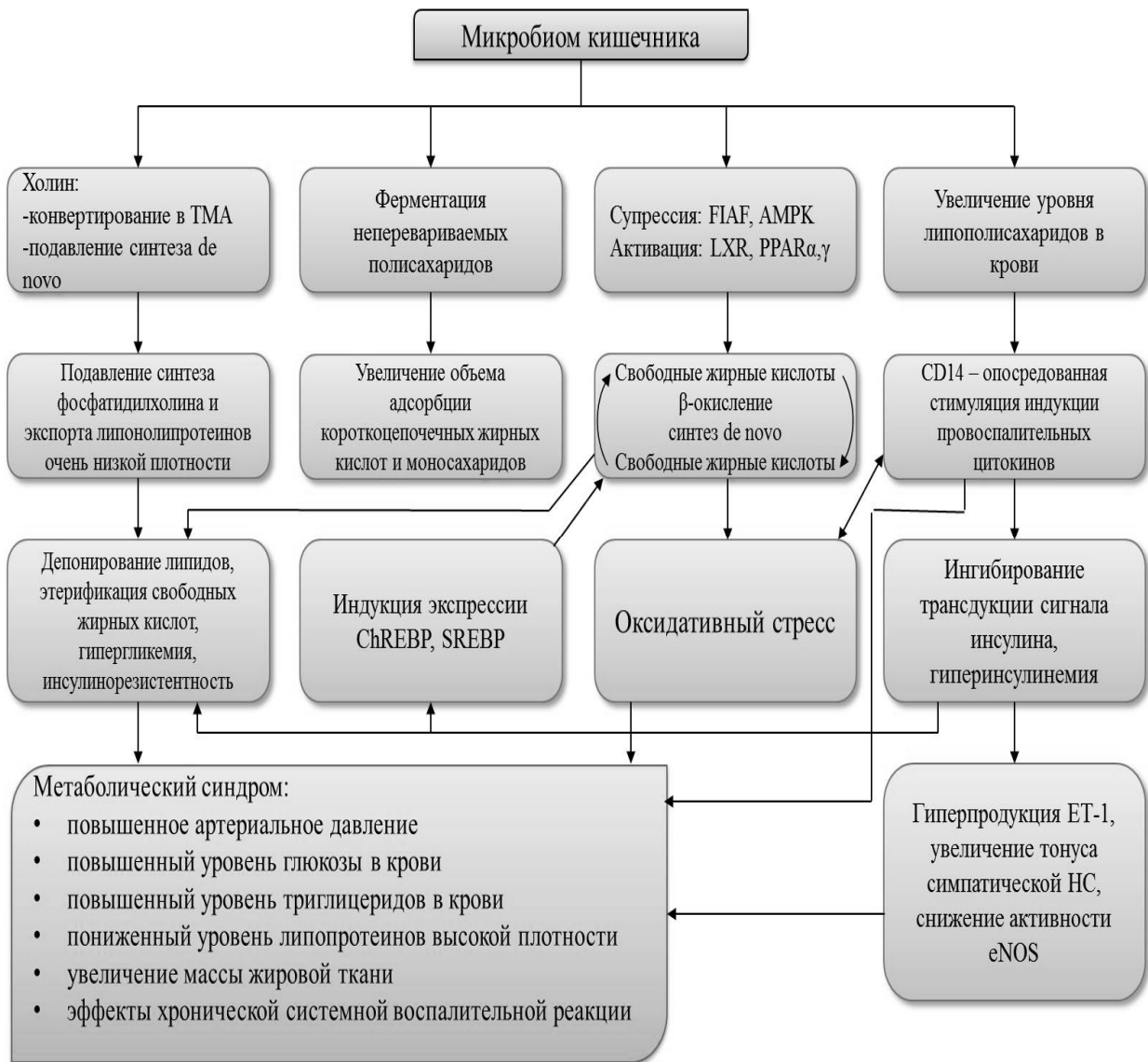
Установлена прямая связь между уровнем ЖК в сыворотке и индукцией синтеза глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [Patti M.E. et al., 2009]. Это согласуется с недавним исследованием, согласно которому снижение циркулирующих ЖК ухудшало контроль над глюкозой у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, в то время как увеличение объема пула ЖК улучшало гомеостаз глюкозы [Watanabe M. et al., 2011]. Уровни ЖК в сыворотке могут стать биомаркерами для диагностики заболеваний печени, диабета и ожирения.

Микробиота может модулировать метаболизм желчных кислот и их синтез *de novo* в печени через механизм обратной связи. В свою очередь, микробиота, модулируя желчные кислоты, являющиеся мощными сигнальными молекулами, может влиять на чувствительность к инсулину и процессы метаболизма жиров в печени, играющие значимую роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени [Quigley E.M. et al., 2015].

Что касается эндотоксинов, то ряд авторов [Петухов В.А., 2002; Kim M. et al., 1991] описали своеобразный порочный круг: нарушение микробиоты кишечника – накопление эндотоксинов – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – поддержание (или усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза.

Таким образом, ТМАО, короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты и эндотоксин ассоциируются с метаболическим синдромом, атерогенной дислипидемией и являются перспективными показателями для изучения отдельных патогенетических механизмов развития метаболического синдрома у участников ликвидации катастрофы на ЧАЭС.

Обобщая многолетние научные исследования, можно согласиться с выводами большинства авторов о существенной роли дисбиотических нарушений в формировании метаболического синдрома (рис.4.12) [Плужников Н. Н. и др., 2012].



ТМА – триметиламин; CD14 – рецептор липополисахарида; FIAF – fasting-induced adipose factor; СЖК – свободные жирные кислоты; AMPK – АМФ-активируемая киназа; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; PPAR α , γ – ядерные рецепторы; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ChREBP – carbohydr. resp. elem. bind. protein; ET-1 – эндотелин-1; SREBP – sterol resp. elem. bind. protein; НС – нервная система; LPS – липополисахарид; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота.

Рис. 4.12. Предполагаемый механизм формирования метаболического синдрома.

При исследовании материала обращает на себя внимание снижение в плазме крови ниже нижней границы референсного интервала у ЛПА на ЧАЭС уровня холевой кислоты в 4 раза, гликохолевой кислоты – в 3,3 раза, таурохолевой кислоты – в 2,6 раза, урсодезоксихолевой кислоты – в 2,3 раза и хенодесоксихолевой кислоты – в 1,6 раза (табл. 4.1).

При этом по сравнению с контрольной группой статистически значимым было снижение уровня в плазме крови холевой и урсодезоксихолевой кислот в 9 раз и 3,5 раза соответственно (рис. 4.13).

Таблица 4.1

Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группы

Показатель, ед. изм.	Референсный интервал	ЛПА на ЧАЭС	Контрольная группа	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
		Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	До 0,5	0,511 [0,308; 0,757]	0,487 [0,257; 0,772]	-
Триметиламин N-оксид, мкг/мл		0,69 [0,47;1,01]	0,50 [0,41;0,68]	-
Желчные кислоты, нг/мл				
Холевая	21,4 – 69,0	4,90 [1,00;37,40]	45,90 [25,20;154,40]	0,0091
Дезоксихолевая	79,4 – 193,5	83,20 [42,70;186,00]	123,20 [81,30;246,30]	-
Хенодезоксихолевая	61,6 – 191,5	39,60 [4,70;105,10]	84,10 [48,50;171,80]	-
Урсодезоксихолевая	16,1 – 59,6	7,00 [3,70;32,40]	25,00 [13,90;73,80]	0,0293
Гликохолевая	48,1 – 106,9	14,50 [6,90;69,40]	79,40 [36,20;120,70]	-
Таурохолевая	21,1 – 64,9	8,00 [3,10;32,60]	37,70 [13,20;98,50]	-
Литохолевая	8,5 – 17,8	19,90 [13,00;27,30]	20,90 [10,30;33,70]	-
Короткоцепочечные жирные кислоты				
Уксусная, мг/мл	0,154 - 0,174	0,115[0,053; 0,164]	0,150 [0,097; 0,180]	-
Пропионовая, мг/мл	0,009 - 0,017	0,024 [0,013; 0,036]	0,019 [0,009; 0,041]	-
Масляная, мг/мл	0,004 - 0,006	0,012 [0,006; 0,015]	0,009 [0,003; 0,015]	-
Валерьяновая, мкг/мл	0,020 - 0,041	0,013 [0,005; 0,020]	0,013 [0,006; 0,035]	-

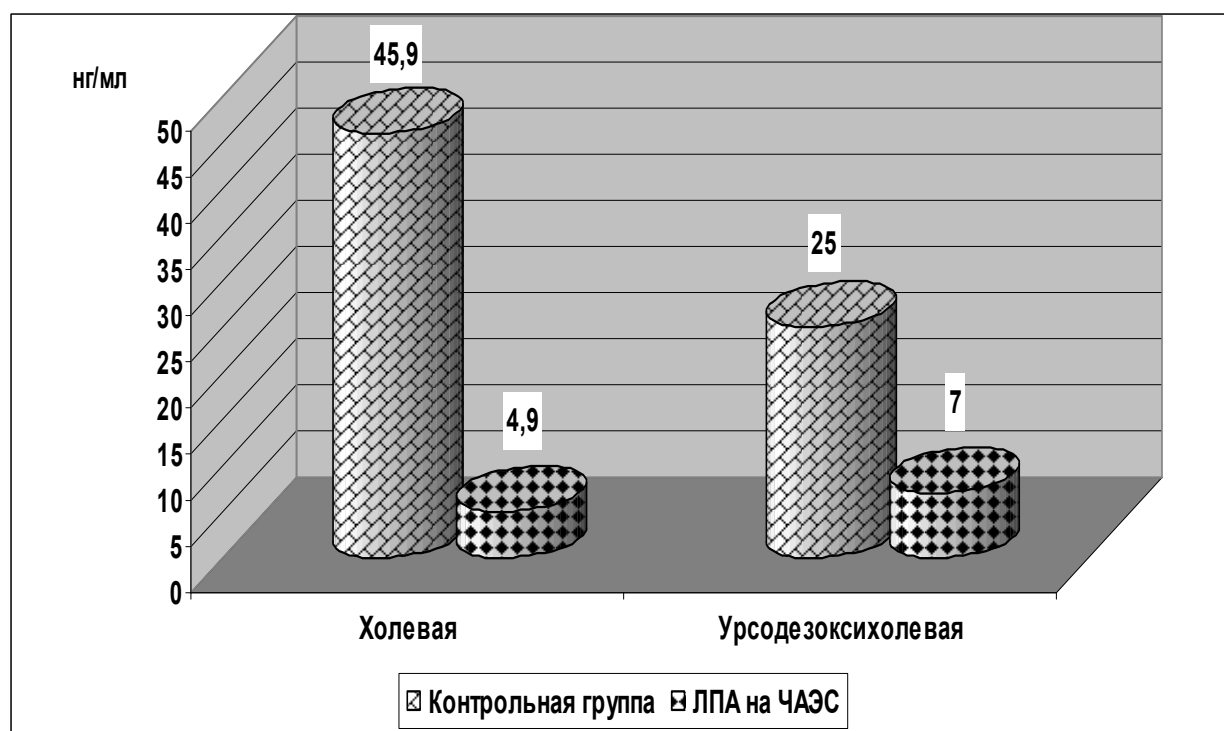


Рис. 4.13. Концентрации холевой и урсодезоксихолевой кислот у ЛПА на ЧАЭС и контрольной группы.

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом выявлялось снижение ниже нижней границы референсного интервала уровня уксусной и валерьяновой кислот в 1,5 раза, а также превышение выше референсного интервала уровня пропионовой и масляной кислот в 1,5 – 2 раза (табл. 4.2).

Уровень желчных кислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него был статистически незначимым. При этом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом отмечалось статистически незначимое, но выраженное снижение уровня холевой кислоты в 5 раз и урсодезоксихолевой кислоты – в 2,7 раза (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него

Показатель, ед. изм.	ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом	ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	0,684 [0,331; 0,883]	0,391 [0,201; 0,470]	0,0141
Триметиламин N-оксид, мкг/мл	0,77 [0,55; 1,06]	0,47 [0,44; 0,53]	0,0072
Желчные кислоты, нг/мл			
Холевая	4,50 [1,00; 35,10]	23,10 [1,30; 67,90]	-
Дезоксихолевая	85,40 [25,10; 187,70]	79,70 [64,20; 131,40]	-
Хенодезоксихолевая	40,25 [4,70; 105,10]	37,20 [20,10; 96,10]	-
Урсодезоксихолевая	6,30 [3,60; 32,40]	17,20 [4,80; 23,70]	-
Гликохолевая	13,95 [6,70; 55,50]	34,10 [12,20; 82,30]	-
Таурохолевая	6,95 [2,80; 36,20]	10,40 [8,00; 23,50]	-
Литохолевая	18,25 [13,00; 27,30]	24,00 [13,60; 26,40]	-
Короткоцепочечные жирные кислоты			
Уксусная, мг/мл	0,110 [0,062; 0,159]	0,172 [0,150; 0,205]	-
Пропионовая, мг/мл	0,035 [0,020; 0,048]	0,007 [0,003; 0,010]	0,0000
Масляная, мг/мл	0,013 [0,009; 0,018]	0,002 [0,001; 0,004]	0,0000
Валерьяновая, мкг/мл	0,009 [0,003; 0,013]	0,038 [0,023; 0,045]	0,0000

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом выявлялось статистически значимое увеличение уровня триметиламин N-оксида на 64 %, β-гидроксимиристиновой кислоты – на 75 % (рис. 4.14), пропионовой и масляной кислот – в 5–6 раз, а также снижение уровня валерьяновой кислоты в 4 раза (рис. 4.15).

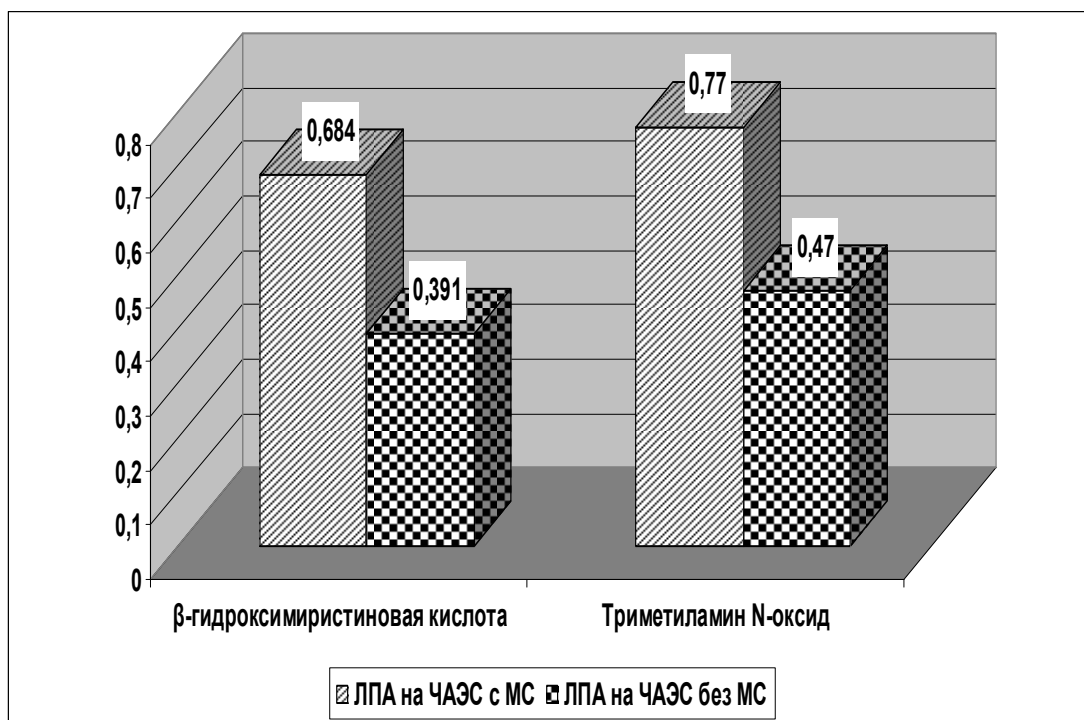


Рис. 4.14. Уровень триметиламин N-оксида (мкг/мл) и β-гидроксимиристиновой кислоты (нмоль/мл) у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него.

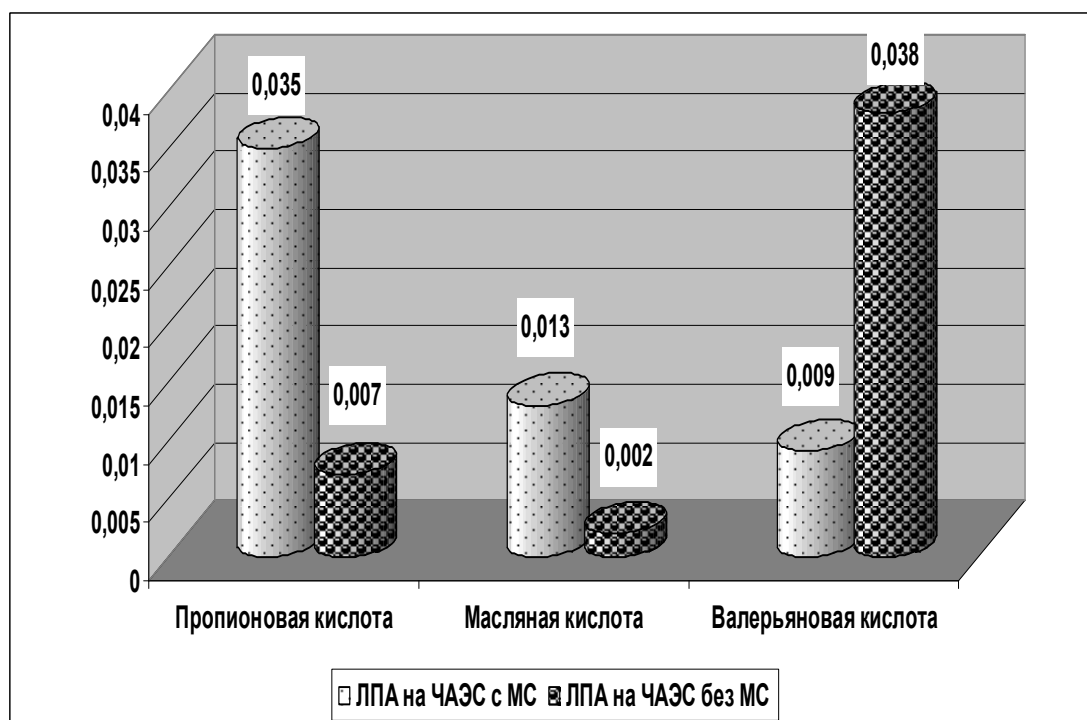


Рис. 4.15. Уровень короткоцепочечных жирных кислот (мг/мл) у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него.

При сравнении уровня желчных кислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и контрольной группы с метаболическим синдромом

выявлялось статистически значимое снижение холевой и урсодезоксихолевой кислот в 10 раз, а дезоксихолевой кислоты – в 1,5 раза (рис. 4.16). Необходимо обратить внимание и на тенденцию снижения уровня гликохолевой кислоты в 6,6 раза, таурохолевой кислоты – в 4 раза и хенодезоксихолевой кислоты – в 2 раза (табл. 4.3).

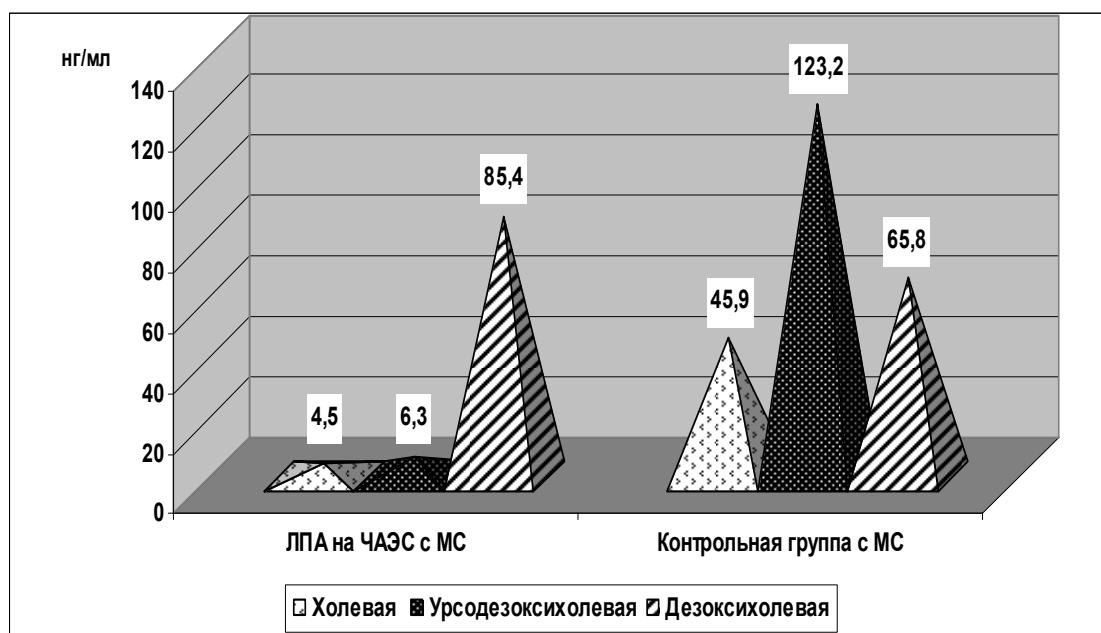


Рис. 4.16. Концентрации желчных кислот у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и у контрольной группы с метаболическим синдромом.

Таблица 4.3

Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с МС и контрольной группы с МС

Показатель, ед. изм.	ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом	Контрольная группа с метаболическим синдромом	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	0,570 [0,342; 0,776]	0,68 [0,331; 0,883]	-
Триметиламин N-оксид	0,77 [0,55; 1,06]	0,67 [0,49; 1,08]	-
Желчные кислоты, нг/мл			
Холевая	4,50 [1,00-35,10]	45,90 [25,20-68,90]	0,0130
Дезоксихолевая	85,40 [25,10-187,70]	123,20 [81,30-443,40]	0,0300
Хенодезоксихолевая	40,25 [4,70-105,10]	76,50 [48,50-171,80]	-
Урсодезоксихолевая	6,30 [3,60-32,40]	65,80 [17,60-96,20]	0,0070
Гликохолевая	13,95 [6,70-55,50]	91,20 [36,20-114,70]	-
Таурохолевая	6,95 [2,80-36,20]	28,90 [11,50-98,50]	-
Литохолевая	18,25 [13,00-27,30]	22,10 [15,10-33,70]	-
Короткоцепочечные жирные кислоты			
Уксусная, мг/мл	0,112 [0,052; 0,181]	0,110 [0,062; 0,159]	-
Пропионовая, мг/мл	0,027 [0,017; 0,038]	0,035 [0,020; 0,048]	-
Масляная, мг/мл	0,012 [0,008; 0,016]	0,013 [0,009; 0,018]	-
Валерьяновая, мкг/мл	0,011 [0,004; 0,017]	0,009 [0,003; 0,013]	-

При сравнении уровня желчных кислот в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома и контрольной группы без него выявлялось статистически значимое только снижение таурохолевой кислоты в 4,6 раза. Отмечалась и тенденция к снижению уровня холевой, дезоксихолевой, хенодезоксихолевой и гликохолевой кислот в 1,6 – 3 раза (табл. 4.4).

Таблица 4.4
Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома и контрольной группы без метаболического синдрома

Показатель, ед. изм.	ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома	Контрольная группа без метаболического синдрома	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	0,334 [0,188; 0,370]	0,391 [0,201; 0,470]	-
Триметиламин N-оксид, мкг/мл	0,47 [0,44; 0,53]	0,43 [0,39; 0,48]	-
Желчные кислоты, нг/мл			
Холевая	23,10 [1,30-67,90]	68,25 [22,00-171,20]	-
Дезоксихолевая	79,70 [64,20-131,40]	126,75 [46,70-159,40]	-
Хенодезоксихолевая	37,20 [20,10-96,10]	84,65 [42,10-187,70]	-
Урсодезоксихолевая	17,20 [4,80-23,70]	22,10 [8,20-44,10]	-
Гликохолевая	34,10 [12,20-82,30]	70,30 [16,70-174,00]	-
Таурохолевая	10,40 [8,00-23,50]	47,90 [25,80-116,80]	0,0414
Литохолевая	24,00 [13,60-26,40]	18,80 [6,00-35,40]	-
Короткоцепочечные жирные кислоты			
Уксусная, мг/мл	0,128 [0,099; 0,155]	0,171 [0,150; 0,205]	0,0272
Пропионовая, мг/мл	0,011 [0,008; 0,012]	0,007 [0,003; 0,010]	-
Масляная, мг/мл	0,003 [0,001; 0,005]	0,002 [0,001; 0,004]	-
Валерьяновая, мкг/мл	0,031 [0,024; 0,040]	0,038 [0,023; 0,045]	-

У ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома обнаруживалось и статистически значимое снижение уровня уксусной кислоты на 25 %.

У лиц контрольной группы с метаболическим синдромом по сравнению с группой лиц без метаболического синдрома выявлялось статистически значимое увеличение уровня триметиламин N-оксида на 56 %, β-гидроксимиристиновой кислоты – на 71 %, масляной кислоты – в 4 раза, цистеинилглицина – в 2,2 раза, а также снижение уровня валерьяновой кислоты в 3 раза (табл. 4.5).

Методом ПЦР-РВ с использованием тест-системы «Колонофлор» была произведена количественная оценка состояния микробиоты толстого кишечника у ЛПА на ЧАЭС. В качестве материала для исследования использовали фекальные образцы. Согласно полученным результатам, в фекальных образцах выявлены дисбиотические нарушения микробиоценоза толстого кишечника в разной степени выраженности. В 61,7 % случаях установлен анаэробный дисбаланс, играющий важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника неинфекционного характера (язвенный колит, болезнь Крона) и аутоиммунной патологии.

В 18,3 % образцов отмечалось снижение общего количества лактобактерий или бифидобактерий на фоне избыточного бактериального роста вследствие усиленного размножения энтеропатогенных форм *E.coli* и/или одного, или нескольких представителей патогенных микроорганизмов. Данное состояние может наблюдаться при ферментативной недостаточности, нарушении двигательной активности кишечника, иммунодефицитных состояниях и действии препаратов, влияющих на состав микрофлоры кишечника (антибиотики, стероиды, цитостатики).

Таблица 4.5

Содержание желчных кислот и метаболитов микробиоты кишечника в плазме крови у контрольной группы с и без метаболического синдрома

Показатель, ед. изм.	Контрольная группа с метаболическим синдромом	Контрольная группа без метаболического синдрома	Значимость критерия Фишера, <i>p</i>
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
β-гидроксимиристиновая кислота, нмоль/л	0,570 [0,342; 0,776]	0,334 [0,188; 0,370]	0,0064
Триметиламин N-оксид, мкг/мл	0,67 [0,49;1,08]	0,43 [0,39;0,48]	0,0082
Желчные кислоты, нг/мл			
Холевая	45,90 [25,20;68,90]	68,25 [22,00;171,20]	-
Дезоксихолевая	123,20 [81,30;443,40]	126,75 [46,70;159,40]	-
Хенодезоксихолевая	76,50 [48,50;171,80]	84,65 [42,10;187,70]	-
Урсodeзоксихолевая	65,80 [17,60;96,20]	22,10 [8,20;44,10]	-
Гликохолевая	91,20 [36,20;114,70]	70,30 [16,70;174,00]	-
Таурохолевая	28,90 [11,50;98,50]	47,90 [25,80;116,80]	-
Литохолевая	22,10 [15,10;33,70]	18,80 [6,00;35,40]	-
Короткоцепочечные жирные кислоты			
Уксусная, мг/мл	0,112 [0,052; 0,181]	0,128 [0,099; 0,155]	-
Пропионовая, мг/мл	0,027 [0,017; 0,037]	0,011 [0,008; 0,012]	-
Масляная, мг/мл	0,012 [0,008; 0,016]	0,003 [0,001; 0,005]	0,0000
Валерьяновая, мкг/мл	0,011 [0,004;0,017]	0,031 [0,024; 0,040]	0,0000

В диагностически значимых количествах (более 10⁴) были обнаружены (20 %) грибы рода *Candida* и условно-патогенные бактерии (*Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*). Микроорганизмы рода *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.*, которые нередко выступают в качестве этиологического фактора гастрита и энтерита, обнаружены в 61,7 % фекальных образцов.

Бактериологическим методом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом в 66,7 % случаев были обнаружены нарушения микрофлоры кишечника. Наблюдалось снижение облигатной аэробной микрофлоры в сочетании с условно-патогенными энтеробактериями, были обнаружены кишечные палочки с гемолитическими свойствами, ассоциации условно-патогенных энтеробактерий, а у ряда пациентов на фоне нормальной микрофлоры обнаруживалось высокое содержание условно-патогенных бактерий.

У обследуемых ЛПА на ЧАЭС выявлялось снижение в плазме крови ниже нижней границы референсного интервала уровня желчных кислот (холевой,

гликохолевой, таурохолевой, урсодезоксихолевой, хенодесоксихолевой), а также по сравнению с контрольной группой – снижение холевой и урсодезоксихолевой кислот. При этом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой с метаболическим синдромом отмечалось снижение уровня холевой, урсодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот, а у ЛПА на ЧАЭС без метаболического синдрома по сравнению с контрольной группой без него обнаруживалось и снижение уровня таурохолевой кислоты.

Выявленное нами снижение уровня желчных кислот указывает на нарушение их синтеза в печени, а также бактериального метаболизма желчных кислот, о чем свидетельствует снижение уровня дезоксихолевой кислоты.

Взаимодействие макро- и микроорганизмов осуществляется благодаря метаболической интеграции целого ряда ключевых метаболитов микроорганизмов, что обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма человека. В качестве примера можно привести значение ряда короткоцепочечных жирных кислот в обеспечении энергетического и холестерина гомеостаза, иммуномодуляции регуляторных и сигнальных процессов за счет гистамина, адреналина и норадреналина, экспрессию генов цитохромов P450 в микросомах печени, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков [Clarke G. et al., 2013; Forsythe P. et al., 2013].

Важнейшие клинические варианты метаболического дисбиоза связаны с нарушением микробного синтеза короткоцепочечных жирных кислот, являющихся лигандами рецепторов жирных кислот (GPR41, GPR43 и GPR109A) и играющих ключевую роль в энергоснабжении эпителия кишечника, способствующих поддержанию барьерной функции кишечника (бутират), служащих субстратами для липогенеза (ацетат) и глюконеогенеза, в том числе кишечного (пропионат, бутират), а также обладающих противоопухолевым свойством (бутират, пропионат). Метаболический дисбиоз, связанный с нарушением уровня короткоцепочечных жирных кислот и вторичных желчных кислот (прежде всего, дезоксихолевой), может иметь патогенетическое значение в развитии хронического воспаления в кишечнике (воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак). Нарушения бактериального метаболизма холина и L-карнитина, сопровождающиеся гиперпродукцией триметиламина–прекурсора атерогенного ТМАО, можно охарактеризовать как метаболический дисбиоз, связанный с атерогенезом и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [Бабенко А.Ю. и др., 2020].

Выявленное нами у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него увеличение уровня ТМАО и β -гидроксимиристиновой кислоты в 1,7 раза, пропионовой и масляной кислот – почти в 6 раз, а также снижение уровня валерьяновой кислоты в 4 раза подтверждает вышесказанное.

Таким образом, у всех пациентов с метаболическим синдромом были обнаружены нарушения микрофлоры кишечника, которые можно охарактеризовать как дисбактериоз II – III степени. Диагностическая значимость выявленных изменений микробного состава кишечника, свидетельствующих о нарушении метаболического равновесия, способствует более глубокому пониманию взаимодействия между микробиомом кишечника и организмом пациента и имеет фундаментальное значение для профилактики и улучшения терапии многих заболеваний, включая метаболический синдром и другие проявления сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5 (117). С. 13–50.

Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. 2001. Том 73, № 2. С. 67–72.

Бондаренко С.М. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот /Бондаренко С.М., Рыбальченко О.В., Ерофеев Н.П. // Лечение и профилактика. 2013. № 3. С. 65 – 73.

Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Концепция суперорганизма в биологии и медицине // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 7 (107). С. 72–85.

Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот // РМЖ «Медицинское обозрение». 2017. № 2. С. 87–91.

Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Кафарская Л.И., Шкопоров А.Н., Тяхт А.В. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни // Ожирение и метаболизм. 2015. Том 12, № 2. С. 3–9.

Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Колобова Е.А., Светкина Е.В. Особенности пристеночной микробиоты кишечника пожилого мужского населения Санкт-Петербурга / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Вып. 153. № 5. С. 66–72.

Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Роль эндотоксина кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза // Терапия. – 2015. – № 2 (2). – С. 19–27.

Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. М.:Анахарсис, 2009. 183 с.

Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 5 (105). С.33–39.

Метаболический синдром / А.Ю. Бабенко, Е.В. Балукова, Н.В. Барышникова и др.; ред. А.В. Шабров. СПб.: СПбГПМУ, 2020. 496 с.: ил.

Микроэкология: фундаментальные и прикладные проблемы: Монография / Под ред. Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса, О.Г. Хурцилавы. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. 304 с.

Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // Русский медицинский журнал 2002. Т. 10, № 4. С. 158–163.

Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме и их коррекция пробиотиком Хилак-форте.//Российский медицинский журнал. 2002. № 4. С. 77–89.

Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Дударенко С.В., Светкина Е.В., Ушал И.Э., Сарьян Э.С. Состояние микробиоты кишечника и уровень холестерина у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / Мед. - биол. и соц. – психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2020. №. 1. С. 70–76.

Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В., Сарьян Э.С. Результаты исследования пристеночной микробиоты кишечника пациентов при дислипидемии / Дневник Казанской медицинской школы № IV (XVIII). 2017. С. 64–70.

Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 12 (124). С. 6–29.

Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н. Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 12. С. 44–57.

Суворов А.Н., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б. Микробиом кишечника, бактериальный метаболизм и метаболические расстройства / Метаболический синдром/под ред. А.В.Шаброва. СПб.: СПбГПМУ, 2020 С. 67 – 105.

Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: 2006. 590 с.

Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Фоминых Ю.А., Бацков С.С., Ушал И.Э., Колобова Е.А., Светкина Е.В., Санников М.В. Состояние микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом. Экология человека. 2019. № 6. С. 23-29.

Chen MX, Wang SY, Kuo CH, Tsai IL. Metabolome analysis for investigating host-gut microbiotter actions. // J Formos Med Assoc. 2019 Mar;118 Suppl 1:S10–S22. doi: 10.1016/j.jfma.2018.09.007.

Chen S, Henderson A, Petriello M, Romano KA, Gearing M, Miao J, Schell M, Sandoval-Espinola WJ, Tao J, Sha B, Graham M, Crooke R, Kleinridders A, Balskus EP, Rey FE, Morris A, Biddinger SB. Trimethylamine N-Oxide Binds and Activates PERK to Promote Metabolic Dysfunction. // Cell Metab. 2019 Sep 17. pii: S1550-4131(19)30495-4.

Chiang J.Y. Regulation of bile acid synthesis: Pathways, nuclear receptors, and mechanisms // J. Hepatol. 2004. Vol. 40, N 3. P. 539–551.

Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. // Mol Psychiatry. 2013 Jun;18(6):666–673.

Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. // Mol Psychiatry. 2013 Jun; 18(6):666–673.

Craciun S., Balskus E.P. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glyceryl radical enzyme. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012;109:21307–21312.

Demigné C., Morand C.A., Levrat M., Besson C., Moundras C., Rémésy C. 1995. Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. // Br. J. Nutr. 74: 209–219.

Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. « Diversity of the human intestinal microbial flora» 2005, Vol. 308, P. 1635 – 1638.

Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. // Cell Mol Life Sci. 2013 Jan;70(1):55–69.

Fushimi T., Suruga K., Oshima Y., Fukiharuru M., Tsukamoto Y., Goda T. 2006. Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triacylglycerols in rats fed a cholesterol-rich diet. // Br. J. Nutr. 95: 916–924.

Kim M., Onda M., Yoshimura S. et al. The experimental study of hepatocytotoxicity in endotoxemia.//J. Germfree life gnotobiol. 1991.Vol. 21. N 2. P. 37 – 42.

O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. // EMBO Rep. 2006 Jul;7(7):688–693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731.

Patti M.E., Houten S.M., Bianco A.C. [et al.]. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: Potential contribution to improved glucose and lipid metabolism // Obesity. 2009. Vol. 17, N 9. P. 1671–1677.

Qi J, You T, Li J, Pan T, Xiang L, Han Y, Zhu L. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. //J Cell Mol Med 22: 185–194, 2017. doi:10.1111/jcmm.13307.

Quigley E.M., Monsour H.P., 2015 Quigley EM, Monsour HP. The Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // Semin Liver Dis. 2015 Aug;35(3): 262–269. doi: 10.1055/s-0035-1562946.

Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders. // Obesity (Silver Spring). 2018 May;26(5):792–800.

Scott KP, Martin JC, Duncan SH, Flint HJ. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. // *FEMS Microbiol Ecol.* 2014 Jan; 87(1):30–40.

Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-oxide: the good, the bad and the unknown. *Toxins (Basel)* 8: E326, 2016. doi:10.3390/toxins8110326.

Watanabe M., Horai Y., Houten S.M. [et al.]. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, N 30. P. 26913–26920.

4.4. МАРКЕРЫ ДЕСИНХРОНОЗА И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Метаболический синдром является интегральным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает его важное клиническое значение. При наличии этого патологического состояния риск развития ишемической болезни сердца увеличивается в 3 – 4 раза, а риск смерти от нее – в 2,5–3 раза, риск смерти от какой-либо причины (общая смертность) – в 2 раза, риск развития сахарного диабета 2-го типа увеличивается в 3 – 6 раз по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [Flegal К.М., 2012; Martin В. J., 2013]. Этот факт нашел отражение в рекомендациях ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, где метаболический синдром внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с сахарным диабетом [Диагностика и лечение....., 2009].

Полученные во ВЦЭРМ данные свидетельствуют о высокой (75 %) распространенности метаболического синдрома среди ликвидаторов с БСК. Более половины (55,6 %) ликвидаторов с метаболическим синдромом имеют клинически выраженное ожирение. Практически у всех этих пациентов встречается артериальная гипертензия (95 %) [Хирманов В.Н. и др., 2011]. Учитывая высокую распространенность МС среди ЛПА на ЧАЭС и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, актуальными становятся исследования по выявлению новых молекулярных механизмов развития МС. Детальное изучение патогенеза и причин пандемии МС, разработка ранних критериев диагностики, методов профилактики и лечения является важнейшей медико-социальной задачей.

Прогрессивный рост распространённости МС связывают с нерациональным образом жизни, снижением физической активности, неправильным и избыточным питанием, употреблением высококалорийной пищи с низким содержанием клетчатки. Однако все больше данных свидетельствуют о значительной роли дефицита сна и десинхроноза в развитии МС. Десинхроноз – это патологическое состояние организма, возникающее под действием экстремального фактора и характеризующееся десинхронизацией биоритмов.

Основными причинами рассогласования между ритмическими процессами внутри организма и средовыми, задающими ритм факторами являются смена часовых

поясов, сменная работа, глобальная освещенность в вечернее и ночное время, любые стрессовые ситуации. Дефицит сна и синтеза мелатонина в ночное время может вносить существенный вклад в рассогласование биоритмов, так как вырабатываемый в темноте мелатонин выполняет функцию химического переносчика информации из циркадианного водителя ритма через мелатониновые рецепторы MT1 и MT2. Наличие MT1- и MT2-рецепторов в супрахиазматическом ядре, сосудах, адипоцитах, надпочечниках и поджелудочной железе определяет функции мелатонина в регуляции цикла «сон – бодрствование» и синхронизации наступления сна с изменением метаболических процессов. Поэтому столь важным является не только уменьшение количества потребляемых калорий, но и время приема пищи. Доказательством влияния десинхроноза на развитие МС является более высокая распространенность МС и сахарного диабета у лиц со сменным характером труда, а также данные о снижении ночной секреции мелатонина у лиц с МС и СД.

Неуклонный рост распространенности МС определяет важность разработки глобальных государственных программ, направленных на изменение образа жизни. Наряду с пропагандой увеличения физических нагрузок и изменения характера употребляемой пищи, не менее важными являются меры по регуляции цикла «сон – бодрствование» и определение значимости достаточного сна, начиная с детского возраста. Коррекция уже возникших изменений должна основываться на ранней диагностике десинхроноза, основанной на использовании биологических маркеров, разработка которых является приоритетной задачей.

Наряду с традиционной оценкой выраженности атерогенной дислипидемии и инсулинорезистентности, перспективными могут считаться лабораторные маркеры, позволяющие оценить функцию адипоцитов, гормональный статус и показатели десинхроноза.

На протяжении многих лет во ВЦЭРМ проводится оценка метаболического статуса и маркеров десинхроноза у ЛПА на ЧАЭС с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Результаты этих исследований нашли отражение в создании клинико-лабораторного алгоритма диагностики метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС [Алексанин С.С. и др., 2020].

Оценка метаболического дисбаланса проводилась на основании определения холестерина, триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, активности АЛТ, АСТ, ГГТП и концентрации СРБ, адипокинов, гормонов, секреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT)

В сыворотке крови определяли также концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата, кортизола, тестостерона общего, эстрадиола, инсулина, С-пептида, трийодтиронина, тироксина общего, тироксина свободного, тиреотропного гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, 25-ОН-витамина D с целью оценки

функционального состояния щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы.

Для оценки выраженности выявленных метаболических нарушений, лежащих в основе развития МС, рассчитывали различные индексы и коэффициенты.

Индекс свободных андрогенов (ИСА) рассчитывали по формуле: отношение концентрации общего тестостерона к ГСПГ, выраженное в процентах.

Данные об уровне инсулина и глюкозы использовали для расчета индекса НОМА, характеризующего состояние инсулинорезистентности.

Развитие лептинорезистентности определяли по соотношению уровней лептина и адипонектина. Для подтверждения состояния десинхроноза определяли отношение содержания вечернего кортизола к его утреннему уровню, а также долю вечерней и ночной экскреции 6-СОМТ к его суточной экскреции.

Формирование группы ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом проводилось на основании Международных рекомендаций 2009 г. [Alberti K.G. et al., 2009], в соответствии с которыми диагноз МС устанавливается при наличии любых трех из перечисленных признаков:

- абдоминальное ожирение: окружность талии (ОТ), ОТ > 94 см у мужчин; > 80 у женщин;
- уровень триглицеридов > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
- снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин или медикаментозная терапия дислипидемии;
- повышенный уровень артериального давления: > 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе;
- повышенный уровень гликемии натощак: > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) и > 7,8 ммоль/л через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста или прием сахароснижающей терапии.

У ЛПА на ЧАЭС с МС выявляются выраженные признаки дислипидемии с повышением уровня триглицеридов и холестерина и снижением холестерина ЛПВП, так как именно эти признаки лежат в основе лабораторной диагностики МС.

Повышенные уровни глюкозы и инсулина отражают формирование инсулинорезистентности, которое находит подтверждение почти в 3-кратном увеличении индекса НОМА основного индикатора инсулинорезистентности (табл. 4.6).

По современным представлениям важную роль в патогенезе МС, наряду с инсулинорезистентностью, играют метаболиты жировой ткани и развитие лептинорезистентности. Наиболее изученными адипокинами являются лептин и адипонектин.

Лептин – ключевой медиатор между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой. Лептин участвует в процессах регуляции массы тела, его уровень повышается с увеличением тучности как у мужчин, так и у женщин.

Биохимические маркеры метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией
Me [Q 25; Q 75]

Таблица 4.6

Показатель	Метаболический синдром (МС)		P
	нет	есть	
Глюкоза, 3,5 – 5,8 ммоль/л	5,2 [4,8; 5,4]	6,2 [5,4; 7,0]	0,005
Холестерин общий, 3,3 – 5,7 ммоль/л	5,6 [5,2; 6,2]	4,9 [4,1; 5,6]	0,001
hsCRP, мг/л (< 2,5)	3,0 [1,0; 6,3]	2,0 [1,0; 4,6]	0,722
Мочевая кислота, 140 – 420 мкмоль/л	360 [300; 410]	380 [320; 420]	0,533
Гомоцистеин, 5,0 – 12,0 мкмоль/л	12,7 [10,6; 15,0]	14,0 [11,9; 17,0]	0,738
Лептин, нг/мл (2,0 – 5,6)	4,9 [2,9; 8,7]	9,9 [5,1; 21,0]	0,006
Адипонектин, мкг/мл (5,6 – 13,4)	13,5 [6,3; 16,6]	8,9 [5,9; 12,0]	0,047
Адипонектин/лептин	2,7 [1,2; 4,7]	1,22 [0,56; 2,86]	0,020
Грелин, пг/мл	232 [105; 546]	182 [86; 290]	0,062
РАI-1, нг/мл (7 – 43)	12,5 [6,9; 50,9]	14,6 [10,7; 42,1]	0,833
Инсулин, 6,0 – 29,0 мМЕ/л	5,4 [3,1; 8,2]	12,3 [6,3; 21,1]	0,000
ТТГ, 0,4 – 4,0 мМЕ/л	1,42 [0,95; 1,86]	1,59 [1,12; 2,27]	0,202
Тестостерон, 7 – 28 нмоль/л	12,4 [9,6; 15,5]	8,7 [6,8; 10,9]	0,004
Эстрадиол, < 205 пмоль/л	159 [119; 242]	192 [133; 233]	0,377
ДГАЭС, 2,2 – 15 мкмоль/л	1,7 [1,3; 3,6]	2,2 [1,6; 2,8]	0,536
ДГАЭС/кортизол	0,76 [0,45; 1,11]	0,78 [0,47; 1,39]	0,664
Тестостерон/эстрадиол (Т/Е2)	7,1 [5,4; 9,9]	4,6 [3,4; 6,1]	0,007
Индекс свободных андрогенов (ИСА)	27,1 [23,0; 35,2]	27,8 [19,8; 35,2]	0,998
Индекс НОМА	1,2 [0,7; 2,3]	3,6 [1,9; 5,7]	0,000

Повышенный уровень лептина у таких пациентов может объясняться «резистентностью к лептину» – неспособностью лептина проникать в спинномозговую жидкость и далее к участкам связывания в гипоталамусе, отвечающим за регуляцию аппетита.

При нарушении восприятия лептиновых сигналов нарушается секреция многих нейропептидов, регулирующих пищевое поведение и расход энергии. Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но также изменение энергетического обмена. Например, при голодании он снижается, что является сигналом для адаптации организма к изменившимся условиям, в частности происходит переключение с углеводного на липидный обмен.

Уровень лептина коррелирует с ИМТ, уровнем артериального давления, концентрацией атерогенных липопротеиновых частиц и индексом

инсулинорезистентности. Взаимодействие лептина с рецепторами на поверхности тромбоцитов запускает процесс тромбообразования, этим можно объяснить что тромбоз кровеносных сосудов возникает у тучных людей чаще, чем у людей с нормальной массой тела.

Адипонектин имеет молекулярную массу 30 кДа, его секреция стимулируется инсулином. Адипонектин регулирует энергетический обмен и оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. Концентрация адипонектина имеет четкую отрицательную корреляцию с уровнем ТГ и апо В, а также положительную с ЛПВП и АпоА. Предполагают, что нарушение регуляции секреции адипонектина тесно связано в развитии инсулин-независимого диабета.

Показано, что снижение экспрессии адипонектина коррелирует с инсулинорезистентностью и что адипонектин связан с метаболизмом глюкозы. Низкое содержание адипонектина в сыворотке является независимым фактором прогноза диабета 2-го типа. В то же время, чем выше содержание гормона, тем меньше риск развития ИМ. Полагают, что адипонектин противодействует накоплению жиров в стенках артерий, таким образом, уменьшая вероятность образования тромбов.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о нарушении обмена адипокинов у ЛПА на ЧАЭС с МС и развитии лептинорезистентности с существенным повышением уровня лептина и снижением содержания адипонектина и соотношения адипонектин/лептин.

Развитие инсулино- и лептинорезистентности у ЛПА на ЧАЭС с МС сопровождается снижением еще одного маркера МС – грелина. Грелин синтезируется эндокринными клетками желудка, клетками островков Лангенгарса, а также гипофизом и гипоталамусом, вызывает чувство голода и участвует в адаптивном ответе на потерю массы тела. Эффект грелина опосредуется через рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста. Низкие уровни ассоциируются с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и СД 2-го типа. Предполагается, что грелин может также влиять на показатели кровяного давления. Низкий уровень грелина рассматривается как фактор риска СД 2-го типа и АГ.

Проведенное исследование показало, что выраженность выявленных изменений в содержании основных маркеров МС увеличивается с увеличением числа компонентов МС (табл. 4.7). Уровни адипокинов и грелина в меньшей степени зависят от ИМТ, но соотношение адипонектин/лептин остается существенно сниженным у ЛПА на ЧАЭС с МС и ИМТ > 25 ($p = 0,000$). Таким образом, именно индекс НОМА и отношение адипонектин/лептин можно рассматривать как наиболее значимые в диагностике МС у ЛПА на ЧАЭС.

Характерным признаком МС у ЛПА на ЧАЭС является также низкий уровень тестостерона и отношения тестостерон/эстрадиол.

В настоящее время публикуются большое количество работ, посвященных роли андрогенного дефицита в формировании ожирения и МС. Ряд исследователей считают, что уровень тестостерона с возрастом не изменяется существенно, в то время как сочетание пожилого возраста и хронических заболеваний сопровождается значимым снижением концентрации гормона.

Таблица 4.7

Биохимические маркеры метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией в зависимости от количества компонентов МС, Me [Q1; Q3]

Показатель	Количество компонентов МС		p
	< 2	> 2	
Глюкоза, 3,5 – 5,8 ммоль/л	5,3 [5,0; 5,8]	6,3 [5,4; 7,2]	0,020
Холестерин общий, 3,3 – 5,7 ммоль/л	5,4 [4,7; 6,2]	4,8 [4,1; 5,5]	0,011
Лептин, нг/мл (2,0 – 5,6)	7,1 [4,6; 9,8]	10,7 [5,1; 21,0]	0,046
Адипонектин, мкг/мл (5,6 – 13,4)	16,0 [12,5; 19,9]	8,3 [5,9; 12,0]	0,003
Грелин, пг/мл	163 [61; 566]	193 [95; 290]	0,079
Инсулин, 6,0 – 29,0 мМЕ/л	6,8 [3,9; 10,9]	12,5 [6,5; 21,1]	0,000
Тестостерон, 7 – 28 нмоль/л	12,9 [10,6; 15,8]	8,7 [6,8; 10,9]	0,084
Эстрадиол, < 205 пмоль/л	231 [193; 266]	192 [133; 233]	0,377
Индекс НОМА	1,8 [0,9; 2,9]	3,9 [1,9; 6,5]	0,000

В исследовании Н.П. Гончарова и соавт. (2007) выявлена отрицательная зависимость между уровнем тестостерона в крови и ИМТ у здоровых мужчин и установлено снижение концентрации тестостерона у пациентов с МС по сравнению с группой здоровых мужчин и пациентов с ожирением. Авторами высказывается точка зрения о необходимости включить исследование уровня тестостерона в перечень диагностических критериев МС не только с целью повышения надежности распознавания МС среди пациентов с ожирением, но и учитывая клиническую перспективу заместительной терапии андрогенного дефицита.

Следует отметить, что выраженность андрогенного дефицита обуславливается не только уменьшением секреции тестостерона, но так же и уменьшением соотношения тестостерон/эстрадиол за счет повышенной ароматизации андрогенов в жировой ткани. Экстрагландулярнообразованные эстрогены могут независимо снижать уровень гонадотропинов за счет подавления их секреции, что также способствует уменьшению синтеза тестостерона в яичках на фоне отсутствия соответствующего повышения концентрации ЛГ и ФСГ. Имеются сведения о том, что изменение соотношения мужских и женских половых гормонов в организме является одним из факторов развития ряда заболеваний. В частности, для мужчин с ИБС характерны снижение экскреции метаболитов тестостерона наряду с уменьшением индекса тестостерон/эстрадиол.

Полученные в настоящем исследовании результаты также свидетельствуют о снижении уровня тестостерона в группе ЛПА на ЧАЭС с МС по сравнению с

обследованными без МС. Однако различия в величине индекса тестостерон/эстрадиол между группами оказались более значительными, что может быть обусловлено наблюдаемой тенденцией к повышению концентрации эстрадиола у ЛПА на ЧАЭС с МС, которая не достигла уровня достоверности при сравнении групп, однако оказала существенное влияние на величину индекса тестостерон/эстрадиол.

Группы ЛПА на ЧАЭС, сформированные в зависимости от величины индекса тестостерон/эстрадиол, различались не только по наличию или отсутствию МС и количеству его компонентов, но и по таким клинически значимым параметрам, как количество ОНМК в анамнезе, степень артериальной гипертензии и индекс НОМА. Выраженность выявленных различий между группами пациентов, распределенных по величине соотношения тестостерон/эстрадиол, была выше, чем при использовании уровня тестостерона или эстрадиола в качестве критериев распределения.

Таким образом, представляется крайне перспективным включение индекса тестостерон/эстрадиол в алгоритм лабораторного обследования пациентов с МС. Диагностическая значимость этого показателя обуславливается значимостью его компонентов в патогенезе МС и ожирения, в то время как использование расчета их соотношения в ходе клинической трактовки характеризуется более высокой клинической чувствительностью.

Несмотря на то, что метаболическому синдрому посвящены множество научных исследований в нашей стране и за рубежом, механизмы его формирования до сих пор изучены неполностью. Ряд авторов считают МС результатом сочетанного влияния нарушений центральных регуляторных механизмов, образа жизни, генетического детерминирования и повреждающих эффектов адаптации. Так, например, формирование инсулинорезистентности, повышение синтеза и уровня жирных кислот и холестерина, изменение артериального давления относятся к неспецифическим эволюционно обусловленным адаптационным механизмам и инициируется при различных стрессовых состояниях, в том числе, при длительном голодании либо нарушении пищевого поведения, эмоциональной перегрузке и др.

В то же время, известно, что длительное или интенсивное воздействие стрессовых факторов физической, эмоциональной либо иной природы вызывает избыточную адаптивную реакцию организма, в ходе чего основные адаптивные эффекты трансформируются в повреждающие и становятся причиной формирования соматической патологии. В этом аспекте, очевидно, что усиление влияния социально-экономической среды и технологический прогресс способствуют широкой распространенности МС посредством системной нейрогуморальной дисфункции, проявляющейся при стрессе на стадии истощения адаптационных резервов.

Анализ полученных результатов не выявил существенных различий в содержании основных маркеров МС у ЛПА на ЧАЭС и пациентов контрольной группы с МС. В то же время, можно отметить, что у 25 % ЛПА на ЧАЭС с МС значения адипонектина определяются ниже нижней границы референтного

интервала, а содержание лептина – выше 21,0 нг/мл. При этом соотношение адипонектин/лептин в группе ЛПА на ЧАЭС было в среднем менее 1,0, а в контрольной группе – более 1,4 ($p < 0,05$), демонстрируя большую диагностическую значимость.

Известно, что уровень кортизола является индивидуально устойчивым показателем и в физиологических условиях не изменяется с возрастом, поэтому выявление и оценка его динамики представляются перспективными для ранней диагностики и профилактики соматической патологии. Так, при обследовании мужчин с МС и ожирением выявили повышение уровня кортизола в вечерние часы без нарушения циркадного ритма его продукции [Кузнецова Е.А. и др., 2016]. У обследованных пациентов концентрация кортизола в вечерней слюне положительно коррелировала с числом баллов опросника возрастных симптомов у мужчин и в большей степени ассоциировалась с соматическими жалобами и понижением физической активности. Кроме того, в настоящее время также доказано, что отрицательные эффекты кортизола максимально проявляются на фоне истощения резерва анаболических гормонов, выступающих в роли антагонистов, а наиболее неблагоприятным прогностическим признаком в динамике лечения сердечно-сосудистой, цереброваскулярной и другой патологии является сочетание высокого уровня кортизола в крови с низкой концентрацией ДГЭАС.

Имеются данные о том, что искаженные суточные ритмы секреции кортизола и ДГЭАС создают наиболее критические для формирования соматической патологии комбинации, когда утром отмечается низкий уровень секреции ДГЭАС, а вечером – высокая концентрация кортизола.

Аналогичные данные были получены в зарубежных исследованиях, в которых повышение концентрации кортизола в вечерней порции слюны ассоциировалось с нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензией, выраженностью соматических жалоб, а также усилением клинических и соматических проявлений андрогенного дефицита. Авторы также пришли к выводу, что исследование суточных колебаний уровня кортизола может обладать клинической значимостью при обследовании мужчин с МС и ожирением.

В ходе обследования ЛПА на ЧАЭС нами не было получено убедительных данных об отклонении от референтных значений уровня кортизола в утренние и вечерние часы. Однако расчет отношения вечерней и утренней концентраций кортизола показал, что индекс кортизол вечер /кортизол утро у пациентов с МС был ниже по сравнению с группой обследованных без МС (табл. 4.8).

Аналогичные данные были нами получены при обследовании ЛПА на ЧАЭС с ЦВЗ в 2016 – 2017 гг. При этом было выявлено, что нарушение ритма секреции кортизола совпадает с существенным снижением синтеза ночного мелатонина [Бобко О.В. и др., 2019].

Учитывая современные представления о патогенезе МС, данные научной литературы о клинической значимости исследования суточных ритмов секреции кортизола в диагностике МС, а также собственные результаты обследования ЛПА на ЧАЭС в предыдущие и настоящие годы, целесообразным является обязательное включение в алгоритм обследования ЛПА на ЧАЭС определения концентрации кортизола как в утренние, так и в вечерние часы с расчетом их соотношения.

Таблица 4.8

Значение показателей секреции кортизола у ЛПА на ЧАЭС с МС и без МС

Показатель	Кортизол утро, нмоль/л		Кортизол вечер, нмоль/л		Кортизол вечер/утро, индекс	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
Наличие МС						
Me [Q25; Q75]	318 [243; 357]	305 [228; 353]	119 [77; 164]	143 [98; 199]	35,2 [30,6; 49,4]	42,6 [34,0; 65,7]
<i>p</i>	-		-		< 0,05	

Основным регулятором циркадианных ритмов в организме считается гормон эпифиза мелатонин, связь секреции которого с энергетическим обменом сегодня уже хорошо известна [Cippolla-Neto J., 2014].

Ритм секреции мелатонина эпифизом носит четко выраженный циркадианный характер. Уровень указанного гормона в крови начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности, достигает максимума в середине ночи (в 2 – 3 ч), затем прогрессивно уменьшается к утру. Мелатонин выполняет функцию химического переносчика информации из циркадианного водителя ритма через мелатониновые рецепторы MT1 и MT2. Наличие MT1- и MT2-рецепторов в супрахиазматическом ядре, сосудах, адипоцитах, надпочечниках и поджелудочной железе определяет функции мелатонина в регуляции цикла «сон – бодрствование» и синхронизации наступления сна с изменением метаболических процессов. В экспериментальных работах показано, что действие мелатонина на рецепторы надпочечников и поджелудочной железы тормозит синтез кортизола и инсулина соответственно, а длительное применение мелатонина приводит к снижению ИМТ, глюкозы, лептина и повышению адипонектина, что связывают с воздействием мелатонина на рецепторы адипоцитов [Agil A. et al., 2012]. Показано, что метаболический синдром и сахарный диабет ассоциированы со снижением ночной секреции мелатонина [McMullan C.J. et al., 2013].

В наших исследованиях у ЛПА на ЧАЭС с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) был выявлен достоверно более низкий уровень экскреции ночного 6-COMT у

пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии (ДЭ II) – 8,8 мкг [4,1; 17,3] (при ДЭ I – 15,1 мкг [9,5; 25,3], $p < 0,05$), что сочеталось с более высоким уровнем СРБвч, выраженной микроальбуминурией и нарушением толерантности к глюкозе.

В группе пациентов с ДЭ уровень экскреции 6-СОМТ меньше 8,0 мкг был ассоциирован с более старшим возрастом, большей выраженностью патологического процесса и признаков метаболического синдрома. Значимым было не только снижение пикового значения синтеза мелатонина, но и выраженный сдвиг этого пика с ночного на вечернее время. При этом, доля экскреции вечернего 6-СОМТ была в среднем в 2 раза больше, чем в группе с ночной экскрецией 6-СОМТ – больше 8,0 мкг – $(28,9 \pm 8,3) \%$ против $(11,9 \pm 2,7) \%$, $p < 0,05$, а соотношение ночной и дневной экскреции 6-СОМТ – более, чем в 2 раза ниже. Характерным для обследованных пациентов был также высокий уровень дневной экскреции 6-СОМТ – более чем в 30 % случаев.

Для пациентов с метаболическим синдромом при ДЭ было характерно существенное увеличение доли экскреции метаболита мелатонина в вечернее время, уменьшение доли ночной экскреции и снижение соотношения ночного и дневного 6-СОМТ, что сочеталось с нарушениями структуры сна у этих пациентов (табл. 4.9).

Таблица 4. 9

Показатели экскреции 6-сульфатоксимелатонина у ликвидаторов аварии на ЧАЭС,
Me [25%, 75%]

Показатель	ЛПА на ЧАЭС с ДЭ	
	без метаболического синдрома	с метаболическим синдромом
6-СОМТ мкг, ночь	16,1 [7,4; 25,7]	12,9 [3,9; 19,7]*
6-СОМТ мкг, день	7,8 [5,5; 23,2]	7,6 [2,9; 24,2]
6-СОМТ мкг, вечер	1,04 [0,4; 1,87]	2,6 [1,06; 5,76]*
6-СОМТ ночь/сут, %	62,4 [47,1; 74,3]	36,1[21,0; 54,1]*
6-СОМТ вечер/сут, %	3,4 [2,5; 4,0]	14,3 [7,1; 21,8]*
6-СОМТ ночь/день, %	1,8 [1,1; 3,2]	0,8 [0,36; 2,0]*

В группе ЛПА на ЧАЭС с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями при низком уровне экскреции 6-СОМТ (<10 мкг/сут, Q25) МС выявлялся в 1,5 раза чаще, чем при суточной экскреции 6-СОМТ более 36 мкг (Q75). При этом в группе с низким уровнем экскреции 6-СОМТ доля вечерней экскреции была в среднем в 2 раза выше, чем при суточной экскреции более 36 мкг, составляя 22,6 и 11,1 % соответственно ($p < 0,000$). В группе с низким уровнем экскреции 6-СОМТ были также определены более высокое содержание лептина (20,1 и 12,1 нг/мл, $p < 0,05$) и отношение лептин/адипонектин (2,2 и 1,1, $p < 0,05$). Развитие десинхроноза, ассоциированное с МС, было подтверждено повышенным содержанием вечернего кортизола с увеличением его отношения к суточному содержанию в среднем до 58 % при референтном интервале до 30 %.

Целью дальнейших наших исследований стало выявление значимости лабораторных маркеров десинхроноза в определении риска развития метаболического синдрома [Бобко О.В. и др., 2019].

Пациенты с ДЭ и МС характеризовались статистически значимым снижением уровня тестостерона, SHBG, адипонектина, утреннего и вечернего кортизола и достоверным увеличением уровня лептина, отношения лептин/адипонектин, PAI-1 и hsCRP. Абсолютные значения концентрации и экскреции 6-COMT в различных порциях мочи в выделенных группах не отличались. В то же время, применение расчетных коэффициентов показало отчетливую тенденцию к увеличению вечерней и снижению ночной экскреции 6-COMT.

Методом построения классификационных деревьев были выявлены пороговые значения исследуемых показателей, достоверно увеличивающие риск МС.

В табл. 4.10 представлены данные по распространенности МС в группах со значениями исследуемых параметров выше и ниже рассчитанных пороговых значений.

Таблица 4.10

Риск развития метаболического синдрома при рассчитанных пороговых значениях маркеров десинхроноза

Показатели	Значения показателей	Отношение рисков OR [CI]
Лептин/адипонектин	> 1	9,6 [2,9–33,0]
6-COMT вечер/сут, %	> 4,6	4,1 [1,44–11,73]
6-COMT ночь/сут, %	< 55	2,7 [1,1–7,1]
PAI-1, нг/мл	> 94,2	18,8 [1,1–332,0]
SHBG, нмоль/л	< 42,4	6,4 [1,8–23,7]
Тестостерон, нмоль/л	< 17,25	13,8 [2,8–75]

В соответствии с современными представлениями о жировой ткани, особенно висцеральной, как метаболически активном органе [Свеклина Т.С., 2013], подверженном регуляции мелатонином через гены циркадной системы, можно предполагать и циркадный ритм секреции цитокинов и адипокинов, секретируемых жировой тканью в кровотоки. К числу таких активных веществ относятся лептин, адипонектин и PAI-1, данные об уровне которых закономерно вошли в модель прогноза МС.

Наибольший риск развития МС, по нашим данным, был связан с повышением синтеза ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), активность которого имеет циркадный ритм с максимумом в утренние часы и цирканнуальный с максимумом в зимние месяцы. Рассчитанное нами значение PAI-1, достоверно увеличивающее риск МС, было значительно выше нормативного значения. По-видимому, это связано с тем, что PAI-1 синтезируется не только адипоцитами, но и клетками эндотелия сосудов и является одним из наиболее быстро реагирующих белков острой фазы,

поддерживающих процесс хронического неспецифического воспаления. Его повышение выше референтного уровня характеризует любое неспецифическое воспаление. Превышение уровня PAI-1 выше 94,2 нг/мл можно рассматривать в качестве маркера дисфункции адипоцитов и развития метаболического синдрома. Возрастание PAI-1 имеет существенное значение с точки зрения последствий МС для сердечно-сосудистой системы, так как формирует основу развития гиперкоагуляционного синдрома через систему фибринолиза [Сумеркина В.А., 2016].

Основой патогенеза метаболического синдрома, по мнению многих исследователей, является инсулинорезистентность, в развитии которой существенную роль играет снижение продукции мелатонина [Cipolla, 2014]. Являясь мощным хронобиотиком, мелатонин регулирует активность инсулиновых рецепторов в зависимости от приема пищи в течение дня. В регуляции уровня глюкозы и триглицеридов также участвуют гены циркадной системы Clock/Bmal [Джериева И., 2011], посредством повышения экспрессии которых мелатонин регулирует не только метаболизм глюкозы, а также активность клеток жировой ткани, влияет на синтез PAI-1 и других адипокинов.

В связи с этим снижение соотношения адипонектин/лептин сегодня рассматривается как маркер дисфункции жировой ткани, который более точно характеризует инсулинорезистентность, чем индекс НОМА, и предлагается некоторыми исследователями в качестве прогностического маркера МС. Данное положение находит подтверждение в нашей модели, в которой отношение лептин/адипонектин стало вторым по значимости показателем для прогноза МС. Увеличение отношения лептин/адипонектин (соответственно снижение отношения адипонектин/лептин) у пациентов с МС происходит в основном за счет повышения уровня лептина, возможно, вследствие развития лептинорезистентности, механизм развития которой до конца не выяснен.

Синтез лептина в клетках жировой ткани регулируется гормонами, в том числе половыми, с чем связывают существенные различия референтного интервала для лептина в зависимости от пола. Данный факт объясняет наличие в нашей модели тестостерона и ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны). Наличие мелатониновых рецепторов на поверхности клеток Лейдига и Сертоли, ответственных за синтез и секрецию тестостерона, свидетельствует о циркадном ритме синтеза тестостерона, график суточного колебания которого находится в противофазе относительно мелатонина с максимумом в утренние часы. Значимыми для развития МС оказались значения тестостерона, находящиеся в пределах референтного диапазона. Снижение тестостерона ниже референтного отражает, в первую очередь, гипогонадизм, в то время как рассчитанное нами значение тестостерона менее 17,25 нмоль/л может быть использовано как маркер риска развития МС.

Оценка десинхроноза по продукции мелатонина не нашла широкого применения в практике из-за большого разброса в индивидуальных значениях

мелатонина и отсутствия разработанных утвержденных референтных значений. В нашем исследовании абсолютные значения экскреции 6-СОМТ также оказались неинформативными для прогноза развития МС. В то же время, относительные коэффициенты, отражающие суточную динамику синтеза мелатонина, показали свою прогностическую значимость. Впервые нами установлено, что значимым является не только снижение ночной порции синтеза мелатонина, но и увеличение вечерней доли, что является добавочной характеристикой десинхроноза. Представленные пороговые значения для вечерней (более 4,6 %) и ночной (менее 55 %) доли 6-СОМТ могут использоваться как лабораторные маркеры десинхроноза, ассоциированные с риском развития МС.

Наше исследование дополнило существующие представления о значимой роли мелатонина, адипокинов и тестостерона в развитии метаболического синдрома. Нарушение суточной динамики синтеза мелатонина у пациентов с МС и наличие связи между продукцией мелатонина и синтезом адипонектина, лептина, PAI-1 и тестостерона позволяет рассматривать эти параметры как маркеры десинхроноза, значимые для развития МС.

Таким образом, показатели — лептин/адипонектин, PAI-1, тестостерон, SHBG, 6-СОМТ вечер/сут, 6-СОМТ ночь/сут могут использоваться как лабораторные маркеры десинхроноза, значимые для развития МС. Сочетание трех показателей и более, превышающих пороговые значения, значительно увеличивает риск развития МС. Десинхроноз, проявляющийся снижением ночной (менее 55 %) и увеличением вечерней (более 4,6 %) порции экскреции 6-СОМТ, сопровождается нарушением функции адипоцитов и повышает риск развития МС. Соотношение лептин/адипонектин более 1 отражает дисфункцию адипоцитов с высоким риском развития МС.

Литература

Александрин С.С. и соавт. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики метаболического синдрома у пострадавших в радиационных авариях с использованием новых медицинских технологий / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: ООО «НПО ПБ АС», 2020. 63 с.

Бобко О.В., Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Клиценко О.А. Маркеры десинхроноза в оценке риска развития метаболического синдрома // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2019. № 1. С.21—27.

Гончаров Н.П., Кацяя Г.В. Нейростероид Дегидроэпиандростерон и функция мозга. // Физиология человека. 2013 Т. 39, №6. С. 120—128.

Джериева И.С., Волкова Н.И. Роль циркадной системы в развитии метаболических нарушений// Фарматека (кардиология/неврология). 2011. № 8. С. 31—36.

Кузнецова Е.А., Адамчик А.с., Гончаров Н.п., Кацяя Г.В. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет. Андрология и генитальная хирургия. 2016. Т. 17. С. 28—33.

Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клини. лаб. диагностика. 2013. № 3. С. 7—10.

Сумеркина В.А., Головнева Е.С., Телешева Л.Ф. Маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением // Клин. лаб. диагностика. 2016. № 7. С. 408—412.

Хурманов В.Н., Зыбина Н.Н., Решетняк М.В., Фролова М.Ю. Метаболический сердечно-сосудистый синдром и атеросклероз // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2011. С. 55–79.

Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity. // *Circulation*. 2009. Vol. 120, № 16. P. 1640—1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

Agil A, Rosado I, Ruiz R., Figueroa A., Zen N., Fernández-Vázquez G. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats // *J. Pineal Res.* 2012. Vol. 52, № 2. P.203—210. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.

Flegal K.M. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010 / Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. // *JAMA*. 2012. Vol. 307. P. 491–497.

Martin B. J. The relationship between anthropometric indexes of adiposity and vascular function in the FATE cohort / Martin B. J., Verma S., Charbonneau F., Title L.M, Lonn E.M. and Anderson T.J. // *Obesity (SilverSpring)*. 2013. Vol. 21. P. 266–273.

McMullan C.J., Hu F.B., Forman J.P. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. // *JAMA*. 2013. Vol. 309, № 13. P. 1388—1396. doi: 10.1001/jama.2013.2710.

4.5. ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИЙ Т- И В-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

В настоящее время метаболический синдром (МС) является одной из наиболее значимых проблем медицины, изучением которой занимаются терапевты, кардиологи, эндокринологи, неврологи и, в том числе, иммунологи. В частности, иммуновоспалительный синдром является одним из проявлений МС.

Метаболический синдром – филогенетически обусловленная последовательность симптомов с единым патогенезом. Один из характерных признаков МС – абдоминальное или висцеральное ожирение (АО), которое имеет место у 70 – 80 % пациентов — накопление жировой ткани вокруг внутренних органов, отложение жира в основном в области живота. Прогрессирование ожирения приводит к отложению жира не только в типичных местах, но и к жировой инфильтрации внутренних органов, включая сердце (накопление жировых отложений между мышечными волокнами, замена части миоцитов адипоцитами), кровеносные сосуды, почки, печень, стенки желчного пузыря [Ильченко А.А., Долгашева Г.М, 2010]. Риск развития ССЗ в большей степени зависит от типа распределения жировой ткани, чем от массы тела [Freiberg M.S. et al., 2008].

Проявления метаболического синдрома многообразны: висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, атерогенная дислипидемия, ранние атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, гипергликемия и СД 2 второго типа, нарушения системы гемостаза

(гиперкоагуляция за счет увеличения концентрации фибриногена и снижения фибринолитической активности крови), гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, а также гиперандрогения, поликистоз яичников и бесплодие у женщин, эректильная дисфункция у мужчин [Аметов А.С. и др., 2011]. Иммуновоспалительный синдром является одним из проявлений МС.

Функцию трофологии (питания), реакции экзо- и эндотрофии первыми начали выполнять ПС энтероцитов. В них уже на ранних стадиях филогенеза произошло разделение функций: энтероциты стали поглощать и этерифицировать в триглицеридах экзогенные жирные кислоты; пул РСТ, жировые клетки которой стали запасать в цитозоле насыщенные жирные кислоты и моноеновые жирные кислоты (МЖК) в форме неполярных ТГ. Дальнейшее функциональное, морфологическое, анатомическое развитие ПС энтероцитов привело к формированию *in vivo* органов, выполняющих функцию трофологии. Энтероциты тонкой кишки реализуют реакцию экзотрофии (всасывание жирных кислот) в постпрадиальном периоде, а жировые клетки РСТ (сальник) – реакцию эндотрофии (секрецию жирных кислот) в период сна, при гибернации (зимней спячке) и голодании. Тонкая кишка и сальник, энтероциты и жировые клетки РСТ – единая в филогенезе система реализации функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии. Источник жирных кислот в реакции эндотрофии – жировые клетки РСТ сальника, которые депонируют ЖК в форме ТГ, осуществляют липолиз и секретируют жирные кислоты в форме полярных неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в межклеточную среду.

При МС максимальное содержание жирных кислот в форме ТГ в жировых клетках висцерального депо стимулирует гидролиз ТГ. Клетки секретируют в кровь превышающее физиологическое количество насыщенных жирных кислот и МЖК в форме полярных НЭЖК. Содержание в крови НЭЖК при активации липолиза висцеральной жировой ткани может увеличиваться до 5 ммоль/л и более при физиологических значениях 0,5 – 0,8 ммоль/л. НЭЖК в плазме связывает липидпереносящий альбумин, каждая молекула которого присоединяет 2 молекулы ЖК. В этих условиях НЭЖК формируют в крови 2 пула ЖК: физиологический (НЭЖК и альбумин) и нефизиологический пул свободных жирных кислот (СЖК). Содержание в крови альбумина и 2 НЭЖК придает комплексу физико-химическое сходство с липополисахаридами, токсинами грамотрицательных бактерий [Titov V.N., Dugin S.F., 2010]. На поверхности альбумина, как универсального переносчика, имеются еще 5 сайтов низкоаффинного связывания, часть из которых при конкуренции лигандов может быть занята НЭЖК. Перегруженный ЖК альбумин с несколькими (3–4) насыщенными ЖК распознается Toll-подобными рецепторами клеток, образующих моноклеарную фагоцитирующую систему (моноцитами и макрофагами), как PAMP (pathogen-associated molecular pattern), т.е. как «чужеродный» белковый комплекс. При этом запускается биологическая реакция воспаления, синдром системного воспалительного ответа [Fessler M.V. et al., 2009].

Наличие *in vivo* двух филогенетически, функционально разных пулов клеток для реализации биологической функции трофологии (пул инсулинонезависимых висцеральных жировых клеток и пул инсулинозависимых подкожных адипоцитов), регуляция их на разных уровнях и есть основа инсулинорезистентности и патогенеза МС.

Большая капля липидов (ТГ) в жировых клетках и адипоцитах нарушает функцию всех органелл клетки, особенно ЭС. Это является причиной формирования «эндоплазматического стресса» – незавершенного фолдинга (синтеза белков с нарушенной конформацией, т.е. лишенных биологической активности). «Не-состоятельный» фолдинг (сворачивание полипептидных цепей) стимулирует на аутокринном уровне реакцию воспаления с целью элиминировать «замусоривание» цитозоля нефизиологическими протеинами путем запуска апоптоза перегруженных липидами клеток. Гибель клеток путем апоптоза сопровождается образованием большого количества апоптотических телец, которые «замусоривают» межклеточную среду как ПС клеток, так и организма, что стимулирует биологическую функцию эндоекологии и запускает биологическую реакцию воспаления.

Таким образом, воспаление инициируют эндогенные флогены (денатурированные белки) – биологический «мусор» *in vivo*, а реализуют фагоциты – оседлые макрофаги, в том числе в жировой ткани. Активированные моноциты покидают кровотока и путем диапедеза проникают в ткани, межклеточную среду, где становятся резидентными макрофагами, с новыми функциями и экспрессией антигенов на мембране. Активацию макрофагов ЖТ стимулируют danger associated molecular patterns (DAMPs), которые распознаются рецепторами этих клеток. Известно, что субпопуляции макрофагов способны контролировать липидный гомеостаз через продукцию катехоламинов [Nguyen K.D. et al., 2011].

При развитии МС всегда запускается биологическая реакция воспаления висцеральной жировой ткани, развивается синдром системного воспалительного ответа.

Сальник – висцеральная жировая ткань (ВЖТ), развивается из мезотелиальных клеток [Chau Y.Y. et al., 2014], характеризуется способностью к ангиогенезу [Garcia-Gomez I. et al., 2005], фиброзированию [Divoux A. et al., 2010], наличием стволовых клеток и иммунной активностью [Rangel-Moreno J. et al., 2009]. Перечисленные свойства являются промоторами васкуляризации [Russo V., et al., 2014], быстрого заживления ран [Shah S. et al., 2012] и ограничения инфекции, однако могут вовлекаться и в патологические процессы, такие как быстрый рост метастазов опухолей. Роль ВЖТ в перитонеальном иммунитете, а именно, в ограничение воспаления, была замечена еще в 1906 г. [Morrison R., 1906].

Скопления лейкоцитов, так называемые «молочные» пятна (Milky spots, MS), локализованы в жировой ткани, преимущественно, сальника и спленопортального депо, их функции почти подобны клеткам лимфатических узлов. MS организуют

агрегаты лейкоцитов между адипоцитами под мезотелиальными клетками, которые ограничивают сальник. Подобные агрегаты известны как fat-associated lymphoid clusters (FALCs) и имеют место в других депо жира, включая перикардиальный, медиастиальный жир в плевральной полости [Benezech C. et al., 2015], мезентериальный – в перитонеальной полости [Jackson-Jones L.H. et al., 2016]. Однако термин MS относят только к кластерам лейкоцитов сальника и спленопортальной жировой ткани. MS и FALCs имеют сходную структуру, функции, а также подобные составы популяций лейкоцитов [Ryan W., 2015].

Известно, что жировая ткань является активной метаболической тканью [Вербовой А.Ф. и др., 2017], секретирует различные адипокины, ангиотензин, гормоны (лептин, адипонектин), а также про- и противовоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-10), которые способны трансформировать чувствительность к инсулину локально (в пределах жировой ткани) и на системном уровне. У пациентов с MC повышены уровни C3-компонента комплемента, СРБ и интерлейкина-6 [Phillips C.M., Perry I.J., 2013]. Содержание в сыворотке INF- γ и TNF- α также увеличено у пациентов с MC [Lackey D.E. et al., 2014]. Энергетические субстраты жировой ткани, выполняющей трофологическую функцию, способны модифицировать активность иммунных клеток FALC, что является причиной хронических заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Хроническое системное воспаление висцеральной жировой ткани стимулирует иммунные механизмы, направленные на ограничение воспаления и поддержание гомеостаза. Механизмы супрессии системного воспаления реализуют разные клетки, в том числе В- и Т-регуляторные лимфоциты, эти клетки способны ослабить воспалительную реакцию, тем самым способствуя стабильному толерантному иммунному профилю в локальной среде.

Воспаление является первично необходимым для дифференцировки В-регуляторных клеток. Различная воспалительная среда индуцирует различные популяции В-регуляторных клеток. Многочисленные субпопуляции В-регуляторных клеток могут быть индуцированы в ответ на воспаление на различных стадиях развития В-лимфоцитов, т.е. В-регуляторные клетки могут появляться/восстанавливаться (?) на каждой стадии дифференцировки В-клеток. Перманентная активация иммунной системы, имеющая место при хроническом системном воспалении, приводит к дефициту количества В-регуляторных клеток и снижению их функциональной активности, что имеет место как в циркуляции, так и в зоне воспаления [Nathan C., Ding A., 2010].

Супрессорная функция регуляторных В- и Т-лимфоцитов обусловлена, главным образом, способностью этих клеток к синтезу IL-10 и TGF- β [Kalathookunnel Antony A. et al., 2018].

Регуляторные В-клетки определяются их свойством сдерживать воспалительный процесс как *in vivo*, так и *in vitro*. В ряде работ показано, что

В-регуляторные клетки реализуют супрессию хронического воспалительного процесса разными механизмами, влияя на активность клеток-мишеней, они взаимодействуют и регулируют функцию Т-, дендритных клеток, моноцитов, макрофагов и натуральных киллерных клеток.

В-регуляторные клетки подавляют воспаление как через дистантные факторы, т.е. через цитокины – медиаторы межклеточного взаимодействия, так и при прямых межклеточных контактах. IL-10, секретируемый В-регуляторными клетками, что обуславливает их способность влиять на воспаление. В значительной степени именно IL-10 подавляет как продукцию провоспалительных цитокинов Т-хелперами [Matsumoto M. et al., 2014; Ray A. et al., 2015] и, таким образом, супрессирует поляризацию Th1- и Th17-клеток [Flores-Borja F. et al., 2013], так и продукцию IL-12 дендритными клетками. Регуляторные механизмы этих клеток также реализуются такими синтезируемыми ими цитокинами, как TGF- β и IL-35. В-регуляторные клетки, активированные липополисахаридом, синтезируют TGF- β – цитокин, индуцирующий апоптоз Т-хелперов CD4+ [Tian J. et al., 2001] и анергию цитотоксических Т-эффекторов CD8+ [Parekh V.V. et al., 2003].

В-регуляторные клетки экспрессируют FasL и TRAIL, т.е. при межклеточных контактах способны влиять на Т-клеточную экспансию, запуская механизм апоптоза Т-лимфоцитов Fas/FasL или гранзим В-опосредованным способом. Изучению влияния В-регуляторных клеток на продукцию аутоантител посвящены много работ [Evans et al., 2007; Miles et al., 2012], в которых доказано как прямое действие на В-клетки, так и опосредованное через супрессию функции Т-хелперов. Возможными механизмами подавления гуморального ответа, опосредованного В-регуляторными клетками, являются: прямая супрессия антигенспецифических клонов В-лимфоцитов, блок переключения класса IgM на IgG [Le Texier et al., 2011], влияние В-регуляторных клеток на баланс цитокинов микроокружения, в котором созревают плазматические клетки; ограничение синтеза аутоантител плазматическими клетками. В-регуляторные клетки способны подавлять активность специфических Т-хелперов, в отсутствие которой падает способность В-клеток дифференцироваться в антителопродуцирующие плазматические клетки, а также способны стимулировать Т-регуляторные клетки к супрессии иммунного ответа и продукции антител [Bodhankar S. et al., 2012].

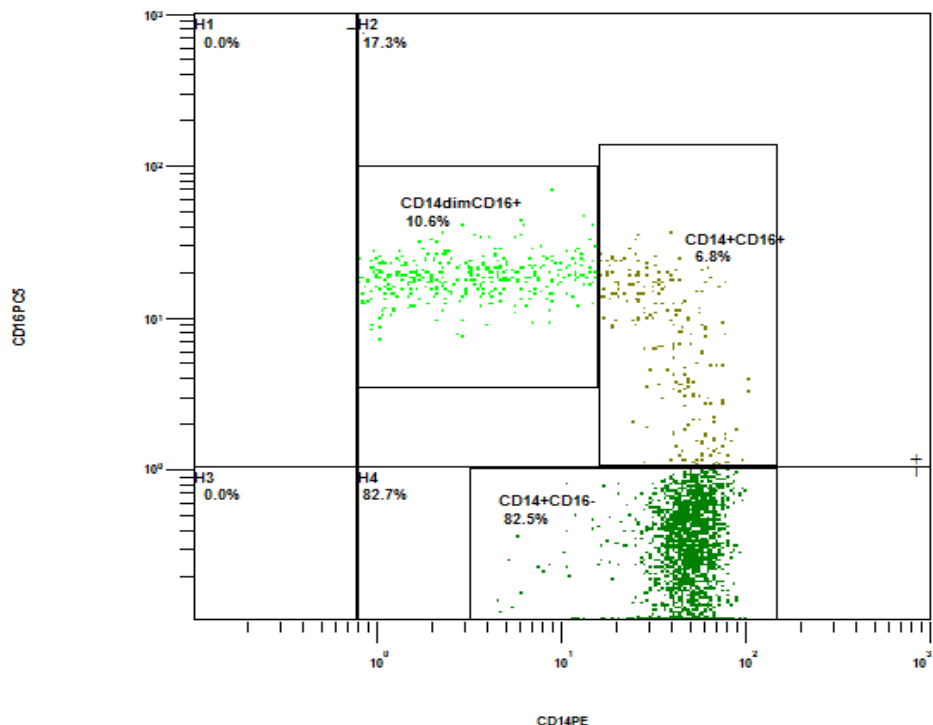
В настоящее время отсутствуют данные об особенностях развития метаболических нарушений у ЛПА на ЧАЭС. В отдаленном периоде обследованы ликвидаторы аварии на ЧАЭС с сердечно-сосудистой патологией и метаболическими нарушениями (абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия и др.). Обследованы 58 ЛПА на ЧАЭС. Группу сравнения составили 17 пациентов с МС, не участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

В работе проведен анализ количества субпопуляций В-регуляторных, Т-регуляторных лимфоцитов и моноцитов крови в группе ЛПА на ЧАЭС и группе сравнения.

Моноциты крови, которые в ходе иммунного ответа мигрируют из кровотока в ткани, в том числе в жировую ткань, представляли интерес как продуценты провоспалительных цитокинов и участники формирования иммуновоспалительного синдрома.

Оценку относительного количества В- и Т-регуляторных клеток периферической крови, а также субпопуляций моноцитов, проводили методом проточной цитометрии.

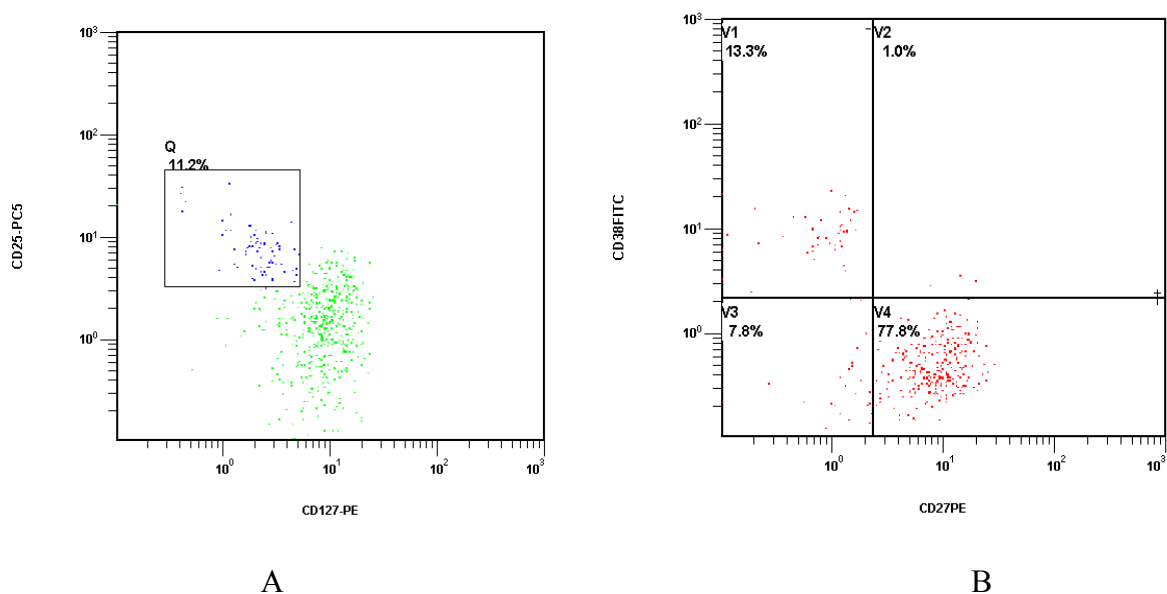
Для определения субпопуляционного состава моноцитов аликвоты цельной крови окрашивали коктейлем моноклональных антител к CD14, CD16, CD45 («Beckman Coulter», США) согласно инструкции фирмы-производителя. Пробы анализировали в многоцветном протоколе на проточном цитофлюориметре «Navios» («Beckman Coulter», США). Популяцию моноцитов определяли как CD45+SSCmodCD14+-клетки. В зависимости от плотности экспрессии CD16 среди CD14+-моноцитов выделяли три субпопуляции: CD14+CD16- – классические, CD14+CD16+ – переходные, CD14^{dim}CD16+ – неклассические (рис.4.17).



В гейте CD14+CD16- – классические моноциты, в гейте CD14^{dim}CD16+ – неклассические моноциты, в гейте CD14+CD16+ – переходные.

Рис. 4.17. Субпопуляции моноцитов.

Для оценки Т-регуляторных клеток аликвоты цельной крови окрашивали коктейлем моноклональных антител к CD4, CD127, CD25 (фирмы «Beckman Coulter») согласно инструкции фирмы-производителя. Пробы анализировали в многоцветном протоколе на проточном цитометре «Cytomics FC 500» («Beckman Coulter») при многоэтапном гейтировании. На первом этапе определяли лимфоциты на основании морфологических параметров прямого и бокового светорассеяния FSdimSSdim, среди них выбирали зону анализа, которая включала Т-лимфоциты-хелперы, экспрессирующие поверхностный маркер CD4. Среди данной популяции клеток выявляли Т-регуляторные лимфоциты с фенотипом CD4+CD25+CD127+dim to neg., т.е. клетки с высокой экспрессией поверхностного маркера CD25 (низкоаффинный рецептор к ростовому фактору IL-2) и низкой экспрессией либо ее отсутствием CD127 (α -цепь рецептора IL-7) (рис.4.18, А). Оценивали относительное количество Т-регуляторных клеток в процентах от общего количества Т-хелперов CD3+CD4+.



В гейте Q – Т-регуляторные клетки с фенотипом FSdimSSdimCD4+CD25+CD127+dim to neg., в гейте V1 – В-регуляторные клетки с фенотипом FSdimSSdimCD45+brightCD19+CD24+brightCD38+, в гейте V4 – В-регуляторные клетки с фенотипом FSdimSSdimCD45+brightCD19+CD24+brightCD27+.

Рис. 4.18. Популяции Т- (А) и В-регуляторных (В) клеток.

Для оценки В-регуляторных клеток пробы цельной крови окрашивали коктейлем моноклональных антител к CD38, CD27, CD19, CD24 и CD45 (фирма «Beckman Coulter») согласно инструкции фирмы-производителя. Пробы анализировали в многоцветном протоколе с использованием проточного цитометра «Cytomics FC 500» (Beckman Coulter) при многоэтапном гейтировании.

На первом этапе определяли лимфоциты на основании морфологических параметров прямого и бокового светорассеяния FSdimSSdim, а также экспрессии

панлейкоцитарного маркера CD45, среди них выбирали зону анализа, которая включала В-лимфоциты, экспрессирующие поверхностный маркер CD19, среди которых выявляли В-лимфоциты с высокой экспрессией CD24. Среди В-лимфоцитов с фенотипом FSdimSSdimCD45+brightCD19+CD24+bright мы оценивали 2 независимые популяции В-лимфоцитов с возможной регуляторной функцией FSdimSSdimCD45+brightCD19+CD24+brightCD38+ и FSdimSSdimCD45+brightCD19+CD24+brightCD27+ (рис. 4.18, В). Оценивали относительное количество В-регуляторных клеток в процентах от общего количества В-лимфоцитов CD19+.

Известно, что В-клетки, относящиеся к гуморальному звену адаптивного иммунитета, при иммунном ответе дифференцируются в плазмабласты, плазматические клетки – продуценты антител и в плазматические клетки памяти, которые обеспечивают длительную адекватную защиту от возбудителей при инфекционных заболеваниях, а при аутоиммунной патологии способствуют хроническому воспалительному процессу.

Последние несколько лет активно изучается минорная субпопуляция В-клеток – В-регуляторные клетки. Исследуют их фенотипы, локализацию, механизмы активации и реализации супрессирующих эффектов, клетки-мишени эффекторной функции, а также влияние на активацию, пролиферацию и регуляторную функцию самих В-регуляторных клеток и клеток локального микроокружения.

Несомненна роль этих клеток в патогенезе различных заболеваний, особенно при аутоиммунных, опухолевых процессах и трансплантациях органов. При МС адипокины влияют на активацию, дифференцировку и пролиферацию резидентов и инфильтрирующих жировую ткань (ЖТ) иммунных клеток. К противовоспалительным адипокинам относятся адипонектин, С1q/TNF-связанные белки (СТРPs), оментин и другие. К провоспалительным адипокинам относятся лептин, резистин, липокаин.

Иммунные клетки, инфильтрирующие ЖТ, участвуют в развитии не только локального, но и системного воспаления, в том числе продуцируя аутоантитела IgG к собственным антигенам.

Аутоантитела, образуя иммунные комплексы с аутоантигенами, активируют компоненты комплемента, Fc-рецепторы иммунных клеток, что поддерживает локальное воспаление, ремодулирует ЖТ, приводит к дисрегуляции функции адипоцитов, способствует развитию инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии, дислипидемии, обострению коморбидных состояний у пациентов с МС.

У ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения исследовали количество В-лимфоцитов и субпопуляций В-регуляторных клеток с фенотипами CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+ и CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+ (табл. 4.11).

Относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов и популяций В-регуляторных клеток,
M±m

Показатели	Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС	Группа сравнения
	n=58	n=17
CD45+brightCD19+, %	10,3±0,64	10,2±1,21
CD45+brightCD19+, %	198±16,7	202±34,2
CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+, % (от В-лимфоцитов)	13,9±1,43	12,2±2,03
CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+, %	28,9±4,81	24,5±7,16
CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+, %, (от В-лимфоцитов)	4,87±0,74 *	2,2±0,47 *
CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+, %	8,97±1,26	4,78±1,2

* $p < 0,05$ между группами.

Обе субпопуляции характеризуются способностью продуцировать IL-10. В обеих группах количество В-клеток и В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+ было сопоставимо и не выходило за границы референтного интервала. В обеих группах относительное количество В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+ было ниже границы референтного интервала (10,9 – 15,6 % от количества В-клеток), а в группе ЛПА на ЧАЭС количество клеток этой субпопуляции было значимо больше, чем в группе сравнения. Таким образом, обе группы с МС характеризовались дефицитом В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+, более выраженным в группе сравнения.

В группе ЛПА на ЧАЭС и группе сравнения уровень в сыворотке адипонектина был сопоставим, не вышел за пределы референтных значений, характеризовался отрицательной зависимостью с В-регуляторными клетками как с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+, так и с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+ (коэффициенты корреляции 0,590 и 0,520 соответственно).

Исследование количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+CD127dim to neg., у ЛПА на ЧАЭС с МС и пациентов группы сравнения (табл. 4.12) выявило увеличение количества этой субпопуляции в крови в обеих группах (значения превышали границу референтного интервала), однако, выявленные различия между группами были недостоверны.

Относительное количество В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+ в группе сравнения характеризовалось прямой зависимостью с относительным количеством Т-регуляторных клеток (коэфф. корреляции 0,577) и с количеством Т-хелперов (коэфф. корреляции 0,686). Абсолютное количество В-регуляторных клеток в этой группе также

характеризовалось прямой зависимостью с абсолютным количеством Т-регуляторных клеток (коэфф. корреляции 0,701). Однако относительное количество В-регуляторных клеток CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+ в группе сравнения характеризовалось обратной зависимостью с Т-регуляторными клетками (коэфф. корреляции 0,556), количество которых, как и в группе ЛПА на ЧАЭС, превышало границу референтного интервала. Таким образом, не было выявлено супрессорное влияния В-регуляторных клеток на Т-регуляторные клетки ни в одной из обследуемых групп.

Таблица 4.12

Относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов хелперов и Т-регуляторных клеток, М±m

Показатели	Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС	Группа сравнения
	n=58	n=17
CD45+CD3+CD4+, %	44,4±1,08	45,5±1,92
CD45+CD3+CD4+, %	837,9±42,6	872,9±77,6
CD45+CD3+CD4+CD25+CD127dim to neg., % (от Т-хелперов)	6,39±0,25	6,06±0,47
CD45+CD3+CD4+CD25+CD127dim to neg., %	53,9±3,7	57,1±8,2

У пациентов с метаболическими нарушениями имеет место предрасположенность к нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов с увеличением первых. В литературе [Bibby J.A. et al., 2020] описан генный дефект метаболизма холестерина, а именно, тяжелый аутовоспалительный синдром с дефицитом мевалонаткиназы. У этих пациентов наблюдались схожие изменения относительного количества В-регуляторных лимфоцитов, как и в нашем исследовании у ЛПА на ЧАЭС с сердечно-сосудистой патологией и метаболическими нарушениями.

Авторы выявили снижение количества клеток CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+ у пациентов с дефицитом мевалонаткиназы и практически сопоставимое со здоровыми людьми относительное количество CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+ В-лимфоцитов [Bibby J.A. et al., 2020]. Также было выявлено снижение у пациентов с дефицитом мевалонаткиназы синтеза IL-10 обеими популяциями В-регуляторных клеток в ответ на стимуляцию через TLR9. Авторы сделали вывод, что дисрегуляция холестерина метаболизма приводит к недостаточности В-регуляторных клеток, а нормальный метаболизм холестерина способствует реализации эффекторной функции этих клеток за счет синтеза изопренильной группы GGPP (геранилгеранилпирофосфата), стимуляции синтеза IL-10 и супрессии избыточного иммунного ответа.

Были исследованы следующие популяции моноцитов: CD14+CD16- – классические, CD14+CD16+ – переходные, CD14^{dim}CD16+ – неклассические, по

количеству этих популяций группы были сопоставимы (табл. 4.13). Однако количество неклассических моноцитов в крови ЛПА на ЧАЭС с МС превысило верхнюю границу референтного интервала (3,2–7,5 %). Моноциты с фенотипом CD14^{dim}CD16⁺ являются предшественниками провоспалительных макрофагов [Mukherjee R. et al., 2015], их миграция в ЖТ и дифференцировка в макрофаги, возможно, есть результат влияния стимулирующих сигналов к рекрутированию в зону воспаления, исходящих как от иммунных клеток, так и от адипоцитов.

Таблица 4.13

Относительное содержание субпопуляций моноцитов, М±m

Показатели	Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС n=58	Группа сравнения n=17
CD14 ⁺ CD16 ⁻ , классические, %	85,7±0,74	88,3±1,4
CD14 ⁺ CD16 ⁺ , переходные, %	5,4±0,4	4,6±0,5
CD14 ^{dim} CD16 ⁺ , неклассические, %	8,69±0,48	6,96±1,07

Активированные макрофаги в ЖТ продуцируют цитокины Th1-типа, что при дефиците количества В-регуляторных клеток и/или снижении их функциональной активности усиливает хроническое воспаление, нарушает липидный гомеостаз.

Таким образом, в результате проведенного исследования у ЛПА на ЧАЭС с МС в отдаленном периоде выявлен дефицит В-регуляторных клеток с фенотипом CD45⁺brightCD19⁺CD24⁺brightCD38⁺, реализующих плейотропные эффекты, направленные на супрессию хронического воспаления. Увеличение количества Т-регуляторных клеток CD4⁺CD25⁺CD127^{dim to neg.}, способных к продукции IL-10, возможно, является компенсаторной реакцией на снижение содержания в крови регуляторных В-клеток при МС. Такое снижение количества приводит к истощению функционального потенциала, т.е. к дисбалансу регуляторных сигналов не только между клетками иммунной системы, но и между адипоцитами и лимфоцитами. Несостоятельность регуляторных функций лимфоцитов способствует развитию синдрома хронического воспаления, а также различных проявлений МС.

4.6. РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ

Показано, что в настоящее время метаболический синдром является одной из значимых проблем иммунологии, а иммуновоспалительный синдром – его проявлением.

Воспаление инициируют эндогенные флогены – биологический «мусор», а реализуют – фагоциты – оседлые макрофаги, в том числе в жировой ткани.

Активированные моноциты покидают кровоток и путем диапедеза проникают в ткани, межклеточную среду, где становятся резидентными макрофагами с новыми функциями и экспрессией антигенов на мембране. Активацию макрофагов жировой ткани стимулируют danger associated molecular patterns (DAMPs), которые распознаются рецепторами этих клеток.

Известно, что клетки жировой ткани секретируют различные адипокины, ангиотензин, гормоны (лептин, адипонектин), а также про- и противовоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-10), которые способны трансформировать чувствительность к инсулину локально (в пределах жировой ткани) и на системном уровне. Содержание в сыворотке INF- γ и TNF- α также увеличено у пациентов с МС.

Хроническое системное воспаление висцеральной жировой ткани стимулирует иммунные механизмы, направленные на ограничение воспаления и поддержание гомеостаза. Механизмы супрессии системного воспаления реализуют разные клетки, в том числе В- и Т-регуляторные лимфоциты – клетки, способные ослабить воспалительную реакцию.

Свойством регуляторных В-клеток является сдерживание воспалительного процесса. Показано, что В-регуляторные клетки реализуют супрессию хронического воспалительного процесса разными механизмами, они регулируют функцию Т-лимфоцитов, дендритных клеток, моноцитов, макрофагов и натуральных киллерных клеток.

В-регуляторные клетки подавляют воспаление как через дистантные факторы, т.е. через цитокины – медиаторы межклеточного взаимодействия, так и при прямых межклеточных контактах. IL-10, секретируемый В-регуляторными клетками, обуславливает их способность ограничивать воспаление.

Представленные данные об особенностях развития метаболических нарушений у ЛПА на ЧАЭС указали на дефицит В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+. Выявлена обратная корреляция между уровнем в сыворотке адипонектина и обоими типами В-регуляторных клеток (CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+, CD45+brightCD19+CD24+bright CD38+).

Исследование количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+CD127dim to neg., у ЛПА на ЧАЭС с МС и пациентов группы сравнения выявило увеличение количества клеток этой субпопуляции в крови в обеих группах (значения превышали границу референтного интервала). Относительное количество В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+ в группе сравнения характеризовалось прямой зависимостью с относительным количеством Т-регуляторных клеток и количеством Т-хелперов. Абсолютное количество В-регуляторных клеток в этой группе также характеризовалось прямой зависимостью с абсолютным количеством Т-регуляторных клеток.

Однако относительное количество В-регуляторных клеток CD45+brightCD19+CD24+brightCD27+ в группе сравнения характеризовалось

обратной зависимостью с Т-регуляторными клетками, количество которых, как и в группе ЛПА на ЧАЭС, превышало границу референтного интервала. Таким образом, не было выявлено супрессорное влияние В-регуляторных клеток на Т-регуляторные клетки ни в одной из обследуемых групп.

Моноциты с фенотипом CD14^{dim}CD16⁺ являются предшественниками провоспалительных макрофагов, их миграция в ЖТ и дифференцировка в макрофаги есть результат влияния стимулирующих сигналов к рекрутированию в зону воспаления, исходящих как от иммунных клеток, так и от адипоцитов. Активированные макрофаги в ЖТ продуцируют цитокины Th1-типа, что при дефиците количества В-регуляторных клеток и/или снижении их функциональной активности усиливает хроническое воспаление, нарушает липидный гомеостаз.

При МС у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде выявлен дефицит В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+, реализующих плейотропные эффекты, направленные на супрессию хронического воспаления. Увеличение количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+CD127^{dim to neg.}, способных к продукции IL-10, является компенсаторной реакцией на снижение содержания в крови регуляторных В-клеток при МС. Такое снижение количества В-регуляторных клеток отражает истощение функционального потенциала клеток иммунной системы, характеризующееся дисбалансом регуляторных сигналов приводящих к активации не только клеток иммунной системы, но и взаимоотношений между адипоцитами и лимфоцитами. Несостоятельность регуляторных функций лимфоцитов способствует развитию синдрома хронического воспаления, а также различных проявлений МС.

Клинические проявления метаболического синдрома обусловлены, в том числе, наличием иммунного воспаления. Для диагностики иммунной дисфункции необходимо дополнить алгоритм клиничко-лабораторного обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС определением регуляторных Т- и В-лимфоцитов, что позволит оптимизировать проведение терапии данным пациентам с сочетанной соматической патологией.

Литература

Аметов А.С., Кочергина И.И., Доскина Е.В., Абаева Б.С., Елизарова Е.П. Таурин в комплексной терапии метаболического синдрома и сахарного диабета //Терапевтический архив. 2011. Т.83. С. 31–36.

Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Ожирение и сердечно-сосудистая система // Клиническая медицина. 2017. Т 95, N1. С. 31–35.

Ильченко А.А., Долгашева Г.М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолецистита) //Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2010; 8: 80–93.

Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М; 2013.

Benezech C. et al. Inflammation-induced formation of fat-associated lymphoid clusters // Nat. Immunol. 2015;16 (8): 819–828.

Bibby J.A., Purvis H.A., Hayday T., Chandra A. et al. Cholesterol metabolism drives regulatory B cell IL-10 through provision of geranylgeranyl pyrophosphate // *Nat. Commun.* 2020; Jul 8;11(1):3412. doi: 10.1038/s41467-020-17179-4. PMID: 32641742; PMCID: PMC7343868.

Bodhankar S., Vandenbark A.A., Offner H. Oestrogen treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis requires 17beta-oestradiol-receptor-positive B cells that up-regulate PD-1 on CD4+ Foxp3+ regulatory T cells // *Immunology* 2012; 137(4): 282–293.

Braza F., Chesne J., Castagnet, Magnan A., Brouard S. Regulatory functions of B cells in allergic diseases// *Allergy.* 2014; Nov; 69(11):1454–1463.

Chau Y. et al. Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source // *Nat Cell Biol.* 2014;16 (4): 367–375).

Divoux A. et al. Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss // *Diabetes.* 2010; 59(11):2817–2825.

Evans J.G., Chavez-Rueda K.A., Eddaoudi A., Meyer-Bahlburg A. et al. Novel suppressive function of transitional B cells in experimental arthritis//*J. Immunol.* 2007; 178: 7868–7878

Ferrannini E., Natali A. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure role of age and obesity. European Group for the study of. insulin : resistance (EGIR) // *Hypertension.* 1997; T. 30: 1144–1149.

Fessler M.B., Rubel L.L., Brown M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome// *Curr.Opin. Lipidol.* 2009; 20(5): 379 – 385.

Flores-Borja F., Bosma A., Reddy V., Ehrenstein M.R. et al. CD19+CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation // *Sci. Transl. Med.* 2013; 5(173):173ra123.10.1126.

Freiberg M.S., Pencina M.J., Agostino R.B. et al. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. //*Obesity.* 2008; 16(2): 463–469.

Garcia-Gomez I. et al. Angiogenic capacity of human omental stem cells // *Neurol Res.* 2005; 27(8):807–811.

Han J., Sun L., Fan X., Wang Z. et al. Role of regulatory b cells in neuroimmunologic disorders // *J. Neurosci Res.* 2016 Aug; 94(8): 693–701.

Iwata Y., Matsushita T., Horikawa M., Dilillo D.J. et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells// *Blood.* 2011;117: 530–541.

Jackson-Jones L.H., et al. Fat-associated lymphoid clusters control local IgM secretion during pleural infection and lung inflammation // *Nat. Commun.* 2016; 7:126–151.

Lackey D.E., Burk D.H., Ali M.R., Mostaedi R. et al. Contributions of adipose tissue architectural and tensile properties toward defining healthy and unhealthy obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014;306:E233–246.

Le Texier., Thebault P., Lavault P., Usal C.E. Long-term allograft tolerance is characterized by the accumulation of B cells exhibiting an inhibited profile // *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 429–438.

Matsumoto M., Fujii Y., Baba A., Hikida M. et al. The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through interleukin-10 production // *Immunity.* 2011;703–714.

Miles K., Heaney J., Sibinska Z., Salter D.J. et al. A tolerogenic role for Toll-like receptor 9 is revealed by B-cell interaction with DNA complexes expressed on apoptotic cells.*Proc. // Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 1092012; 109: 887–892.

Morrison R. On the functional aspects of the greater omentum // *British Medical Journal.* 1906;1:76–78.

Mukherjee R., Kanti Barman P., Kumar Thatoi P., Tripathy R. et al. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in sepsis and System Lupus Erythematosus//*Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. 13886. doi: 10.1038/srep13886.

Nathan C. Nonresolving inflammation // *Cell.* 140 2010; 140: 871–882.

Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis // *Nature.* 2011;480:104–108.

Parekh V.V., Prasad D.V., Banerjee P.P., Joshi B.N. et al. B cells activated by lipopolysaccharide, but not by anti-Ig and anti-CD40 antibody, induce anergy in CD8+ T cells: role of TGF- beta 1 // *J. Immunol.* 2003; 170: 5897–5911

Phillips C.M., Perry I.J. Does Inflammation Determine Metabolic Health Status in Obese and Nonobese Adults //*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98:E1610–1619.

- Rangel-Moreno J., et al.* Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens // *Immunity*. 2009; 30(5):731–743.
- Ray A., Wang L., Dittel B.N.* IL-10-independent regulatory B-cell subsets and mechanisms of action // *Int Immunol*. 2015; 27(10):531–6.10.1093/intimm/dxv033.
- Reaven G.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988; 37: 1595 – 99.
- Russo V. et al.* Comparison of human adipose-derived stem cells isolated from subcutaneous, omental, intrathoracic adipose tissue depots for regenerative applications // *Stem Cells Transl. Med*. 2014; 3 (2): 206–217.
- Ryan W. Grant and Vishwa Deep Dixit.* Adipose tissue as an immunological organ // *Obesity* (Silver Spring). 2015; Mar; 23(3): 512–518.
- Shah S. et al.* Cellular basis of tissue regeneration by omentum. // *PLoS One*. 2012;7(6):e38368.
- Tian J., Zekzer D., Hanssen L., Lu Y. et al.* Lipopolysaccharide - activated B cells down-regulate Th1 immunity and prevent autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice // *J. Immunol*. 2001; 167:1081–1089.
- Titov V.N., Dugin S.F.* Syndrome translocation, lipopolysac. 4: 21–37.
- Tsushima Y., Nishizawa H., Tochino Y., Nakatsuji H., et al.* Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity // *J. Biol. Chem*. 2013;288:27138–27149.
- Wen H., Gris D., Lei Y., Jha., Zhang L.* Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling // *Nat. Immunol*. 2011;12:408–415.

ГЛАВА 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПРОГРАММАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЛПА НА ЧАЭС С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

5.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПРОГРАММАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Среди медицинских проблем, связанных с пострадавшими при ликвидации аварии на ЧАЭС, диагностика, лечение и профилактика соматической патологии занимает центральное место. На протяжении многих лет в клиниках ВЦЭРМ проходят обследование и лечение ЛПА на ЧАЭС с цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологией, с заболеваниями органов дыхания, патологией желудочно-кишечного тракта и эндокринными заболеваниями, заболеваниями костно-мышечной системы. В программах обследования ЛПА на ЧАЭС важная роль принадлежит лабораторной диагностике. Перечень лабораторных исследований содержит более 200 показателей – это ферменты, субстраты, медиаторы, гормоны, маркеры воспаления, инфекционных заболеваний, аллергены, онкомаркеры, факторы свертывающей и противосвертывающей системы, параметры системы иммунитета.

Результаты лабораторных исследований используются в диагностических целях, для мониторинга течения заболевания, определения эффективности лечения, а также для установления механизмов развития заболевания у данной категории пациентов.

Исследование лабораторных параметров дает возможность клиницисту всесторонне оценить состояние метаболизма и кислородного режима, нарушение функции органов, провести диагностику метаболического синдрома и сопутствующей патологии, назначить патогенетически обоснованную терапию и проследить динамику исследованных показателей.

Важной задачей клинической лабораторной диагностики является обоснование использования наиболее значимых лабораторных показателей на основе анализа результатов обследования многочисленных групп ликвидаторов с учетом данных клинического обследования, сопутствующей патологии, применяемого лечения.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о лидирующей роли патологии сердечно-сосудистой системы у ЛПА на ЧАЭС. В последние годы наблюдается постепенный рост числа лиц с хронической патологией сосудов и нарастание ИБС. Кроме того, заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из основных причин смерти.

Доминирующей сопутствующей патологией при заболеваниях сердечно-сосудистой системы у ЛПА на ЧАЭС является ДЭ, что дает основание предполагать общие механизмы развития патологии сосудов как головного мозга, так и сердца.

В связи с тем, что нарушения коронарного и мозгового кровообращения развиваются либо на фоне атеросклеротического и гипертонического повреждения сосудов, либо вследствие изменения сосудистого тонуса выявление механизмов сосудистой патологии основывается на исследовании тех параметров обмена веществ, которые лежат в основе развития атеросклероза, нарушения проницаемости и интактности сосудистого эндотелия, регуляции тонуса сосудов. В последние годы в качестве риска развития сердечно-сосудистой патологии все чаще рассматривается комплекс метаболических нарушений, лежащих в основе патогенеза МС, который лежит в основе не только сосудистой патологии, но и патологии желудочно-кишечного тракта – второй по значимости патологии у ЛПА на ЧАЭС [Патогенетические механизмы формирования метаболического синдрома и особенности его терапии у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде, 2020].

С учетом результатов многолетних наблюдений за ЛПА на ЧАЭС и известных на сегодня факторов риска развития заболеваний в программу лабораторного обследования ЛПА на ЧАЭС должны входить методы оценки углеводного и липидного обмена, показателей дисфункции эндотелия, продукты обмена жировой ткани, гормональной регуляции функции щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, состояния системы гемостаза. Результаты этих исследований отражены в публикациях и получили обобщение в рамках выполнения целевой программы в 2020 году «Скрининг онкопатологии, метаболических нарушений, углубленное клинико-лабораторное обследование и формирование базы данных с его результатами по ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС».

В течение последних 10 лет при обследовании ЛПА на ЧАЭС в клиниках ВЦЭРМ было выполнено более 80 000 лабораторных исследований, 64 % из которых составляют биохимические и гормональные исследования. Более половины всех лабораторных исследований были выполнены у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, что соответствует эпидемиологическим данным о преобладании этой патологии у ЛПА на ЧАЭС.

Патогенез сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, подвергшихся воздействию малых доз радиации, остается спорным, что затрудняет выделение наиболее значимых диагностических критериев, которые позволили бы следить за динамикой процесса, проводить патогенетическую терапию и оценивать эффективность лечения. Некоторые авторы пишут о повреждающем действии радиации на кровеносные сосуды, что приводит к развитию ГБ и ИБС. Сообщается о раннем развитии атеросклероза сонных артерий и большой частоте ГБ и ИБС у ликвидаторов. Доминирующей сопутствующей патологией при заболеваниях ССС у ЛПА на ЧАЭС является дисциркуляторная энцефалопатия, что дает основание

предполагать общие механизмы развития патологии сосудов как головного мозга, так и сердца. Многолетние исследования, проводимые во ВЦЭРМ, демонстрируют формирование у ликвидаторов последствий аварии специфических молекулярных механизмов, способных осуществлять выраженное воздействие на эндотелий сосудов, что может реализоваться в его дисфункции, активации и повреждении, а значит, и в развитии сосудистой патологии [25 лет после Чернобыля, 2011]. В то же время, недостаточно данных, позволяющих однозначно связать варианты сосудистой патологии с маркерами эндотелиальной дисфункции и повреждения эндотелия. Решение этой проблемы, которая является недостаточно разработанной как в нашей стране, так и за рубежом, позволит обосновать мероприятия по профилактике сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

На протяжении многих лет в рамках Федеральной целевой программы во ВЦЭРМ обследованию и лечению ликвидаторов с БСК уделяется самое пристальное внимание. Перечень диагностических исследований постоянно расширяется в соответствии с рекомендациями профессиональных сообществ и достижениями медицинской науки.

В программах обследования ликвидаторов с БСК существенное место занимают лабораторные исследования, результаты которых используются в диагностических целях, для мониторинга течения заболевания, определения эффективности лечения, а также для установления механизмов развития патологии сосудов у данной категории пациентов.

Исследование более 60 лабораторных параметров дает возможность клиницисту всесторонне оценить состояние метаболизма и кислородного режима, нарушение функции органов, провести диагностику метаболического синдрома и сопутствующей патологии, назначить патогенетически обоснованную терапию и проследить динамику исследованных показателей [Дрыгина Л.Б., 2011]. Вместе с тем, большой объем диагностической информации затрудняет выбор наиболее значимых для пациента маркеров метаболических нарушений. В этой связи важной задачей клинической лабораторной диагностики становится обоснование использования наиболее значимых лабораторных показателей на основе анализа результатов обследования многочисленных групп ликвидаторов с БСК с учетом данных клинического обследования, сопутствующей патологии, применяемого лечения.

В связи с тем, что нарушения коронарного и мозгового кровообращения развиваются либо на фоне атеросклеротического и гипертонического повреждения сосудов, либо вследствие изменения сосудистого тонуса, выявление механизмов сосудистой патологии основывается на исследовании тех параметров обмена веществ, которые лежат в основе развития атеросклероза, нарушения проницаемости и интактности сосудистого эндотелия, регуляции тонуса сосудов [Хирманов В.Н. и др., 2011]. В связи с этим у ликвидаторов с сосудистой патологией – ИБС, ГБ и хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) были исследованы параметры системы

гемостаза, фибринолиза, липидного обмена, обмена гомоцистеина, процессов свободнорадикального окисления, реакций воспаления, состояния эндотелия.

О серьезных нарушениях обмена глюкозы можно судить по гипергликемии, которая выявляется более чем у 50 % ЛПА на ЧАЭС. Причиной гипергликемии может быть формирование инсулинорезистентности, наличие которой выявляется по значению индекса НОМА более 2,2. Для его расчета необходимо определение содержания инсулина. У большинства ЛПА на ЧАЭС даже без МС развивается инсулинорезистентность, которая создает основу для метаболического дисбаланса и может выступать в качестве фактора риска СД [Решетняк М.В. и др., 2011; Зыбина Н.Н. и др., 2016].

В патогенезе ИР существенная роль отводится метаболизму жировой ткани с повышенной секрецией адипокинов. При этом, лептин и резистин снижают чувствительность тканей к инсулину, а адипонектин повышает. Еще один белок причастен к возникновению ИР – это грелин, гастроинтестинальный гормон – регулятор энергетического гомеостаза. Показана возможность синтеза грелина кардиомиоцитами, в которых он проявляет защитные свойства, подавляя апоптоз кардиомиоцитов и клеток эндотелия. Известна и роль грелина в метаболизме инсулина, которая заключается во влиянии на синтез и секрецию инсулина. По данным исследования адипокинов можно сделать заключение о большой распространенности лептинемии у ЛПА на ЧАЭС, свидетельствуя о развитии лептинорезистентности, лежащей в основе формирования МС [Бобко О.В. и др., 2019].

Признаком метаболического дисбаланса является и снижение соотношения адипонектин/лептин менее 2 – более чем у 50 % ЛПА на ЧАЭС и очень низкому уровню грелина – менее 60,0 пг/мл, что соответствует глубоким метаболическим сдвигам. Закономерно, что наиболее ярко эти изменения проявляются в группе ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и выраженными признаками инсулинорезистентности (индекс НОМА).

Включение в программу обследования ЛПА на ЧАЭС определения инсулина и лептина позволяет оценить риск развития МС и СД.

Развитие метаболического дисбаланса тесно связано с рассогласованием биологических ритмов, которое реализуется в нарушении сна и десинхронозе физиологических функций организма. Основным регулятором синхронизации метаболических реакций является гормон эпифиза мелатонина. Ритм синтеза и секреции мелатонина имеет четкий циркадианный ритм с максимумом в ночное время и зависит от освещенности. Наши наблюдения по исследованию экскреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина с мочой (6-COMT) свидетельствуют о рассогласовании биологических ритмов у ЛПА на ЧАЭС с сердечно-сосудистой патологией, что проявляется в существенном снижении ночной продукции мелатонина, увеличении его вечерней экскреции в сочетании с

возрастанием вечерней концентрации кортизола и высоким уровнем адипокинов [Зыбина Н.Н. и др., 2016(5); Бобко О.В. и др., 2019]. Использование определения 6-СОМТ в образце суточной мочи методом иммуноферментного анализа мало пригодно для клинической практики ввиду больших колебаний показателей.

Наиболее информативным оказалось определение доли вечерней и ночной продукции 6-СОМТ в его суточной продукции. Так, для вечерней экскреции более 5 % может оцениваться как признак развития десинхроноза и метаболического дисбаланса у ЛПА на ЧАЭС с сердечно-сосудистой патологией. В связи с трудностью сбора образцов суточной мочи и высокой стоимостью исследования был проведен анализ информативности определения 6-СОМТ в порции утренней мочи с расчетом на креатинин. Значение экскреции 6-СОМТ менее 67,7 мкг/мг Сг позволяет судить о развитии десинхроноза.

Патология сосудов тесно связана с атеросклерозом, в основе формирования которого лежит дислипидемия. К атерогенным сдвигам липидного обмена относят возрастание содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП и триглицеридов, снижение уровня холестерина ЛПВП. Интегральным показателем дислипидемии является коэффициент атерогенности (КА), повышение которого отмечено у 50 % ЛПА на ЧАЭС. В целом, выраженность дислипидемии у ЛПА на ЧАЭС в последние годы – небольшая вследствие активного приема статинов. ЛПА на ЧАЭС с МС отличает повышенный уровень триглицеридов, выступающих в качестве самостоятельного атерогенного фактора. Следует обращать внимание на содержание триглицеридов более 1,7 ммоль/л, хотя верхний предел референтного интервала – 2,28 ммоль/л. Несмотря на современные возможности терапии, риск атеросклероза, а значит и сердечно-сосудистой патологии, остается очень высоким [Зыбина Н.Н. и др., 2011].

Высокими атерогенными свойствами обладает особый липопротеин – ЛП (а). К сожалению, в широкой лабораторной практике этот показатель почти не используется, так как считается, что его повышение может быть генетически обусловлено и встречается редко.

Также формирование атеросклероза может быть связано с нарушением обмена апобелков липопротеидов – апоА и апоВ, содержание которых при сосудистой патологии у ЛПА мы определяли в предыдущие годы. Заметными оказались изменения в содержании и соотношении апобелков липопротеидов. Если уровень апоА, белка ЛПВП был у всех обследованных ЛПА на ЧАЭС в пределах нормальных величин, то апоВ, белок ЛПНП и ЛПОНП, уровень которого рассматривается как самостоятельный фактор риска атеросклероза, имел повышенные значения у 68 % ЛПА на ЧАЭС. Вследствие этого отношение апоА к апоВ у большинства пациентов было ниже 1,5. Содержание апоВ не во всех случаях сопровождалось достоверным увеличением содержания в сыворотке ЛПА на ЧАЭС ЛПНП и ЛПОНП – основных апоВ-содержащих липопротеидов. Возможно, что увеличение уровня данного

показателя обусловлено липопротеидами промежуточной плотности, ремнантами ЛПОНП или патологическими формами липопротеидов, образование которых формирует дополнительные пути развития атеросклероза сосудов.

При анализе полученных результатов, вероятно, следует учитывать возраст обследованных ликвидаторов, но в большей степени то обстоятельство, что в результате реализации многолетних программ углубленного обследования все больше ликвидаторов имеют возможность получить лечение, основанное на стандартах оказания медицинской помощи и достижениях современной медицины

65,0 % ликвидаторов с БСК, проходивших обследование и лечение во ВЦЭРМ в последние годы, получали терапию с использованием статинов, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, антикоагулянтов, антиагрегантов, блокаторов Са-каналов, а 35 % – не принимали никаких препаратов. Закономерно именно в группе пациентов, принимающих статины изолированно или в сочетании с бета-блокаторами, определялись самые низкие значения общего холестерина, холестерина ЛПНП и КА. Наиболее выраженные атерогенные сдвиги наблюдались у пациентов без лекарственной терапии или при изолированном приеме ингибиторов АПФ и бета-блокаторов. При этом прием статинов оказывал выраженное влияние на отношение апоА/апоВ – $1,63 \pm 0,13$ (Ме – 1,7) за счет возрастания содержания апоА-белка. При этом уровень холестерина ЛПВП не показывал зависимости от характера лекарственной терапии. В группах пациентов без лекарственной терапии или при изолированном приеме ингибиторов АПФ и бета-блокаторов медиана распределения значений отношения апоА/апоВ равнялась 1,2, т.е. большинство пациентов этих групп имели соотношение апобелков ниже 1,5.

Исследование параметров, характеризующих дислипидемию, должно стать обязательным для ЛПА на ЧАЭС с патологией сосудов и включать не только холестерин и триглицериды, но обязательно холестерин ЛПВП, ЛПНП с расчетом коэффициента атерогенности. В качестве дополнительных маркеров атерогенных сдвигов следует использовать определение апобелков липопротеидов и оценивать их соотношение – апоА/апоВ > 1,5.

Наряду с нарушением липидного обмена, в атеросклеротическом поражении сосудов большую роль играют расстройства системы гемостаза, которые могут иметь и самостоятельное значение для развития сосудистой патологии как факторы, способствующие уменьшению кровотока вследствие увеличения вязкости крови и образования тромбов.

Параметры тромбоцитарного гемостаза у ЛПА на ЧАЭС в среднем резко не отличаются от нормы. Анализ распределения значений показал, что более 50 % ЛПА на ЧАЭС имели те или иные нарушения агрегации тромбоцитов. Чаще всего регистрируется повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, что указывает на наличие в кровотоке активных тромбоцитов, способных к тромбообразованию. У 43 % пациентов отмечается повышенная агрегация на низкие концентрации индукторов

агрегации и более чем у 60% – повышенная агрегация на коллаген, что косвенно указывает на повреждение сосудистого эндотелия [Авдушкина Л.А. и др., 2012].

Трудности выявления признаков активации тромбоцитов связаны с широким распространением антиагрегантной терапии. В связи с этим оценка функции тромбоцитов будет полезна при определении адекватности используемой терапии, так как существует такое явление, как аспиринорезистентность, и возможен длительный прием аспирина без угнетения функции тромбоцитов.

Если роль тромбоцитарного звена системы гемостаза в реализации тромбогенного потенциала крови при сосудистой патологии хорошо известна, то участие факторов плазменного гемостаза в механизмах тромботических осложнений неочевидна.

По современным представлениям, в основе формирования состояния «тромботической готовности» лежит развитие синдрома гиперкоагуляции, диагностика которого затруднена вследствие малой информативности скрининговых тестов – протромбиновое время, АПТВ, тромбиновое время, которые обычно используются для оценки риска кровотечения.

С появлением в лабораторной практике интегральных методов оценки плазменного гемостаза стало возможным оценивать гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови. К числу таких методов относится тест «Тромбодинамика» – метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания.

Тест реализуется с помощью лабораторно-диагностической системы «Регистратор тромбодинамики». Предварительно подготовленные образцы плазмы крови помещаются в каналы специальной измерительной кюветы, в которую вводится вставка-активатор с нанесенным покрытием, содержащим тканевый фактор, это имитирует место повреждения стенки кровеносного сосуда. Как только плазма соприкасается с тканевым фактором, запускается процесс свертывания, и от торца вставки-активатора начинается рост фибринового сгустка. Процесс возникновения и роста сгустка регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки при помощи метода темного поля в течение 30 мин. Полученная серия фотоизображений показывает как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка во времени.

Кроме роста основного сгустка, от вставки-активатора может регистрироваться динамика спонтанного свертывания в объеме плазмы крови, не контактирующей с активирующей поверхностью вставки.

Основными параметрами тромбодинамики являются:

Тlag (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Характеризует фазу инициации свертывания. Параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания.

V (мкм/мин) – скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста. Если из-за интенсивного образования спонтанных сгустков параметр не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается в 5-минутном интервале, предшествующим началу образования спонтанных сгустков. Характеризует фазу распространения свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина. Чувствителен к концентрации микровезикул.

Tsp (мин) – время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой-активатором. Характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.

Интегральная оценка параметров плазменного гемостаза методом «Тромбодинамика» в группе ЛПА на ЧАЭС демонстрирует существенное увеличение скорости образования фибринового сгустка и формирование спонтанных сгустков в измерительной ячейке на удалении от активатора свертывания. Более чем у половины ЛПА на ЧАЭС обнаружены повышенные уровни фибриногена, FVIII, D-димера и FW, что указывает на высокий гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови, а также и на дисфункцию эндотелия. Возрастание уровней маркеров гиперкоагуляции коррелирует с выраженностью атеросклероза, что можно рассматривать как подтверждение существенной роли гиперкоагуляции в патогенезе сердечно-сосудистой патологии у ЛПА на ЧАЭС [Старцева О.Н. и др., 2015].

ЛПА на ЧАЭС существенно отличаются от лиц контрольной группы по уровню ингибитора активатора пламиногена (РАI-1). В группе ЛПА на ЧАЭС медиана содержания РАI-1 составляет 31,6 [12,6; 70,2] нг/мл при референтном интервале 7,0–43,0 нг/мл, а в группе контроля – 19,2 [10,3; 46,3] нг/мл, $p < 0,05$. Возрастание содержания РАI-1 ассоциировано как с замедлением фибринолиза, так и с активацией метаболизма жировой ткани и метаболическим синдромом, признаки которого существенно выражены у ЛПА на ЧАЭС [Зыбина Н.Н. и др., 2017].

Возрастанию риска тромбообразования способствует так же и гипергомоцистеинемия. В группе ЛПА на ЧАЭС гипергомоцистеинемия наблюдается у 72,3 % обследованных лиц с медианой 13,7 [10,9; 17,0] мкмоль/л при референтном интервале (5–12) мкмоль/л. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипергомоцистеинемия в группе ЛПА на ЧАЭС обусловлена дефицитом витаминов, прием которых может способствовать снижению содержания гомоцистеина и уменьшить риски тромбообразования, связанные с гипергомоцистеинемией [Зыбина Н.Н. и др., 2011].

Таким образом, включение в программу обследования ЛПА на ЧАЭС интегрального теста «Тромбодинамика» дает возможность оценивать гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови, который в комплексе с определением FVIII, D-димера, FW, гомоцистеина позволит обосновать способы коррекции

нарушений в системе свертывания крови с целью профилактики тромботических осложнений у ЛПА на ЧАЭС с сердечно-сосудистой патологией.

Основной причиной возникновения и развития сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии является снижение локального кровотока, уменьшение кровоснабжения сердца или мозга с последующим функциональным или органическим поражением органа. Процесс тромбообразования, который является ведущим фактором уменьшения просвета сосуда, тесно связан с повреждением внутренней оболочки сосуда. Нарушение целостности эндотелия, который в норме выполняет важные гомеостатические функции, может стать отправной точкой в цепи патофизиологических реакций, приводящих к окклюзии мелких сосудов, что наблюдается у ЛПА на ЧАЭС.

У ЛПА на ЧАЭС с сосудистой патологией развивается целый комплекс патохимических сдвигов, свидетельствующих о ключевой роли повреждения эндотелия, как важного патогенетического фактора этой патологии.

Свободные радикалы кислорода и некоторые цитокины, гиперпродукция которых постоянно определяется у ЛПА на ЧАЭС с сосудистой патологией [Зыбина Н.Н. и др., 2011], обладают способностью напрямую взаимодействовать с клетками эндотелия, повреждая его и изменяя тонус сосудов. Воспаление, признаком которого являются повышенные уровни С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов у ЛПА на ЧАЭС, также является мощным фактором повреждения эндотелия. Нарушение обмена апобелков липопротеинов, характерное для ЛПА на ЧАЭС, проявляет свои атерогенные свойства также посредством влияния на эндотелий сосудов.

Мощным фактором поражения эндотелия является нарушение обмена гомоцистеина (ГЦ), которое было отмечено нами у 24 % ЛПА на ЧАЭС.

У обследованных нами ЛПА на ЧАЭС (140 человек) с сердечно-сосудистой (ГБ и ИБС) и цереброваскулярной патологией (ХНМК) концентрация ГЦ в плазме крови составляла $(15,0 \pm 0,6)$ мкмоль/л, медиана (Me) – 14,2 мкмоль/л, что превышало установленную дискриминационную норму для данного показателя.

Нельзя исключать, что к повышению уровня ГЦ у мужчин – ЛПА на ЧАЭС приводит курение, поскольку никотин снижает содержание в крови пиридоксальфосфата (витамина В₆). Поскольку гипергомоцистеинемия поддается коррекции с помощью приема фолиевой кислоты и витаминов группы В, своевременное выявление повышенного содержания ГЦ в плазме крови ЛПА на ЧАЭС может способствовать снижению риска осложнений от сосудистых заболеваний.

Значимым маркером дисфункции эндотелия является эндотелин-1 (ЭТ-1), синтез которого регулируется рядом факторов, которые имеют важное значение в функционировании сердечно-сосудистой системы. Например, такие факторы, как пульсовое растяжение стенки сосуда, ее повреждение и рН, усиливают выработку ЭТ-1. Физическая нагрузка и гипоксия повышают его миокардиальную экспрессию. Окисленные ЛПОНП, глюкоза, инсулин и тромбин стимулируют синтез ЭТ-1. Также

синтез ЭТ-1 стимулируют такие вазоконстрикторы, как ангиотензин-2, катехоламины, факторы роста и цитокины. Оксид азота, простаглицлин, эстрогены и предсердный натрийуретический пептид ингибируют синтез ЭТ-1 [Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н., 2011].

Особенно важен тот факт, что экспрессия гена ЭТ-1 и его синтез стимулируются повышенным содержанием липопротеинов низкой плотности. Повышенные концентрации ЭТ-1 обнаружены в атеросклеротических бляшках сосудов человека, что говорит о том, что ЭТ-1 может играть важную роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Результаты обследования ликвидаторов показали, что в группе пациентов с ГБ и ИБС содержание ЭТ-1 составило ($5,46 \pm 0,37$) пмоль/л, а в группе с ХНМК – ($5,61 \pm 1,63$) пмоль/л, что было достоверно выше значений в группе здоровых лиц – ($1,62 \pm 0,75$) пмоль/л, $p < 0,05$.

Фактор Виллебранда является наиболее известным маркером повреждения сосудов. Он относится к числу молекул, секретируемых эндотелием, и опосредует начальный этап адгезии тромбоцитов. Существенное повышение фактора Виллебранда в сыворотке крови определяется при заболеваниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (например, сахарный диабет, атеросклероз). Увеличение его содержания свидетельствует о дисфункции эндотелия.

По нашим данным, у 23,5 % ЛПА на ЧАЭС с сосудистой патологией была повышена активность фактора Виллебранда. Кроме того, корреляционный анализ показал достоверную положительную связь активности фактора Виллебранда с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = 0,67$), с содержанием продуктов ПОЛ в сыворотке крови ($r = 0,47$), продукцией АФК нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови ($r = 0,49$ и $r = 0,37$ соответственно), а также с коэффициентом атерогенности ($r = 0,32$). Эти данные подтверждают предположение о том, что возрастание атерогенных сдвигов, увеличение функциональной активности тромбоцитов и гиперпродукция активных форм кислорода лейкоцитами периферической крови у ЛПА на ЧАЭС с сосудистой патологией служат реальными причинами повреждения эндотелия сосудов, которое, в свою очередь, формирует морфологическую основу уменьшения коронарного и церебрального кровотока и, в конечном итоге, приводит к развитию сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Об этом же свидетельствуют выявленные корреляционные связи изученных метаболических параметров с уровнем депрессии, нарушением мышления и когнитивных функций, ухудшением зрительной памяти, снижением мозговых функций. Так, например, достоверная обратно пропорциональная зависимость была выявлена между уровнем ЛПВП, апобелка В, общего холестерина, продуктов ПОЛ и коэффициента атерогенности с уровнем депрессии, нарушением мышления, функциональной активности мозга, т.е. усугубление атерогенных сдвигов и активация

процессов свободно-радикального окисления приводят к развитию депрессивных состояний, ухудшению когнитивных функций, памяти.

Эти данные подтверждают участие изученных механизмов в развитии сосудистой патологии и позволяют разрабатывать патогенетические способы профилактики и медикаментозной коррекции сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Полученные во ВЦЭРМ данные свидетельствуют о высокой (75 %) распространенности метаболического синдрома среди ЛПА на ЧАЭС с БСК. Более половины (55,6 %) ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом имеют клинически выраженное ожирение. Практически у всех этих пациентов встречается артериальная гипертензия (95 %).

Высокая распространенность метаболического синдрома в группе ликвидаторов только отчасти может быть обусловлена немолодым возрастом этих пациентов, который в среднем составил 66 лет, хотя у большинства обследованных имелись типичные факторы риска, среди которых – гиподинамия, неправильное питание и курение. Эти факторы, наряду с генетической предрасположенностью, а также комплексом специфических факторов воздействия радиационной аварии способствовали развитию метаболического синдрома.

Результаты обследования ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и преимущественно с сердечно-сосудистой патологией были представлены в монографии «25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции» (2011). В последние годы нами был проведен анализ лабораторных маркеров метаболического синдрома в группе ликвидаторов с ХНМК.

Аналогично пациентам с кардиальной патологией ЛПА на ЧАЭС с ХНМК с метаболическим синдромом имели индекс массы тела (ИМТ) в среднем ($30,3 \pm 0,6$) $\text{кг}/\text{м}^2$ (Me – 30,5 [28,4; 32,0]), что было существенно выше, чем у пациентов без метаболического синдрома, – ($25,3 \pm 0,6$) $\text{кг}/\text{м}^2$ (Me – 24,7 [24,0; 26,5]). При этом 53,2 % ЛПА на ЧАЭС этой группы имели ожирение I степени (ИМТ = 30–34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), ожирения II и III степени не было выявлено. Средний показатель окружности талии у ЛПА на ЧАЭС с ХНМК при наличии метаболического синдрома составил ($105,4 \pm 1,8$) см, а у пациентов с сердечно-сосудистой патологией – ($106,5 \pm 10,4$) см [Зыбина Н.Н. и др., 2016].

Изменения липидного спектра также были идентичны тем, которые были выявлены у ЛПА на ЧАЭС с сердечно-сосудистой патологией при метаболическом синдроме. Для метаболического синдрома у пациентов с ХНМК были характерны более глубокие атерогенные сдвиги показателей липидного обмена относительно группы сравнения (пациенты с ХНМК без метаболического синдрома). Наиболее ярко эти различия проявлялись в уровне триглицеридов и холестерина ЛПВП, так как

именно эти показатели чаще использовались в качестве критерия метаболического синдрома. Соответственно были выявлены существенные различия в значениях интегральных показателей атерогенных сдвигов – коэффициента атерогенности и соотношения апоА и апоВ (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Коэффициент атерогенности и соотношение апоА/апоВ у ЛПА на ЧАЭС с ХНМК,
Ме [25 %; 75 %]

Показатели	ЛПА на ЧАЭС с ХНМК	
	без метаболического синдрома	с метаболическим синдромом
Коэффициент атерогенности	3,2 [2,7; 4,0]	4,4 [4,0; 5,4]*
апоА/апоВ	1,6 [1,23; 2,03]	1,2 [1,01; 1,36]*

Из представленных данных видно, в группе ликвидаторов с метаболическим синдромом 50,0 % пациентов имели коэффициент атерогенности больше 3,1, а 37,9 % – соотношение апоА/апоВ меньше 1,5. При этом отдельные параметры липидного спектра могут находиться в пределах референтного интервала, что свидетельствует в пользу большей информативности именно интегральных показателей, характеризующих атерогенные сдвиги метаболизма липидов.

Важным фактором риска развития атеросклероза, наряду с дислипидемией, является уровень С-реактивного белка (СРБ), как индикатора воспаления в стенке сосудов. Содержание СРБвч в сыворотке крови ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом при ХНМК свидетельствует о более высоком риске атеросклероза сосудов относительно группы сравнения (Ме – 2,0 мг/л [1,3; 3,5] и Ме – 0,7 мг/л [0,4; 2,8] соответственно), при этом у пациентов с кардиальной патологией уровень СРБвч был существенно выше – (4,02±0,3) мг/л.

Нарушения углеводного обмена у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом при сердечно-сосудистой патологии отмечались в 81,1 % случаев. Из них – сахарный диабет 2-го типа был у 43,3%, нарушения толерантности к глюкозе – у 36,7% ЛПА на ЧАЭС, а нарушенная гликемия натощак – у 20% ЛПА на ЧАЭС. У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом при ХНМК только у 12,3 % был сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе выявлялось у 32,2 %, а гипергликемия натощак – у 10,5 % пациентов, а в группе без метаболического синдрома не было пациентов с сахарным диабетом, и только у 19,3 % определялось нарушение толерантности к глюкозе.

В группе ЛПА на ЧАЭС с ХНМК не было выявлено пациентов с гиперинсулинемией. Однако в группе с метаболическим синдромом чаще определялись более высокие уровни инсулина, чем в группе сравнения (Ме – 9,8 мМЕ/л [5,5; 11,2] и Ме – 5,5 мМЕ/л [3,9; 7,8]).

У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом в группе с сердечно-сосудистой патологией показатели базальной инсулинемии колебались в значительных пределах, и среднее значение базальной инсулинемии составило $(9,9 \pm 0,5)$ мМЕ/л.

Более показательным для диагностики инсулинорезистентности, лежащей в основе патогенеза метаболического синдрома, является определение индекса НОМА, при расчете которого учитывается как концентрация глюкозы, так и инсулина. Медиана распределения значений индекса НОМА у пациентов с метаболическим синдромом при ХНМК равнялась $2,52$ [$1,39$; $3,06$], а в группе без метаболического синдрома – $1,63$ [$0,85$; $1,89$], т.е. 96 % пациентов имели значение этого индекса больше 1,0, что соответствует инсулинорезистентности. Важно отметить, что среди пациентов без метаболического синдрома в 65,0 % случаев также можно было диагностировать инсулинорезистентность.

Гиперлептинемия выявлялась у пациентов с ХНМК гораздо чаще, чем у ЛПА на ЧАЭС с кардиальной патологией, у которых при метаболическом синдроме концентрация лептина в плазме крови в среднем составила $(12,7 \pm 1,4)$ нг/мл, а при его отсутствии – $(2,8 \pm 0,3)$ нг/мл, что соответствует нормальным значениям $(2,0–5,6)$ нг/мл.

Метаболический синдром у пациентов с ХНМК сопровождался гиперлептинемией со средним уровнем лептина $(16,2 \pm 2,1)$ нг/мл (Ме – $12,0$ нг/мл, [$8,8$; $21,5$]), а в группе без метаболического синдрома – $(9,0 \pm 1,3)$ нг/мл (Ме – $6,5$ [$3,8$; $11,7$]), т.е. и в этой группе более чем 50 % пациентов имели уровень лептина выше верхнего предела референтного интервала – $(2,0–5,6)$ нг/мл. Таким образом, гиперлептинемия у ЛПА на ЧАЭС с ХНМК встречалась почти в 75 % случаев, что указывает на частое наличие лептинорезистентности у этой категории больных. Концентрация адипонектина в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом при ХНМК в среднем составила $(10,5 \pm 0,6)$ нг/мл (Ме – $9,8$ [$7,9$; $12,2$]), что соответствует нормальным показателям у большинства пациентов ($8–30$ нг/мл). Гипоадипонектинемия встречалась в 25 % случаев.

Для пациентов с ХНМК характерным было увеличение уровня ингибитора плазминогена 1-го типа (РАI-1) более чем у 75 % обследованных ликвидаторов. Даже у пациентов без метаболического синдрома медиана распределения значений РАI-1 равнялась $44,5$ нг/мл [$30,6$; $60,4$], а при наличии метаболического синдрома была еще выше – $65,6$ нг/мл [$45,3$; $95,6$] (референтный интервал: $7,0–43$ нг/мл).

Жировые клетки секретируют РАI-1, который первично подавляет активность плазминогена, а значит влияет на реологические свойства крови. Для оценки протромбогенных изменений особенно важна связь РАI-I с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. Уровень РАI-1 в плазме крови повышен при ожирении и прямо коррелирует с выраженностью метаболического синдрома, являясь предиктором СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. РАI-1 может не только способствовать развитию тромбогенной готовности при МС, но и вызывать снижение

чувствительности к инсулину в жировой ткани. В связи с этим и учитывая большую частоту выявления повышенной концентрации PAI-1 у ликвидаторов с ХНМК, можно рекомендовать включение этого параметра в алгоритмы диагностики БСК этой категории пациентов, особенно при метаболическом синдроме.

Среди часто встречающихся маркеров метаболического синдрома рассматривается и гиперурикемия, которая выявлялась в группе ЛПА на ЧАЭС в 30,1 % случаев и была более выражена именно у пациентов с метаболическим синдромом при кардиальной патологии – $(409 \pm 5,6)$ мкмоль/л, в то время как в отсутствие этого синдрома концентрация мочевой кислоты в плазме крови была значительно меньше: в среднем (347 ± 74) мкмоль/л [при ХНМК: $(383 \pm 15,5)$ и $(314,9 \pm 9,6)$ мкмоль/л соответственно].

В качестве новых маркеров метаболического синдрома выступают фруктоза и неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Ранее нами было показано, что у обследованных ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом концентрация фруктозы в плазме крови натощак в среднем составила $(0,8 \pm 0,98)$ ммоль/л [(доверительный интервал (ДИ) – $(0,46 \pm 1,14)$ ммоль/л, что значительно превышает нормальные показатели: натощак у здоровых людей концентрация фруктозы в плазме составляет менее 1 мг/дл или 0,03 ммоль/л)]. У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом концентрация НЭЖК в плазме крови в среднем составляла $(0,55 \pm 0,26)$ ммоль/л. Повышение концентрации НЭЖК в плазме натощак (свыше 0,9 ммоль/л) наблюдалось у 16,9 % ЛПА на ЧАЭС [Цветкова М.В. и др., 2010; Решетняк М.В. и др., 2011].

В патогенезе метаболического синдрома важное место может занимать нарушение продукции мелатонина, о чем свидетельствуют публикации последних лет. Наиболее изученной является диагностическая значимость мелатонина и его производных при инсомнии, которая довольно часто присутствует в качестве клинического признака БСК, особенно ХНМК. Препараты мелатонина широко применяют в клинической практике. В связи с этим в программу обследования ЛПА на ЧАЭС с БСК в последние годы было включено определение экскреции основного метаболита мелатонина – 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT). Так как на синтез мелатонина существенное влияние оказывает прием бета-блокаторов, при анализе экскреции 6-SOMT нами были использованы данные пациентов, не принимающих эти препараты [Тихомирова О.В. и др., 2018].

Отбор диагностически значимых лабораторных показателей (основных и дополнительных) для оценки эффективности проводимой патогенетической терапии явился одним из главных результатов проведенного исследования.

У ЛПА на ЧАЭС с МС и БСК, наряду со стандартным обследованием, целесообразно дополнительно определять маркеры активации тромбоцитарного и плазменного гемостаза, показатели, характеризующие инсулино- и лептинорезистентность, экскрецию метаболитов мелатонина.

Таким образом, поиск и внедрение в клиническую практику дополнительных диагностических тестов будет способствовать своевременному выявлению МС у ЛПА на ЧАЭС. Понимание истинных причин МС и патогенетических механизмов развития инсулинорезистентности позволит разработать более эффективные способы профилактики и коррекции этого обменного нарушения, что в итоге может способствовать снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у данной категории пациентов.

Представляется очевидным, что диагностика, лечение и профилактика сосудистой патологии у ЛПА на ЧАЭС должны проводиться с учетом выявленных механизмов ее развития. Проведенные нами исследования позволили расшифровать далеко не все механизмы развития патологического процесса в сосудах у ЛПА на ЧАЭС. Тем не менее, уже сегодня мы имеем достаточно информации для того, чтобы сформулировать общие принципы лабораторной диагностики сосудистых заболеваний у ликвидаторов, на основе которой становится возможным проведение патогенетически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Прежде всего следует учитывать общность патогенеза сосудистых заболеваний у ЛПА на ЧАЭС как при сердечно-сосудистой, так и при цереброваскулярной патологии, что подтверждают результаты наших исследований. Об этом же свидетельствует и большой процент ЛПА на ЧАЭС, у которых одновременно диагностируются ИБС и ДЭ. Все это дает основание в дальнейшем говорить о механизмах и профилактике сосудистых заболеваний без указания системной принадлежности.

Важным этапом, предшествующим проведению мероприятий по лечению и профилактике сосудистых заболеваний, должен стать анализ патогенетического варианта вида сосудистой патологии у каждого конкретного пациента. Как демонстрируют результаты нашей работы, только примерно у 60 % ЛПА на ЧАЭС формируются выраженные атерогенные сдвиги и состояние окислительного стресса, у 43 % – нарушения в системе гемостаза, только 25 % – имеют гипергомоцистеинемию и признаки повреждения эндотелия. В связи с этим выбор профилактического комплекса должен быть основан как на общих представлениях о механизмах развития сосудистой патологии у ЛПА на ЧАЭС, так и на индивидуальном анализе клинических и патофизиологических признаков патологии сосудов, психофизиологического состояния пациента, лабораторных маркерах, свидетельствующих о том или ином преобладающем варианте метаболических сдвигов.

Второе важное положение, вытекающее из результатов работы, заключается в комплексном участии всех выявленных молекулярных механизмов в развитии патологического процесса в сосудистом русле, основой которого является повреждение сосудистого эндотелия. В результате наших многолетних исследований можно с уверенностью утверждать, что в алгоритмы лабораторной диагностики при сосудистой патологии у ликвидаторов необходимо включать:

- исследование параметров обмена липопротеинов с обязательным определением соотношения апоА/апоВ;
- оценку системы гемостаза как плазменного, так и тромбоцитарного;
- определение параметров, характеризующих выраженность окислительного стресса;
- выявление маркёров воспалительной реакции – определение высокочувствительного С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов;
- оценку дисфункции или повреждения эндотелия.

Основными направлениями программы профилактики заболеваний сосудов у ЛПА на ЧАЭС, видимо, должны стать терапевтические мероприятия, предупреждающие появление дислипидемий, ограничивающие процессы свободнорадикального окисления, подавляющие реакции воспаления, в том числе избыточный синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, снижающие функциональную активность тромбоцитов, поддерживающие структурную целостность и функциональную активность сосудистого эндотелия.

Важным условием успешности такого рода мероприятий является использование адекватных методов лабораторной диагностики, позволяющих определять для каждого конкретного пациента необходимый патогенетически обоснованный план лечебных и профилактических мероприятий, а также получать объективную информацию об эффективности проводимой терапии.

Литература

Авдушкина Л.А., Бычкова Н.В., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Сердечно-сосудистые заболевания среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС – фокус на тромбоциты // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 2 (43). С. 122–127.

Бобко О.В., Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Клиценко О.А. Маркеры десинхроноза в оценке риска развития метаболического синдрома // Медицинский алфавит № 4(379). Современная лаборатория. 2019. Т. № 1. С. 21–27.

Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н. Клиническая лабораторная диагностика в оценке состояния здоровья у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 65–73.

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В. Лабораторная диагностика десинхронозов при болезнях системы кровообращения // Интегративная неврология. Нейродегенерация и десинхроноз: материалы 2-ой научно-практической конференции с международным участием / Под ред. С.С. Алексанина, О.В. Тихомировой. СПб: Альта Астра, 2016. С. 11–14.

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Бобко О.В., Фролова М.Ю. Маркеры метаболического синдрома у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с дисциркуляторной энцефалопатией // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2016. № 1. С. 41–47.

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Дрыгина Л.Б., Давыдова Н.И. Алгоритмы лабораторной диагностики при сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Под ред. проф. С.С. Алексанина. СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. С. 442 – 460.

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Старцева О.Н., Вавилова Т.В. Интегральная оценка состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2017. № 4. С. 57–66.

Патогенетические механизмы формирования метаболического синдрома и особенности его терапии у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде. Руководство. СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, 2020. 98 с.

Решетняк М.В., Зыбина Н.Н., Хирманов В.Н., Фролова М.Ю. Дополнительные лабораторные маркеры метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 79–83.

Старцева О.Н., Фролова М.Ю., Зыбина Н.Н. Интегральная оценка состояния системы гемостаза у пациентов с заболеваниями системы кровообращения // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 9. С. 130.

Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Бобко О.В., Фролова М.Ю. Клинико-лабораторное обоснование применения мелатонина при хронических цереброваскулярных заболеваниях и метаболическом синдроме // Научно-практический журнал «Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова», 2018. №12. С. 44–48.

Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Решетняк М.В., Фролова М.Ю. Метаболический сердечно-сосудистый синдром и атеросклероз // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Под ред. проф. С.С. Алексанина. СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб.», 2011. С. 55 – 79.

Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль незатерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Артер. гиперт. 2010. Т. 16, № 1. С. 93–103.

25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Под ред. С.С. Алексанина. СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб.», 2011. 736 с.

5.2. ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ВТОРИЧНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Комплексное исследование количественных и функциональных характеристик иммунокомпетентных клеток, а именно пролиферативной, регуляторной и цитотоксической функций, продукции ими медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокинов, параметров гуморального звена и системы врожденного иммунитета позволяет определить вклад этой регуляторной интегральной системы в патогенез соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

В литературе представлены данные об изменении в цитокиновом звене иммунитета при воздействии малых доз ионизирующего излучения [Тимошевский А.А., 2010]. Тем не менее, изменения продукции цитокинов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период и роль этих изменений в формировании соматической патологии также описаны недостаточно полно [Калинина Н.М. и др., 1997].

При изучении пострadiационных последствий *in vitro* была выявлена высокая чувствительность системы цитокинов к воздействиям ионизирующей радиации. При исследовании *in vitro* выявлено, что ионизирующая радиация модулирует скорость транскрипции гена фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в миелоцитах и стимулирует экспрессию генов цитокинов [Neta R. et al., 1991, 1992, 1997]. Низкие дозы радиации индуцировали продукцию ФНО- α астроцитами и клетками микроглии [Neta R. et al., 1991, 1992, 1997]. Повышенная продукция IL-1 β , IL-6 и ФНО- α клетками иммунной

системы в ответ на ионизирующее излучение связана, прежде всего, с защитой макроорганизма от повреждающего действия радиации.

При обследовании пациентов, перенесших воздействие ионизирующего излучения, было выявлено, что увеличенная продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и ФНО- α мононуклеарами периферической крови (МНПК) в отдаленный период после облучения стимулирует пролиферацию астроцитов, клеток эндотелия и увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера [Kureshi S.A. et al., 1994; Rubin P. et al., 1995].

В последние десятилетия появились много работ, посвященных изучению особенностей синтеза межклеточных медиаторов - цитокинов и их роли в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, а именно, атеросклероза, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Было показано, что у больных с эссенциальной гипертензией увеличено содержание интерлейкина-1 β (IL-1 β) в сыворотке крови. Между уровнем этого цитокина и артериальным давлением выявлена положительная корреляция [Dalekos G.N. et al., 1997]. Возможным объяснением взаимосвязей между высоким уровнем IL-1 β в сыворотке и повышением артериального давления, по мнению авторов, может быть то, что этот цитокин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Другим возможным механизмом действия IL-1 β на уровень артериального давления является его стимулирующее влияние на продукцию гормонов и медиаторов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [Dinarello C.A., 2009, 2010]. IL-1 β стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки, активируя PDGF – тромбоцитарный ростовой фактор [Raines E.W. et al., 1989].

Добавление IL-1 β в культуру миоцитов стенки сосудов увеличивает экспрессию рецепторов ангиотензина I типа. В то же время, при сочетанном введении в культуру IL-1 β и ФНО- α наблюдается снижение экспрессии этих рецепторов [Sasamura H. et al., 1997].

Установлено, что активированные Т-лимфоциты в атеросклеротических бляшках продуцируют IL-4 [Hansson G.K. et al., 1988]. В клетках, формирующих атеросклеротические бляшки, обнаружена мРНК интерлейкина-8 [Apostolopoulos J. et al., 1996]. Этот цитокин действует как митоген и хемоаттрактант для гладкомышечных клеток сосудистой стенки [Yue T. et al., 1994] При исследовании культуры этих клеток выявлено, что IL-4 индуцирует экспрессию молекул адгезии VCAM-1 [Li H et al., 2003], такой же эффект дает ФНО- α [Iademarco M.F. et al., 1998]. Добавление в культуру миоцитов стенки сосудов IL-1 β , IL-4, IL-8 приводит к увеличению продукции 12-липооксигеназы - фермента, способствующего миграции и пролиферации этих клеток [Clinton S.K. et al., 1992; Natarajan R. et al., 1997].

Известно, что IL-1 β и ФНО- α подавляют сократительную способность миокарда [Finkel M.S. et al., 1992], однако механизмы этого подавления остаются невыясненными. Одним из возможных объяснений этого воздействия принято считать индукцию провоспалительными цитокинами активных форм кислорода, подавляющих сократительную способность миокарда [Chandrasekar V. et al., 1997; Erperly M., 1999]. Свободные радикалы постоянно образуются в организме, однако, в случае повышения их продукции или недостаточности антиоксидантных систем могут сложиться условия для повреждения клеток. Свободные радикалы в организме образуются, в частности, при синтезе простагландинов, который может индуцироваться IL-1 β и ФНО- α .

Таким образом, описанные выше механизмы патогенного действия активных форм кислорода могут опосредоваться гиперпродукцией IL-1 β и ФНО- α и иметь важное значение в прогрессировании ИБС [Emerit I. et al., 1997].

Известно, что изменение антиоксидантного статуса ведет к активации перекисного окисления липидов и образованию АФК. Гиперпродукция ФНО- α играет роль не только в развитии окислительного стресса, но и в апоптозе кардиомиоцитов. ФНО- α влияет также на клетки эндотелия, в которых под действием этого цитокина увеличивается продукция оксида азота, индуцируется окислительный стресс и апоптоз [Ferrari R. et al., 1998]. У пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, отмечена повышенная концентрация ФНО- α в плазме крови [Komajda M. et al., 1998].

Выявлена корреляция между концентрацией ФНО- α и выраженностью клинических, гемодинамических и нейроэндокринных нарушений при ХСН [Ferrari R. et al., 1995, Testa M. et al., 1996]. ФНО- α способствует увеличению продукции индуцируемой NO-синтазы (iNOS) – фермента, обеспечивающего синтез оксида азота – метаболита, участвующего в сигнальной трансдукции кардиомиоцитов. Оксид азота также способствует снижению сократительной способности кардиомиоцитов и может вызывать их апоптоз [Packer M. et al., 1995; Narula J. et al., 1996].

При исследовании *in vitro* показано, что IL-1 β и кардиотропин (белок из семейства IL-1 β) способствуют пролиферации культивируемых кардиомиоцитов. Этот эффект реализуется после связывания IL-1 β со своими рецепторами на поверхности кардиомиоцита, что приводит к активации каскада реакций фосфорилирования/дефосфорилирования, которые через активацию ядерных транскрипционных факторов (NF κ B, NF-AT) стимулируют пролиферацию кардиомиоцитов [Nefti M.A. et al., 1998].

Установлено, что цитокины (IL-1 β , IL-6, ФНО- α) могут способствовать снижению сократительной способности миокарда. Моноциты/макрофаги и эндотелиальные клетки под воздействием IL-1 β , IL-6, TNF- α синтезируют iNOS,

после чего осуществляется продукция этими клетками NO, подавляющего сократительную способность кардиомиоцитов (рис. 5.1). Т-лимфоциты и НК-клетки под воздействием ИЛ-1 β продуцируют IFN- γ , который также подавляет сократительную способность миокарда. IL-1 β , IL-6, TNF- α оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты как через синтез NO, так и NO-независимым путем [Kelly R.A. et al., 1997].

ФНО- α подавляет сократительную способность миокарда, ингибируя проникновение ионов Ca²⁺ в кардиомиоциты [Squadrito F. et al., 1993; Krown K. et al., 1995]. Этот цитокин способствует возрастанию продукции и снижению выведения триглицеридов, повышение уровня которых увеличивает риск развития атеросклероза коронарных артерий. Отмечено, что тяжесть сердечной недостаточности коррелирует с уровнем ФНО- α в периферической крови [Torre-Amione G. et al., 1996].

Изучение взаимосвязи между уровнем ФНО- α и IL-6 в плазме крови и степенью сердечной недостаточности выявило, что, помимо повышенного уровня этих цитокинов у больных по сравнению с контролем наблюдалась положительная корреляция между выраженностью симптомов сердечной недостаточности и уровнем ФНО- α и IL-6 [Hasdai D. et al., 1996].

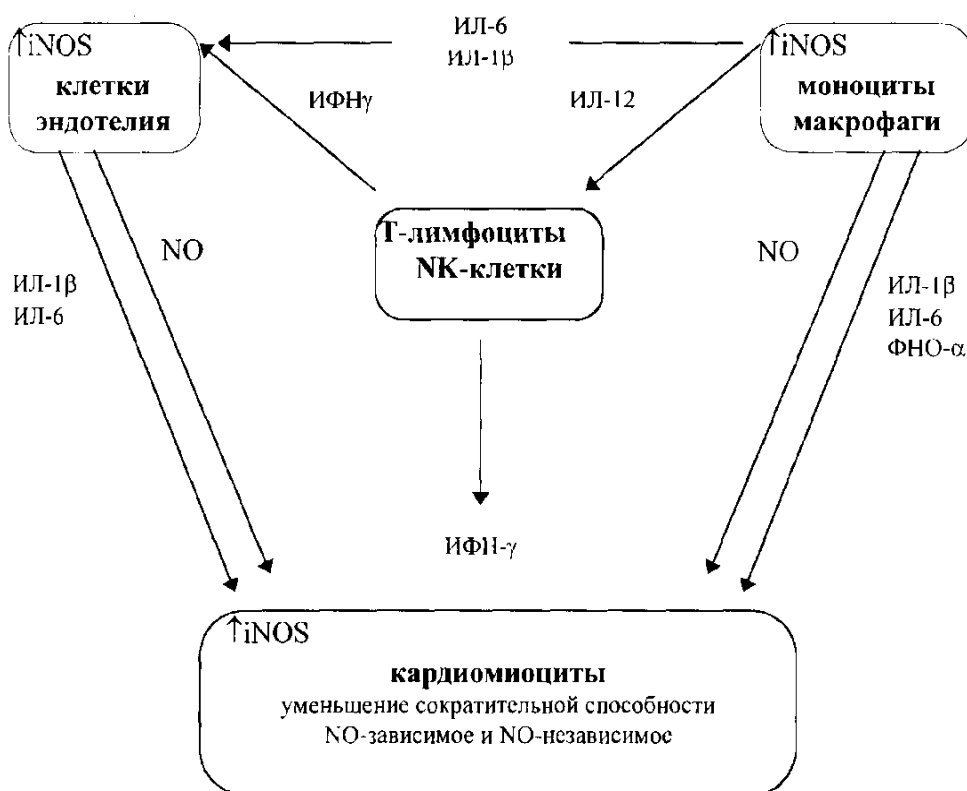


Рис.5.1. Механизмы подавления сократительной способности миокарда цитокинами [Kelly R.A. et al.,1997, с изменениями].

Изучение уровня IL-1 β в сыворотке периферической крови у пациентов, страдающих заболеваниями, связанными с патологией коронарных артерий, показало, что наибольший уровень IL-1 β отмечается у пациентов со стенокардией и невыраженным (< 50 % просвета артерии) коронарным стенозом [Colucci W.S. et al., 1998].

Одной из причин функциональной недостаточности миокарда при ИБС является изменение его структуры вследствие гипертрофии кардиомиоцитов, возможной причиной которого является гиперпродукция IL-1 β [Thaik S.M. et al., 1995]. Установлено, что гипертрофия сердечных миоцитов приводит к их апоптозу. Структура миокарда поддерживается компонентами внеклеточного матрикса, к их числу относятся: коллаген, протеогликаны, фибронектин и протеазы. В настоящее время получены доказательства, что под воздействием различных факторов миокардиальные фибробласты и эндотелиальные клетки, продуцируя компоненты внеклеточного матрикса, играют ключевую роль в постишемической трансформации миокарда.

К числу таких факторов отнесен нейротрансмиттер симпатической нервной системы – норадреналин, который, связываясь с адренергическим рецептором, способен стимулировать продукцию коллагена фибробластами. Эндотелин, продуцируемый в основном эндотелиоцитами, обладает свойством как стимулировать, так и подавлять синтез коллагена [Burgess M.L. et al., 1994]. Некоторые компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин, остеоопонтин), связываясь с молекулами адгезии (ICAM-1, VCAM), экспрессированными на поверхности кардиомиоцитов, фибробластов и эпителиальных клеток, могут играть важную роль в развитии структурной перестройки миокарда [Ikeda U. et al., 1994]. Наиболее известным стимулирующим воздействием, способствующим гипертрофии сердечной мышцы, является гемодинамическая перегрузка сердца [Colucci W.S. et al., 1997], которая активизирует систему вторичных мессенджеров (синтез протеинкиназы C, повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺), что приводит к активации транскрипционных факторов и стимулированию гипертрофических процессов.

Роль цитокинов во всех перечисленных межмолекулярных и межклеточных взаимодействиях, имеющих место при ИБС (рис. 5.2), окончательно не определена, однако очевидно, что, являясь медиаторами межклеточной кооперации, цитокины напрямую или через систему посредников не могут не влиять на указанные процессы.

При обследовании ЛПА на ЧАЭС через 30 лет после аварии в основную группу ($n=132$) были включены мужчины, жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области, которые участвовали в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. Возраст обследованных ЛПА на ЧАЭС составил от 45 до 65 лет, средний возраст – (55,65 \pm 0,64) года.

Документально подтвержденная полученная доза облучения составила не более 20 сГр. Соматическая патология у лиц обследованной категории, учитывая возраст и воздействие комплекса факторов радиационной аварии, на момент обследования характеризовалась полиорганностью.

Ведущее место по заболеваемости, инвалидности занимали болезни системы кровообращения. Группой сравнения были сопоставимые по полу, возрасту и диагнозу пациенты, не подвергшиеся воздействию комплекса факторов радиационной аварии (КФРА).



Рис. 5.2. Межмолекулярные и межклеточные взаимодействия, имеющие место при ИБС [Colucci W.S. et al., 1997, с изменениями].

При изучении спонтанной и индуцированной продукции ФНО- α мононуклеарами периферической крови (МНПК) и оценке содержания цитокина в сыворотке крови у пациентов сравниваемых групп были выявлены следующие особенности. Данные исследования представлены в табл. 5.2.

Таблица 5.2

Показатели продукции ФНО- α *in vivo* и *in vitro*, (M \pm m), пг/мл

	Спонтанная продукция	Индукцированная продукция	Сыворотка крови
ЛПА (1-я группа), <i>n</i> =33	170 \pm 18*	310 \pm 45	120 \pm 33*
Группа сравнения (2-я группа), <i>n</i> =18	130 \pm 26	429 \pm 87	33 \pm 15
Референтные значения	0–30	500–1500	0–30

* $p < 0,05$.

Как видно из табл. 5.2, спонтанная продукция ФНО- α была максимальной в группе ЛПА на ЧАЭС и достоверно превышала значения в группе сравнения, была в 5 раз с лишним выше верхней границы референтных значений.

Обращает на себя внимание значительно сниженная индуцированная продукция ФНО- α в группе ЛПА на ЧАЭС по сравнению с референтными значениями. Снижение возможности клеток продуцировать ФНО- α в ответ на антигенный стимул наиболее ярко выявляется при изучении индекса стимуляции (ИС). ИС ФНО- α в группе ЛПА на ЧАЭС составлял 1,8, а в группе сравнения – 3,2.

Таким образом, нарушение продукции ФНО- α в ответ на антигенную стимуляцию, выраженное в группе ЛПА на ЧАЭС, может быть связано с длительной гиперпродукцией ФНО- α клетками периферической крови, последующим нарушением аутокринной регуляции цитокина и рефрактерностью клеток-продуцентов к антигенному стимулу. Особенностью обследованной группы ЛПА на ЧАЭС явилось достоверное повышение уровня ФНО- α в периферической крови по сравнению с пациентами группы сравнения и референтными значениями.

В связи с необходимостью уточнения механизмов нарушения продукции ФНО- α МНПК ликвидаторов с патологией сердечно-сосудистой системы были изучены синтез и продукция цитокина на уровне одной клетки. Данные представлены в табл. 5.3.

Таблица 5.3

Число клеток (%), синтезирующих ФНО- α , у пациентов сравниваемых групп, (M \pm m), пг/мл

Показатель	ЛПА на ЧАЭС, <i>n</i> = 42	Группа сравнения, <i>n</i> = 14
ФНО- α , внутриклеточная форма	8,9 \pm 1,1 *	4,4 \pm 0,3
ФНО- α , поверхностная форма	7,4 \pm 0,6*	4,8 \pm 0,7

* $p < 0,05$.

Как видно из данных, представленных в табл. 5.3, в 1-й группе ЛПА на ЧАЭС отмечается достоверное увеличение количества клеток с внутриклеточной и поверхностной формами ФНО- α . Выявленные изменения в синтезе ФНО- α в обследованных группах пациентов с сердечно-сосудистой патологией согласуются с данными литературы о том, что ФНО- α принимает участие в формировании данной патологии [Hargreaves R.G. et al., 1997].

Более выраженные нарушения, выявленные в группе ЛПА на ЧАЭС, подтверждают данные литературы о том, что облучение в малых дозах значительно усиливает продукцию ФНО- α [Natarajan R. et al., 1997], который способствует усилению развития апоптотических процессов в иммунокомпетентных клетках [Ярилин А. А., 1996].

Были выявлены также изменения синтеза ИЛ-4 в группе ЛПА на ЧАЭС (в отличие от группы сравнения). Данные представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4

Число клеток (%), синтезирующих ИЛ-4, у пациентов сравниваемых групп, (M \pm m), пг/мл

Показатель	ЛПА на ЧАЭС, <i>n</i> = 40	Группа сравнения, <i>n</i> = 14
ИЛ-4, внутриклеточная форма	18,30 \pm 1,93 *	3,28 \pm 0,98
ИЛ-4, поверхностная форма	1,62 \pm 0,19	1,3 \pm 0,19

* $p < 0,01$.

Как видно из табл. 5.4, в группе ЛПА на ЧАЭС было отмечено достоверное увеличение синтеза ИЛ-4 в сравнении с МНПК группы сравнения ($p = 0,01$), что может свидетельствовать о переключении иммунного ответа с Th1 на Th2, менее эффективный в элиминации патогенов.

Особенности синтеза ИЛ-6 у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в сравнении с группой лиц без КФРА в анамнезе представлены в табл. 5.5.

Таблица 5.5

Число клеток (%), синтезирующих ИЛ-6, у пациентов сравниваемых групп, (M \pm m), пг/мл

Показатель	ЛПА на ЧАЭС, <i>n</i> = 43	Группа сравнения, <i>n</i> = 14
ИЛ-6 Внутриклеточная форма	13,10 \pm 1,21*	2,08 \pm 0,62
ИЛ-6 Поверхностная форма	1,40 \pm 0,17	2,89 \pm 0,49

* $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения.

При изучении синтеза и продукции ИЛ-6 у ликвидаторов отмечалось достоверное увеличение числа клеток, синтезирующих Th2-цитокин по отношению к группе сравнения. Выявление повышения числа клеток, синтезирующих ИЛ-6, который, как

известно, способствует снижению сократительной способности миокарда, является одним из звеньев патогенеза развития сердечно-сосудистой патологии у ЛПА на ЧАЭС.

Таким образом, в результате проведенных исследований было выявлено, что под воздействием комплекса факторов аварии на ЧАЭС, в том числе ионизирующей радиации, происходит изменение количества клеток, спонтанно синтезирующих и продуцирующих цитокины.

Усиление синтеза ФНО- α способствует формированию сердечно-сосудистой патологии у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения. Известно, что ФНО- α вызывает изменения эндотелиальных клеток и за счет активации адгезионных молекул приводит к множественной сосудистой патологии. Также ФНО- α влияет на процессы коагуляции, способствующие тромбозу [Кетлинский С.А., 2008]. Исходя из этих данных, можно предположить, что в группе ЛПА на ЧАЭС процесс развития сердечно-сосудистой патологии более выражен за счет усиленного синтеза данного цитокина.

Фундаментальные исследования последних лет свидетельствуют о существенной роли иммунного воспаления в патогенезе атеросклероза. Прогрессирование атеросклеротического поражения стенки сосудов обусловлено образованием иммунных комплексов (ИК), содержащих неизмененные или модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП-ИК), повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Выявлены биологические отличия ЛПНП-ИК от других типов ИК, клинко-патогенетические особенности гуморального аутоиммунного ответа, определяемые изотипом антител к ЛПНП.

Известно, что одним из следствий взаимодействия ЛПНП-ИК с моноцитами является увеличение продукции ими цитокинов, многочисленные регуляторные эффекты которых имеют значение в патогенезе атеросклероза. Результаты исследований как отечественных, так и зарубежных авторов свидетельствуют о достоверной корреляции повышенной продукции цитокинов с выраженностью клинических проявлений ИБС, значительным повышением содержания ФНО- α и ИЛ- 1β в сыворотке при дестабилизации течения ИБС, одним из следствий повышения уровня цитокинов является индукция ими экспрессии молекул адгезии sICAM-1.

У статинов, которыми широко пользуются терапевты, кроме непосредственной гиполипидемической направленности, выявлен ряд плеотропных эффектов. К таким эффектам относятся противовоспалительные эффекты – статины понижают в сыворотке уровень С-реактивного белка. Кроме того, исследования *in vitro* продемонстрировали, что статины уменьшают секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ- 1β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 эндотелиальными клетками и макрофагами.

Обследование ЛПА на ЧАЭС в отдаленные сроки после аварии (через 30 лет) выявило сохраняющуюся активацию в Т-клеточном звене иммунной системы, повышенный уровень спонтанной продукции и содержания в сыворотке крови

провоспалительных цитокинов. Если в первые годы после аварии на ЧАЭС гиперпродукция провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови у ЛПА на ЧАЭС была компенсаторной реакцией макроорганизма на действие КФРА и направлена на поддержание гомеостаза (результаты многочисленных исследований доказывают радиопротективные эффекты IL-1 β , ФНО- α , IL-6, IFN- γ и других провоспалительных цитокинов), то в дальнейшем поддержание иммунного воспаления способствовало формированию особенностей заболеваний сердечно-сосудистой системы у этой категории лиц [Бычкова И.Б. и др., 2000; Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003].

Результаты исследования параметров иммунитета у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга в группе ЛПА на ЧАЭС ($n=31$) и группе сравнения (пациенты с аналогичной патологией, без воздействия КФРА в анамнезе, $n=19$) представлены в табл. 5.6.

Таблица 5.6

Сравнительная характеристика основных иммунологических показателей у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и пациентов группы сравнения

Параметр	ЛПА на ЧАЭС	Группа сравнения
Лимфоциты, %	28,4 \pm 1,55*	36,1 \pm 1,4
Лимфоциты, абс. число	2079 \pm 114*	2539 \pm 132
CD3+, абс. число	1470 \pm 88*	1829 \pm 132
CD3+HLADR+, %	6,6 \pm 0,4*	2,2 \pm 0,3
CD4+, абс. число	878 \pm 54*	1090 \pm 110
CD16+CD56+, абс. число	273 \pm 35*	406 \pm 68
CD16+CD56+HLADR+, %	1,4 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1
CD25, %	11,8 \pm 0,6*	3,6 \pm 0,6
CD25, абс. число	245 \pm 27*	102 \pm 23
CD95, %	6,7 \pm 0,9	7,6 \pm 1,0
CD95, абс. число	130,0 \pm 18	190 \pm 28
CD4+CD8+, %	2,5 \pm 0,4*	0,8 \pm 0,1
CD19+CD5+, %	3,6 \pm 0,7*	1,5 \pm 0,3
IL-1 β сыв., пг/мл	93 \pm 20*	35 \pm 3
IL-6 спонт., пг/мл	217 \pm 26*	59 \pm 5
IL-10 сыв., пг/мл	24 \pm 18	20 \pm 6
IL-1 индуц., пг/мл	80 \pm 12*	417 \pm 15
ФНО- α сыв., пг/мл	120 \pm 33*	39 \pm 10
ФНО- α индуц., пг/мл	262 \pm 59 *	542 \pm 91
IFN γ сыв., пг/мл	324 \pm 119 *	51 \pm 8
IFN γ спонт., пг/мл	140 \pm 37*	37 \pm 5

* $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

В группе ЛПА на ЧАЭС по сравнению с группой сравнения отмечается снижение абсолютного количества лимфоцитов следующих субпопуляций: CD3, CD4, CD16, CD95 (что определяется достоверно более низким числом лимфоцитов в группе ЛПА на ЧАЭС).

Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25-маркер ранней активации – $(11,8 \pm 0,6)$ %, количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) – $(6,6 \pm 0,4)$ %, активированных NK-клеток (CD(16+56)+HLADR+) – $(1,4 \pm 0,1)$ %, было выше, чем в контрольной группе. Количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов – CD3+CD4+ было выше, чем в группе сравнения и превышало верхнюю границу популяционной нормы. Количество аутореактивных В-1-лимфоцитов (CD19+CD5+) также превышало показатели в контрольной группе и границы популяционной нормы.

При сопоставлении результатов обследования пациентов обеих групп обращает на себя внимание активация продукции провоспалительных цитокинов в группе ЛПА на ЧАЭС в отличие от группы сравнения, в которой не было выявлено достоверных отклонений от референтных значений при оценке спонтанной продукции провоспалительных цитокинов. У ЛПА на ЧАЭС наблюдается повышение сывороточного содержания IL-1 β ($p < 0,05$), ФНО- α ($p < 0,01$). Отмечено снижение индуцированной продукции ФНО- α ($p < 0,05$). По сравнению с контрольной группой отмечены повышенные спонтанная продукция IL-6 ($p < 0,01$) (содержание в сыворотке выше нормы) и спонтанная продукция IFN- γ .

У ЛПА на ЧАЭС, как и в группе сравнения, отмечается нормальное содержание IL-10 в сыворотке крови. Снижение индуцированной продукции IL-1 β , ФНО- α , IL-10 позволяет предположить наличие хронического иммунного воспаления в условиях отсутствия механизмов его супрессии.

В целом, отмеченные изменения продукции цитокинов имеют существенное значение в формировании патологии сосудистых стенок, поскольку провоспалительные цитокины являются медиаторами повреждения эндотелия [Хирманов В.Н., Сидоров М.Г., 2009].

Под действием провоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-1, IFN- γ клетками эндотелия осуществляется активная экспрессия молекул адгезии, а лейкоцитами – их лигандов. Повышение адгезивности к стенкам эндотелия предшествует выходу клеток из сосудистого русла в ткани. IL-1, IL-6, ФНО- α , активируя лейкоциты, способствуют лейкоцитарной инфильтрации сердечной мышцы при инфаркте миокарда. Провоспалительные цитокины принимают участие в развитии атеросклероза, поскольку метаболизм холестерина регулируется ими. В результате активации провоспалительными цитокинами ФНО- α , IL-1, IFN- γ эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, нейтрофилов, макрофагов, клеток микро- и астроглии индуцируется продукция этими клетками NO-синтазы – фермента, участвующего в синтезе оксида азота. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы в гладкомышечных клетках сосудов и увеличивает, таким образом, концентрацию циклической ГМФ [Epperly M., 1999; Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003].

Еще одним из механизмов повреждения сосудов является формирование у ЛПА на ЧАЭС вторичного антифосфолипидного синдрома с образованием антифосфолипидных антител.

У 65 % ЛПА на ЧАЭС из 120 обследованных уровень антифосфолипидных антител превышал нормальные значения, что, по-видимому, свидетельствует о формировании вторичного антифосфолипидного синдрома у этой когорты пациентов.

Как известно, нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний. Дисфункция эндотелия в значительной степени влияет на развитие неконтролируемой коагуляции крови. Подобная патология может формироваться при заболеваниях аутоиммунного генеза, объединенных в симптомокомплекс с общим названием антифосфолипидный синдром (АФС). Серологическими маркерами АФС являются антифосфолипидные антитела (АФА). Частота обнаружения АФА увеличивается с возрастом, особенно у лиц старшего возраста с сосудистыми заболеваниями. У 50–70 % пациентов с АФА сосудистая патология может развиваться длительно, в течение 20 лет. Клиническим проявлениям АФС, специфичности и физиологической активности АФА, их эффектам при связывании с мишенями посвящены многочисленные исследования [Калинина Н.М. и др., 2004; Grumbach I. et al., 2005].

Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов имеет выраженную метаболическую активность и выполняет различные функции. Дисфункция эндотелия, которая формируется, в том числе, под воздействием провоспалительных цитокинов IL-1 β , ФНО- α и др., способствует развитию тромбозов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и т.д. Сосудистая стенка принимает непосредственное участие в регуляции коагулогического потенциала крови, вырабатывая различные эндотелиальные факторы, которые условно можно разделить на тромбогенные и атромбогенные. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ преобладает над тромбогенными, что служит условием тромборезистентности. На луминальной поверхности эндотелиоцитов находятся рецепторы ко многим биологически активным веществам, в том числе к цитокинам, которые оказывают не только локальное, но и системное действие на сосуды и клетки крови. Нарушение целостности сосудистой стенки или изменение функциональных свойств эндотелиальных клеток сопровождается дисбалансом тромбогенных и атромбогенных сосудистых факторов и приводит к нарушениям в системе гемостаза.

Диагностика аутоиммунных заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

К эндогенным факторам, способным нарушать целостность сосудистой стенки или вызывать дисфункцию эндотелия, относятся аутоиммунные антитела. Они

способны проявлять мембраноагрессивные свойства, что способствует тромбообразованию [Калинина Н.М. и др., 2004; Grumbach I. et al., 2005]

Патогенез АФС связывают с нарушением целостности и/или функциональной активности эндотелиоцитов из-за образования иммунных комплексов с эндотелиальными и тромбоцитарными белками, участвующими в гемостазе. Существуют различные теории, которые объясняют клеточные и молекулярные механизмы, с помощью которых АФА инициируют тромбозы. Одна из них предполагает активацию эндотелиальных клеток при присоединении АФА, что проявляется экспрессией молекул адгезии, увеличением секреции цитокинов и метаболизма простаглицина. Вторая – базируется на окислительном повреждении сосудистого эндотелия. Окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) захватываются макрофагами, что приводит к их активации, продукции цитокинов и последующему повреждению эндотелиальных клеток. Это подтверждает тот факт, что аутоантитела к окисленным ЛПНП циркулируют в ассоциации с АФА и некоторые АФА перекрестно реагируют с окисленными ЛПНП. АФА отличаются от других ингибиторов коагуляции тем, что они связывают антигены, иммобилизованные на поверхности анионной фосфолипидной мембраны и, как правило, не снижают их уровень в крови.

Антифосфолипидные антитела, повышение которых отмечено у 65,1 % ЛПА на ЧАЭС, играют ведущую роль в патогенезе антифосфолипидного синдрома. Широкий спектр антигенов, к которым образуются АФА, обеспечивает разнообразие предполагаемых патофизиологических механизмов и гетерогенность клинических проявлений синдрома.

Реализацией длительного иммунного воспаления у ЛПА на ЧАЭС, характеризующегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, активацией клеток, участвующих в иммунном ответе, стал срыв аутоотолерантности.

При оценке параметров иммунитета ЛПА на ЧАЭС через 30 лет после аварии выделены показатели, совокупность которых свидетельствует о срыве аутоотолерантности. Отмечается увеличение в крови количества аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, снижение числа регуляторных Т-клеток и продукции противовоспалительных цитокинов, оказывающих ингибирующее действие на развитие аутоиммунного ответа. Повышение в крови количества «дубль-позитивных» Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов рассматривается как условия развития аутоагрессии [Евстратова И.В., 2004; Sugumar A., 2009].

К гуморальным показателям аутоиммунного процесса относят повышение продукции IL-6, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, IFN- γ , увеличение продукции которого способствует представлению антигенов собственных тканей. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются снижение синтеза и продукции трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и IL-10 – противовоспалительных цитокинов [Комаровская М.Е., 1992;

Sugumar, 2009] Обследование ликвидаторов включало определение «дубль»-позитивных Т-лимфоцитов (CD4+CD8+), количество которых, превышающее границу популяционной нормы, рассматривается в качестве одной из предпосылок развития аутоиммунного процесса, так как свидетельствует о срыве иммунологической толерантности. Увеличение этого показателя выявлено у 30 % обследованных.

Среди В-клеток выделяют две основные субпопуляции, а именно: В-1, В-2 и по завершении иммунного ответа образуются два типа В-клеток памяти (CD27+CD5+, CD27+CD19) [Savitsky D. et al., 2006]. Субпопуляции В-1 и В-2 возможно различить по наличию поверхностного маркера CD5. CD19+CD5+ или В-1-лимфоциты являются клетками, ответственными за продукцию аутоантител. Высокое содержание (треть и более от общего количества В-лимфоцитов) наблюдается при системных и некомпенсированных органоспецифических аутоиммунных заболеваниях. Наличие аутореактивных клонов В-лимфоцитов в количестве, превышающем верхнюю границу нормы, также является предпосылкой к развитию аутоагрессии, свидетельствует о срыве механизмов иммунологической толерантности.

У ЛПА на ЧАЭС также исследованы такие показатели, как Т-регуляторные клетки с фенотипом CD4+CD25+CD127 – [Baecher-Allan C. et al., 2006], которые, по современным воззрениям, являются главными клетками, супрессирующими аутоиммунный ответ. Кроме этого, определялись антинуклеарные, АФА, антитела к ДНК нативной и денатурированной, к париетальным клеткам.

Исследование у ЛПА на ЧАЭС субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови выявило у 15 % увеличение количества клеток, экспрессирующих CD19+CD5+.

Число Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+CD127 было снижено у 10,1 % обследованных ЛПА на ЧАЭС [Baecher-Allan C. et al., 2006].

Таким образом, приблизительно у 30 % ЛПА на ЧАЭС обследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови позволило выявить предпосылки развития аутоиммунной патологии – увеличение количества аутореактивных клонов как Т-, так и В-лимфоцитов, снижение Т-регуляторных клеток, что свидетельствует о срыве иммунологической толерантности.

Среди органоспецифических заболеваний аутоиммунной природы описаны заболевания желудочно-кишечного тракта, в их диагностике большое значение имеет определение специфических антител, концентрация которых, превышающая нормативное значение, может предшествовать появлению клинических симптомов [Лапин С.В., Тотолян А.А., 2010].

Как известно, развитие аутоиммунных заболеваний является следствием утраты организмом толерантности в отношении собственных антигенов. Аутоиммунный ответ на аллоантигены является антигенспецифическим.

В настоящее время число аутоиммунных заболеваний органов эндокринной системы достаточно высоко. К ним относятся инсулинозависимый сахарный диабет 1-го типа, болезнь Аддисона, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, а

именно, диффузный токсический зоб, болезнь Хашимото, атрофический аутоиммунный тиреоидит, а также полигландулярные синдромы I и II типа.

По мнению многих авторов, аутоиммунный тиреоидит относится к самым частым заболеваниям щитовидной железы, наблюдается у 20–40 % взрослого населения с тиреоидной патологией и является основной причиной первичного гипотиреоза. Проблема развития тиреоидной аутоиммунной патологии приобрела особую актуальность после Чернобыльской катастрофы.

В обследованной группе ЛПА на ЧАЭС не наблюдалось увеличения спонтанной продукции и повышенного содержания в сыворотке IL-1 β , однако, имело место увеличение спонтанной продукции антагониста рецептора интерлейкина-1 α , β (IL-1ra). Индуцированная продукция ростового фактора интерлейкина-2, продуцируемого Т-хелперами I типа, равнялась (10,17 \pm 5,02) пг/мл и была ниже средних значений этого показателя в популяции здоровых лиц (27,7 \pm 6,4). В обследуемой группе пациентов наблюдалась высокая спонтанная продукция IFN- γ (181,4 \pm 87,5). IFN- γ , основными продуцентами которого являются Т-хелперы I типа и натуральные киллеры, способен усиливать экспрессию антигенов HLA и транспортных белков, необходимых для представления антигенов, в том числе аутореактивным Т-лимфоцитам. У ЛПА на ЧАЭС с аутоиммунным тиреоидитом имела место высокая спонтанная продукция IL-6, гиперпродукция которого, по данным литературы, рассматривается как периферический механизм восстановления иммунологической толерантности. У ЛПА на ЧАЭС с аутоиммунным тиреоидитом через 30 лет после аварии сохраняется высокое содержание в сыворотке провоспалительного цитокина ФНО- α .

Выявленные изменения в иммунной системе можно рассматривать как неустойчивое равновесие факторов, поддерживающих аутоиммунный процесс (высокий уровень спонтанной продукции интерферона- γ , высокое содержание в сыворотке ФНО- α) и факторов, направленных на восстановление иммунологической толерантности (высокий уровень спонтанной продукции IL-6, IL-1ra, низкая индуцированная продукция IL-2).

Алгоритм исследования иммунологических показателей у ЛПА на ЧАЭС с аутоиммунным тиреоидитом должен включать следующие основные методы:

1. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с исследованием:

- активированных Т-лимфоцитов (CD3+ HLAII+);
- В-лимфоцитов (CD19+ HLAII+);
- аутореактивных клонов Т- лимфоцитов (CD3+ CD8+ CD4+) и В-лимфоцитов (CD19+ CD5+).

2. Определение спонтанной и индуцированной продукции и содержания в сыворотке IL-1, IL-2, IL6, ФНО- α , интерферона- γ , IL-1-рецепторного антагониста.

Из дополнительных методов целесообразно рекомендовать:

- определение количества профессиональных клеток-эффекторов, несущих двойные маркеры;

- определение количества профессиональных клеток-эффекторов (CD16bright CD56 dim), (CD3+CD8+).

Аутоиммунный панкреатит (АИП) – это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, возникающее и у ЛПА на ЧАЭС.

Значимый переворот в изучении АИП был достигнут в 2001 г., когда Н. Намао и соавт. сообщили о высоком уровне IgG4 в сыворотке у пациентов с АИП. Впоследствии Т. Kamisawa и соавт. [Kamisawa T. et al., 2004, 2005, 2006] описали интенсивную инфильтрацию IgG4-положительными клетками при АИП не только поджелудочной железы, но также и других органов. Из этих наблюдений предположили, что АИП может быть звеном системной болезни, известной как IgG4-связанная болезнь (ISD) [Kamisawa T. et al., 2003].

Типичные изменения серологических тестов включают повышение в плазме уровня γ -глобулинов или иммуноглобулинов, в частности IgG4, наличие антиядерных антител, а также антител к лактоферрину, карбоангидразе II, гладким мышцам. Гистологическими критериями АИП являются перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация или фиброз, облитерирующий флебит, повышенное содержание IgG4-положительных плазматических клеток в тканях поджелудочной железы.

У всех пациентов диагноз АИП верифицировали по совокупности клинических данных в сочетании с иммунологическими и инструментальными (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) методами по предложенным критериям [Aoki S. et al., 2005]. При этом использовали следующие иммунологические методы диагностики: а) определение С-пептида, антител: антинуклеарных (ANA), антимитохондриальных (АМА), к тиреопероксидазе (анти-ТРО), к тиреоглобулину (anti-TG), к париетальным клеткам, к глиадину; б) оценку иммунореактивного инсулина (ИРИ). При обследовании у пациентов с АИП выявлены следующие лабораторные маркеры аутоиммунной патологии:

- антитела к ТПО – у 32,1 %;
- антитела к париетальным клеткам – у 5,1 %;
- антинуклеарные антитела – у 25,6 %;
- ревматоидный фактор – у 7,7 %;
- антитела к антигену печени, почек и глиадину – у 1,3 %.

В литературе, посвященной вопросам иммунологической толерантности, большое внимание уделяется процессам дифференцировки, апоптоза лимфоцитов в центральных органах иммуногенеза, особенно субпопуляциям дубль-позитивных Т-лимфоцитов – низкодифференцированных Т-клеток, вероятность нахождения среди которых аутореактивных Т-клонов чрезвычайно высока. Повышение уровня этих незрелых Т-клеток в крови рассматривается как одно из условий развития аутоагрессии. В настоящее время среди В-клеток выделяют две основные

субпопуляции, а именно, В-1, В-2. Согласно литературным данным, в сравнении с В-2 В-1-клетки – относительно длительно живущие, несут на своей поверхности низкоаффинный В-клеточный рецептор, преобладают в брюшной и плевральной полостях, а также в миндалинах. В результате иммунного ответа формируются две популяции клеток-памяти с маркерами CD27+CD5+ и CD27+CD19+.

В-1-клетки вызывают значительный интерес за счет того, что их ассоциируют с продукцией аутоантител, в том числе и при аутоиммунной патологии. По данным литературы, В-1-клетки ответственны за продукцию циркулирующих естественных антител, которые являются разновидностью аутореактивных антител. Естественные антитела полиспецифичны, составляют значительную часть аутореактивного репертуара, представлены разными субклассами иммуноглобулинов. Они связываются с низкой или умеренной аффинностью со структурно неоднородными эпитопами «чужих» или собственных молекул, тем самым участвуют в защите от бактериальных патогенов в начале иммунного ответа, распознавании аутоантигенов, элиминации продуктов апоптоза. Естественные аутоантитела могут быть обнаружены в крови у больных с аутоиммунными заболеваниями в повышенных концентрациях без индукции повреждения нормальных тканей. Значительное увеличение CD19+CD5+-клеток было отмечено у пациентов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, синдроме Шегрена, миастении, инсулинзависимом диабете и тиреоидите Хашимото.

Пристальное внимание уделяется регуляторным клеткам, которые обладают супрессорной активностью. Т-регуляторные клетки имеют следующий фенотип – CD3+CD4+CD25brightCD127dim-to-negFOXP3+ CD45R0+CD95+. Исследования показали, что FOXP3, который кодирует фактор транскрипции скурфин (scurfin), является главным регулирующим геном для развития и функционирования CD4+CD25high регуляторных Т-клеток. CD127 представляет из себя α -цепь гетеродимерного рецептора IL-7, который состоит из CD127 и общей γ -цепи, которая представлена и у других рецепторов цитокинов (IL-2R, IL-4R, IL-9R, IL-15R и IL-21R). CD127 экспрессируется на тимоцитах, Т- и В-предшественниках, зрелых Т-клетках, моноцитах и некоторых других лимфоидных и миелоидных клетках. Показано, что IL-7R играет важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т-клеток.

Высокое содержание в периферической крови Т-регуляторных клеток наблюдается у пациентов с гиперреактивным иммунным ответом. Вероятно, такая ситуация является отражением попыток иммунной системы ограничить избыточную активацию клеток. Снижение Т-регуляторных клеток в периферической крови у пациентов с аутоиммунными заболеваниями относится к числу неблагоприятных признаков и сопутствует обострению.

Натуральные киллерные клетки – клетки-эффекторы, участвующие не только в противоинфекционном, но и в аутоиммунном ответе. Их роль в аутоагрессии

обусловлена способностью реализовать антителоспецифическую цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням, в том числе к клеткам поджелудочной железы, антигены которых, приобретая свойства иммуногенности, участвуют в реализации аутоиммунного ответа. Эта субпопуляция лимфоцитов может осуществлять киллинг клеток-мишеней, реализуя лиганд-рецепторный, перфорин-гранзимный опосредованный апоптоз. Доказана способность НК-клеток в активации аутореактивных В-лимфоцитов.

Иммунологическими показателями местного иммунитета при аутоиммунном панкреатите, по данным зарубежных авторов, являются лимфоплазматическая инфильтрация поджелудочной железы, особенно в области протока, наличие в инфильтрате плазматических клеток, экспрессирующих G4, субпопуляции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR. Обнаружение в инфильтрированной стенке протока железы собственных клеток, экспрессирующих HLA DR, является общепринятым критерием аутопрезентации, особенно в сочетании с высокой продукцией интерферона- γ .

Анализ иммунологического обследования когорты KGF ($n=62$), обследованных в 2008–2010 гг. во ВЦЭРМ, показал, что количественные характеристики зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127-), TNK-клеток (CD3+CD(16+56)+), В-лимфоцитов (CD19+) и НК-клеток [CD3-CD(16+56)+], а также активированных НК-клеток (CD3-CD8+) были сопоставимы с показателями популяционной нормы.

Однако иммунорегуляторный индекс превышал значения популяционной нормы. Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25 – маркер ранней активации, активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) и активированных НК-клеток [CD(16+56)+HLA DR+], было увеличено. Количество дубль-позитивных аутореактивных Т-лимфоцитов приближалось к верхней границе популяционной нормы. Количество аутореактивных В-1-лимфоцитов (CD19+CD5+) превышало границы популяционной нормы и сочеталось с высокими уровнями спонтанной продукции IL-6, спонтанной продукции и содержания в сыворотке интерферона- γ , значимо превышающими эти показатели у здоровых лиц. Обострение хронического панкреатита подтверждал высокий – в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы уровень секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови – фактор местной защиты слизистых оболочек. Среднее значение сывороточного иммуноглобулина Е в этой когорте обследованных превышало в 2 раза верхнюю границу нормы.

Итак, представленные данные свидетельствуют об активации различных звеньев иммунной системы и превалировании Т-хелперного ответа II типа, т.е. подтверждают обострение хронического воспалительного процесса на момент обследования.

Для углубленного анализа полученных данных все обследованные ЛПА на ЧАЭС были распределены на две группы: 1-я – ЛПА на ЧАЭС, у которых хронический панкреатит протекал с внутрисекреторной недостаточностью ($n=20$);

2-я – ЛПА на ЧАЭС с обострением хронического панкреатита без внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы ($n=42$).

Сравнительный анализ иммунологических параметров показал достоверное увеличение спонтанной продукции ИЛ-6 во 2-й группе. Группа ЛПА на ЧАЭС, у которых хронический панкреатит сочетался с сахарным диабетом, характеризовалась повышенными уровнями ИЛ-6 в сыворотке, высокой спонтанной продукцией интерферона- γ , превышающими нормативные значения, тогда как во 2-й группе отмечался пониженный уровень интерферона- γ в сыворотке. Относительное и абсолютное количество дубль-позитивных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+), аутореактивных клонов В-клеток памяти во 2-й группе было достоверно выше, чем у ЛПА на ЧАЭС 1-й группы. Содержание активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) в периферической крови превышало нормативные значения в обеих группах, однако достоверной разницы между группами не выявлено. Количество активированных НК-клеток во 2-й группе ЛПА на ЧАЭС превышало данный показатель у пациентов 2-й группы, однако различия недостоверны.

В обеих группах показатели секреторного иммуноглобулина А и общего иммуноглобулина Е превышали границу популяционной нормы. В группе ЛПА на ЧАЭС без сахарного диабета достоверно повышены уровни антиглиадиновых антител классов А и G по сравнению с 1-й группой. В группе пациентов с панкреатитом с внутрисекреторной недостаточностью уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка достоверно выше, чем во 2-й группе, и значимо превышает границу нормы.

Таким образом, у пациентов с обострением хронического панкреатита (группа 2) выявлено достоверное увеличение низкодифференцированных дубльпозитивных Т-лимфоцитов, аутореактивных В-клеток памяти по сравнению с 1-й группой. В обеих группах достоверно увеличено количество активированных Т- и НК-клеток, повышены уровни интерлейкина-6 и интерферона- γ , секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина Е.

В 1-й группе ЛПА на ЧАЭС был значимо увеличен уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка, во 2-й группе данный показатель и содержание аутоантител к глиадину соответствуют верхней границе нормы.

Одним из аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта является целиакия. Целиакия – аутоиммунное заболевание, при котором поражается желудочно-кишечный тракт, характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкой кишки и, как следствие, морфологической деструкцией и нарушением функции.

Для диагностики целиакии предложены серологические тесты. Они отличаются высокой чувствительностью и специфичностью. Одним из доступных тестов является определение аутоантител класса А к тканевой трансглутаминазе. В настоящее время определение антиглиадиновых антител вследствие низкой чувствительности и специфичности используемых тест-систем рекомендуется только в комплексе с

исследованием антител к тканевой трансглутаминазе. При согласовании результатов серологического обнаружения антител и положительных результатах биопсии может быть установлен диагноз целиакии. В случае правильно поставленного диагноза при использовании безглюдиновой диеты отмечается исчезновение симптомов заболевания [Лапин С.В., Тотолян А.А., 2010].

Наличие клинических симптомов при отрицательных результатах серологического исследования может иметь место у пациентов с селективным дефицитом иммуноглобулина А. В таком случае рекомендовано определение антител к тканевой трансглутаминазе класса G. Для диагностики целиакии может быть рекомендовано выявление генетических маркеров (DQ2 и/или DQ8) ввиду их высокой прогностической значимости (частота встречаемости этих маркеров достигает 97 % у больных целиакией при частоте встречаемости в общей популяции – 40 %).

Второй группой антител, которые используются в диагностике аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта, являются ANCA. ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела – антитела, специфичные к цитоплазматическим антигенам гранулоцитов и моноцитов. Классическими методами определения ANCA являются иммунофлюоресцентные методы. Методом непрямой иммунофлюоресценции выявлены 2 основных типа свечения:

- цитоплазматический (c-ANCA);
- перинуклеарный (p-ANCA).

Идентифицированы основные антигены для c-ANCA и p-ANCA. В 80–90 % антигеном-мишенью для c-ANCA является протеиназа 3, PR3-сериновая протеаза из α -гранул нейтрофилов, в 10–20 % эти антитела направлены к другим белкам. p-ANCA образуются к антигенам положительно заряженных перинуклеарных белков.

В 90 % случаев p-ANCA антитела направлены против миелопероксидазы (MPO), локализованной в гранулах нейтрофильных гранулоцитов, в 10 % выявляют антитела к следующим антигенам: лактоферрину, эластазе, катепсину G и лизоциму. Однако иммунофлюоресцентный метод не позволяет дифференцировать гранулоцит-специфические антинуклеарные антитела (GS-ANA). При выявлении p-ANCA рекомендовано подтверждение полученных результатов методом иммуноферментного анализа, который обладает более высокой специфичностью и воспроизводимостью [Лапин С.В., Тотолян А.А., 2010].

Анти-PR3-антитела коррелируют с клиническим статусом больного, снижаются при терапии, в ремиссию могут отсутствовать. Анти-MPO-антитела также коррелируют с клиническим статусом, они всегда выше в активную фазу болезни и не исчезают в ремиссию.

Показанием к определению специфических ANCA являются такие аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта, как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.

Определение комплекса аутоантител, к числу которых относятся антитела класса G анти-SLA/LP, позволяет подтвердить это предположение. Ранее было высказано мнение, что антиген SLA (растворимый антиген печени/печечно-панкреатический антиген) идентичен цитокератинам печени 8 и 18 или ферменту глутатион-S-трансферазе. В настоящее время известно, что антиген-мишень SLA/LP является цитоплазматической молекулой, участвующей в регуляции биосинтеза белка, ассоциированного с супрессором кодона UGA тРНК (тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота) [Zhang L. et al., 2007].

Помимо антител к SLA/LP, с аутоиммунным гепатитом ассоциированы антитела к ядрам клеток (ANA), нативной ДНК, гладко-мышечной ткани (SMA с наиболее важным антигеном-мишенью F-актином), печечно-почечным микросомам (LKM-1, антиген-мишень – цитохром P450IID6) и гранулоцитам (pANCA). Антитела SLA/LP, по-видимому, имеют наибольшую диагностическую достоверность среди всех аутоантител, синтезируемых при аутоиммунном гепатите. В сыворотке пациентов могут обнаруживаться только антитела к SLA/LP или в сочетании с другими аутоантителами. Антитела к SLA/LP встречаются у 10–30 % больных с аутоиммунным гепатитом. Выявление в сыворотке аутоантител SLA/LP позволяет подтвердить наличие аутоиммунного ответа.

Аутоантитела к ядрам клеток и гладким мышцам также часто выявляются при аутоиммунных гепатитах, но встречаются также и у 10–20 % пациентов с другими заболеваниями. Аутоантитела к LKM-1 обнаружены только у 1 % взрослых с аутоиммунным гепатитом [Лапин С.В., Тотолян А.А., 2010].

При первичном билиарном циррозе, протекающем в виде негнойного деструктивного воспалительного процесса в желчных протоках (хроническом негнойном деструктивном холангите), характерным является обнаружение в сыворотке крови аутоантител к митохондриальной фракции M2 (AMA M2) и кисломолочному белку SP100. Примерно у 10–15 % пациентов с первичным билиарным циррозом процесс приобретает черты аутоиммунного, что подтверждается обнаружением аутоантител других специфичностей, в частности антител SLA/LP.

Антитела к α - и β - субъединицам H⁺/K⁺-АТФазы париетальных клеток желудка выявляются при пернициозной анемии – конечной стадии хронического атрофического гастрита типа А. Причиной пернициозной анемии является дефицит витамина В₁₂, приводящий к нарушению синтеза ДНК и, как следствие, к функциональным и морфологическим нарушениям эритроцитов и их предшественников [Лапин С.В., Тотолян А.А., 2010].

Аутоантитела к париетальным клеткам желудка выявляют у 80–90% пациентов с пернициозной анемией, у 50 % пациентов с атрофическим гастритом – без пернициозной анемии. Аутоантитела этой специфичности часто встречаются у пациентов с другими органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, такими как диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, первичная болезнь Аддисона.

Определение антител к париетальным клеткам менее специфично для пернициозной анемии, чем исследование антител к внутреннему фактору – гликопротеину, который синтезируется исключительно париетальными клетками желудка. Он необходим для транспорта и всасывания витамина В₁₂ в тонкой кишке. Существуют два типа антител к внутреннему фактору: антитела I типа блокируют кобаламин-связывающий сайт на молекуле внутреннего фактора, предотвращая связывание витамина; антитела II типа блокируют сайт, участвующий в связывании комплекса внутренний фактор–обаламин с рецепторами кишечника [Мазуров В.И., 2005].

Иммунологическое обследование было осуществлено в группе ликвидаторов с обострением хронического панкреатита. В настоящее время появились достаточное количество исследований, которые указывают на формирование аутоиммунного панкреатита в случае срыва иммунологической толерантности у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта [Бацков С.С. и др., 2010; Okazaki K. et al., 2005; Kamisawa T. et al., 2008; Sugumar A. et al., 2009].

Аутоиммунный панкреатит – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, однако, в литературе отсутствуют данные о специфических иммунологических критериях, подтверждающих аутоиммунный характер воспаления. Иммунологические показатели, определяемые в комплексе с клиническими, биохимическими, рентгенологическими данными обследования пациентов, являются косвенными признаками, совокупность которых свидетельствует о нарушении ауто толерантности. Механизмы срыва иммунологической толерантности различны: следствием нарушения центральных механизмов становления иммунологической толерантности – процессов селекции – является появление в крови увеличенного количества аутореактивных клонов Т-хелперов, В-лимфоцитов, периферических механизмов – недостаточность супрессорных влияний при иммунном ответе.

Процессы дифференцировки и апоптоза лимфоцитов в центральных органах иммуногенеза продолжают изучаться, среди Т-лимфоцитов с фенотипом «дубль-негативных» – «дубль-позитивных» – клеток, т.е. низкодифференцированных, незрелых Т-клеток высока вероятность присутствия аутореактивных клонов. Повышение в крови уровня этих незрелых Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов, рассматривается как условия развития аутоагрессии.

К периферическим гуморальным показателям аутоиммунного процесса относятся повышенные уровни ИЛ-6 – цитокина, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, интерферона- γ – фактора, влияющего на аутопрезентацию антигенов собственной ткани, в том числе поджелудочной железы. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются сниженные уровни синтеза и продукции TGF- β (трансформирующий фактор роста- β) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) – противовоспалительных цитокинов.

В зарубежной литературе приводится комплекс иммунологических показателей, подтверждающий аутоиммунный характер воспаления в поджелудочной железе, включающий показатели как системного, так и местного иммунитета. К системным относятся повышенные уровни в сыворотке крови γ -фракции, иммуноглобулина G и субкласса иммуноглобулина G4 [Taguchi M. et al., 2005].

Показателями топического воспаления при аутоиммунном панкреатите, по данным зарубежных авторов, являются лимфоплазматическая инфильтрация поджелудочной железы, особенно в области протока, наличие в инфильтрате плазматических клеток, экспрессирующих G4, субпопуляции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR. Обнаружение в инфильтрированной стенке протока железы собственных клеток, экспрессирующих HLA DR, является общепринятым критерием аутопрезентации, особенно в сочетании с высокой продукцией интерферона- γ .

Было проведено обследование 70 ЛПА на ЧАЭС с патологией желудочно-кишечного тракта. Не выявлено изменений количественных характеристик зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127-), TNK-клеток [CD3+CD(16+56)+], В-лимфоцитов (CD19+) и NK-клеток [CD3-CD(16+56)+], а также активированных NK-клеток (CD3-CD8+) при сопоставлении с показателями популяционной нормы. Иммунорегуляторный индекс превышал референтные значения ($1,9 \pm 0,1$). Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25, – маркер ранней активации – ($11,8 \pm 0,6$) %, количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) – ($6,6 \pm 0,4$) %, активированных NK-клеток (CD(16+56)+HLADR+) – ($1,4 \pm 0,1$) % было выше референтных значений.

Количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов – низкодифференцированных клеток – приближалось к верхней границе популяционной нормы. Количество аутореактивных В-1-лимфоцитов (CD19+CD5+) превышало границы популяционной нормы и сочеталось с высокими уровнями спонтанной продукции IL-6, спонтанной продукции и содержания в сыворотке интерферона- γ , значимо превышающими эти показатели у здоровых лиц. Обострение хронического панкреатита подтверждал высокий – в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы – уровень секреторного иммуноглобулина А (IgA) в сыворотке крови, являющийся фактором местной защиты слизистых оболочек. Среднее значение сывороточного иммуноглобулина Е в этой когорте обследованных превышало в 2 раза верхнюю границу нормы, а концентрация аутоантител к париетальным клеткам желудка – практически в 3 раза.

Полученные данные свидетельствуют об активации различных звеньев иммунной системы и превалировании Т-хелперного II типа ответа, т.е. подтверждают обострение хронического воспалительного процесса на момент обследования. Таким образом, ввиду отсутствия специфических иммунологических критериев диагностики аутоиммунного панкреатита, особое значение приобретает исследование комплекса

иммунологических показателей, свидетельствующих о срыве центральных и периферических механизмов иммунологической толерантности, а именно: аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, аутоантител разных специфичностей, интерферона- γ и IL-6. Для подтверждения аутоиммунной природы хронического панкреатита при динамическом наблюдении за этими пациентами целесообразно определение в сыворотке крови субкласса G4, специфических антител к антигенам поджелудочной железы [Taguchi M. et al., 2005].

Данные иммунологического обследования ликвидаторов ($n=70$) и пациентов группы сравнения ($n=20$) с обострением хронического панкреатита представлены в табл. 5.7.

Таблица 5.7

Сравнительная характеристика основных иммунологических показателей у ЛПА на ЧАЭС с хроническим панкреатитом и пациентов группы сравнения

Показатели	ЛПА на ЧАЭС	Группа сравнения
IL-6 спонт. продукция (0–50 пг/мл)	120 ± 18*	63 ± 5
IL-6 в сыворотке крови (0–50 пг/мл)	59 ± 23*	29 ± 13
IFN- γ спонт. продукция (0–50 пг/мл)	95 ± 21*	35 ± 17
IFN- γ в сыворотке крови, (0–50 пг/мл)	100 ± 45*	31 ± 14
CD4+CD8+ (0,1–1,5 %)	2,4 ± 0,2 *	1,2 ± 0,5
CD19+CD5+ (0–2 %)	3,5 ± 0,7*	1,2 ± 0,6
CD3+HLADR+ (0–5 %)	7,2 ± 0,5*	1,9 ± 0,4
АТ к париетальным клеткам желудка (ед./мл) [0–10]	79 ± 47 *	11,7 ± 2,9

* $p < 0,05$ между группой ликвидаторов и группой сравнения, критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Сравнение изученных иммунологических параметров выявило достоверное увеличение спонтанной продукции мононуклеарами периферической крови IL-6 в группе ЛПА на ЧАЭС по сравнению с пациентами группы сравнения (см. табл. 5.7). Отмечался повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови. Спонтанная продукция интерферона- γ превышала нормативные значения и уровень спонтанной продукции в контрольной группе. Содержание активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLADR+) в периферической крови в группе ЛПА на ЧАЭС также превышало референтные значения и значения аналогичного показателя в контрольной группе.

Относительное количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов (CD4+CD8+), аутореактивных клонов В-клеток было повышенным, что свидетельствует о нарушении иммунологической толерантности у лиц обследованной группы, а эти показатели могут рассматриваться в качестве маркёров прогноза развития аутоиммунных заболеваний у ЛПА на ЧАЭС.

Поликлональную активацию иммунной системы подтверждают выявленные в группе ЛПА на ЧАЭС значимо увеличенные уровни аутоантител. При скрининговом исследовании у 67 из 234 ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в сыворотке крови были выявлены антитела к париетальным клеткам желудка, что составило 29 % от всей когорты обследованных. Известно, что аутоантитела к париетальным клеткам выявляют у пациентов с атрофическим гастритом.

Из 70 ликвидаторов у 5 были выявлены повышенные уровни антител к глиадину классов А и G, у 23 (32,8 %) – повышен уровень антител к глиадину класса А, у 10 (14,3 %) – класса G, антитела к трансаминазе класса А были выявлены у 2 пациентов (2,8 %), класса G – у 10 человек (14,3 %). Повышение этих антител является лабораторным диагностическим критерием вторичной целиакии – аутоиммунного заболевания, которое характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкой кишки и, как следствие, морфологической деструкцией и нарушением функции.

Иммунологические нарушения у ЛПА на ЧАЭС с хроническими заболеваниями легких через 24 года после аварии были изучены у 30 ЛПА на ЧАЭС (хронический бронхит с обструкцией, и без обструкции, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) в период ремиссии.

При обследовании ЛПА на ЧАЭС с хроническими заболеваниями легких ($n=30$) показатели иммунной системы сравнивали с таковыми в группе сравнения, которая составила 15 человек. В клеточном звене у 24 ЛПА на ЧАЭС с патологией дыхательной системы (80 %) выявлена активация (увеличение относительного количества Т-хелперов, сопровождавшееся повышением числа зрелых Т-лимфоцитов CD3+). У 5 (16,7 %) лиц этой категории количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD8+ в периферической крови превышало нормативные значения, что свидетельствует о нарушении аутоотолерантности.

Исследование количества В-лимфоцитов в периферической крови выявило увеличение количества клеток, экспрессирующих CD19+CD5+, у 20,0 % ЛПА на ЧАЭС, т.е. повышение числа аутореактивных В-лимфоцитов [Евстратова И.В., 2004; Suzuki N., 1990].

Таким образом, у 26,6 % (у 10% ЛПА на ЧАЭС обнаруживалось увеличение числа аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, у 6,6% ЛПА на ЧАЭС было увеличено число «дубль-позитивных» Т-клеток, у 10% – аутореактивных В-лимфоцитов) ликвидаторов исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови позволило выявить предпосылки развития аутоиммунной патологии – увеличение количества аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, что свидетельствует о срыве центральных механизмов становления иммунологической толерантности [Евстратова И.В., 2004; Орадовская И.В., 2007; Suzuki N., 1990].

Из 30 обследованных ЛПА на ЧАЭС с хроническими заболеваниями легких уровень АФА превышал нормальные значения у 13 ЛПА на ЧАЭС (37 %), что, по-

видимому, свидетельствует о наличии вторичного антифосфолипидного синдрома, у 4 (13,3 %) – выявлен высокий уровень антител к париетальным клеткам желудка, что согласуется с данными И.В. Орадовской (2007). У 60 % обследованных ЛПА на ЧАЭС выявлено увеличение как относительного, так и абсолютного количества ТНК-лимфоцитов. ТНК-лимфоциты способны не только осуществлять цитотоксическую активность, но и характеризуются высоким уровнем продукции интерферона- γ , необходимого для реализации этой функции. Увеличение этой субпопуляции наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, а также при хронических рецидивирующих вирусных инфекциях и неопластических процессах [Yamamura T., 2007].

Проведенные исследования в группе ЛПА на ЧАЭС с патологией дыхательной системы не выявили снижения количества натуральных киллерных клеток, у 30 % обследованных имело место увеличение пула активированных НК-клеток. Как известно, эти клетки относятся к системе врожденного иммунитета, осуществляют в организме неспецифическую антивирусную и противоопухолевую защиту [Сепиашвили Р.И. и др., 2005]. Для реализации этой защиты необходима также адекватная продукция интерферонов- α и - γ . Однако у 50 % обследованных индуцированная продукция интерферона- α в ответ на стандартный индуктор была снижена, что свидетельствует о неадекватной противовирусной и противоопухолевой защите в этой когорте ЛПА на ЧАЭС.

Все обследованные ЛПА на ЧАЭС страдали частыми острыми инфекциями верхних дыхательных путей, обострениями герпетической инфекции. У 66,6 % всех обследованных ЛПА на ЧАЭС было увеличено число Т-хелперов, количество специфических цитотоксических лимфоцитов соответствовало нормативным значениям или было снижено, т.е. иммунный ответ развивался, преимущественно, по Th2-типу (с образованием антител), менее эффективному в отношении элиминации вирусных возбудителей. Подтверждением тому были результаты изучения особенностей продукции иммуноглобулинов.

Исследование иммуноглобулинов показало, что практически у всех ЛПА на ЧАЭС на момент обследования были повышены уровни IgM, IgG, у 50 % – в сочетании с увеличением секреторного IgA, а у 30 % – в сочетании с IgE.

Проведенные исследования выявили снижение числа натуральных киллерных клеток, которые относятся к врожденному иммунитету и осуществляют в организме противовирусную защиту.

Персистенцию вирусных патогенов подтверждала активация натуральных киллеров – у 30 % обследованных имело место увеличение пула клеток с фенотипом CD3 – CD8(+). Для эффективного противовирусного иммунного ответа необходима также адекватная продукция интерферонов- α и - γ (IFN- α и IFN- γ).

У 50% всех обследованных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в ответ на стандартный вирус клетки периферической крови *in vitro* не продуцировали

адекватных количеств IFN- α и IFN- γ , что свидетельствует о персистенции вирусных патогенов и снижении функциональной способности клеток, продуцирующих интерфероны в ответ на антигенный стимул [Коробко И.В. и др., 1996].

У 60 % обследованных ЛПА на ЧАЭС выявлено увеличение как относительного, так и абсолютного количества НКТ-лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+) – субпопуляции, увеличение численности которой свидетельствует о подключении компенсаторных механизмов в условиях количественной и функциональной недостаточности клеток-эффекторов, осуществляющих киллинг клеток-мишеней, пораженных вирусами.

Таким образом, при оценке параметров иммунитета ЛПА на ЧАЭС через 30 лет после аварии выделены показатели, совокупность которых свидетельствует о срыве ауто толерантности. Вследствие нарушения центральных механизмов иммунологической толерантности отмечается увеличение в крови количества аутореактивных клонов Т- и В- лимфоцитов, снижение числа регуляторных Т-клеток и продукции противовоспалительных цитокинов, оказывающих ингибирующее действие на развитие аутоиммунного ответа. Повышение в крови количества «дубль-негативных» и «дубль-позитивных» Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов рассматривается как условия развития аутоагрессии [Евстратова И.В., 2004; Орадовская И.В., 2007; Suzuki N., 1990].

К гуморальным показателям аутоиммунного процесса относят повышение продукции IL-6, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, IFN- γ , увеличение продукции которого способствует представлению антигенов собственных тканей. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются снижение синтеза и продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и интерлейкина-10 (IL-10) – противовоспалительных цитокинов [Комаровская М.Е., 1992; Орадовская И.В., 2007; Suzuki N., 1990].

Выявленные особенности иммунного ответа, хроническое иммунное воспаление вносят вклад в формирование особенностей течения заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Литература

- Бацков С.С., Андреев А.А., Давыдова Н.И., Бычкова Н.В. Клинико-иммунологическая характеристика аутоиммунного панкреатита у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2010. № 3. С. 10–15.
- Бычковская И.Б., Степанова Р.П., Федорцева Р.Ф. Детерминированные последствия излучения в малых дозах. Особые долгоживущие клеточные эффекты в эндотелии кровеносных сосудов // Мед. радиол. и радиационная безопасность. 2000. № 1. Т. 45. С. 26–35.
- Евстратова И.В. В-1-лимфоциты: физиология, функции, популяционная гетерогенность // Иммунология. 2004. Т. 25, № 1. С. 46–56.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. СПб.: ЭЛСБИ-СПб. 2001. 618 с.
- Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Дрыгина Л.Б., Бычкова Н.В. Роль нарушений иммунной системы в формировании патологии у ликвидаторов // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС.

- Патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. С. 108–119.
- Калинина Н.М., Соколян Н.А., Дрыгина Л.Б.* Аутоиммунная патология эндотелия // Мед. иммунол. 2004. Т. 6, № 1–2. С. 25–37.
- Клиническая ревматология* / под ред. В.И.Мазурова. СПб.: Фолиант, 2005. 514 с.
- Комаровская М.Е., Дрык С.И., Кривенко С.И., Карканица Я.В.* Влияние рентгеновского облучения на продукцию ИЛ-6 и ФНО- α мононуклеарами периферической крови// Радиобиология. 1992. Т. 33. С. 88–91.
- Коробко И.В., Корытько С.С., Блетько Т.В., Корбут И.И.* Особенности функционирования системы интерферона у участников ЛПА на ЧАЭС. Взаимосвязь показателей интерферонового статуса с индексами иммунного и гуморального статусов// Иммунология. 1996. № 1. С. 56–61.
- Лапин С.В., Толоян А.А.* Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб.: Человек, 2010. 272 с.
- Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А.* Иммунология. М.: Логосфера, 2007. 555 с.
- Орадовская И.В.* Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле. Отдаленный период (2001–2006 гг.). Итоги многолетних наблюдений / Министерство здравоохранения и социального развития Федеральное медико-биологическое агенство, ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России». М., 2007. 602 с.
- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.* Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. СПб., 2003. С. 4–38.
- Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П.* Физиология естественных киллеров. М.: Медицина–Здоровье, 2005. С. 455.
- Сысоев К.А. Комлев А.Д. Калинина Н.М.* Цитокиновый профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких // Мед. иммунол. 2002. Т. 4, № 1 С. 87–92.
- Хирманов В.Н., Сидоров М.Г.* Группы риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2009. № 1. С. 5–10.
- Ярилин А.А.* Иммунологические нарушения у пострадавших от последствий Чернобыльской аварии и анализ их природы//Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека. Центр Экологической политики России. М., 1996. С. 68–95.
- Aoki S., Nakazawa T., Ohara H. et al.* Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. // Histopathology. 2005. Vol. 47. P. 147–158.
- Apostolopoulos J., Davenport P., Tipping P.J.* Interleukin-8 production by macrophages from atheromatous plaques//Arteriscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996. Vol. 16. P. 1007–1012.
- Baecher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J., Haler D.A.* CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood // The Journal of Immunology. 2001. Vol. 167. P. 1245–1253.
- Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D.A.* MHC class II expression identifies functionally distinct human regulatory T cells // J.Immunology. 2006. Vol. 176(8). P. 4622–4631.
- Burgess M.L., Carrer W.E., Terracio L. et al.* Integrin-mediated collagen gel contraction by cardiac fibroblasts // Circ. Res. 1994. Vol. 74. P.292–298.
- Chandrasekar B., Colston J.T., Freeman G.L.* Induction of proinflammatory cytokines and antioxidant enzyme gene expression following brief myocardial ischemia//Clin. and Exp. Immunol. 1997. Vol. 108.P. 346–351/
- Clinton S.K., Libby P.* Cytokines and growth factors in atherogenesis // Arch. Pathol. Lab. Med. 1992. Vol. 116. P. 1292–1300.
- Colucci W.S.* Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure // Am. J.Cardiol. 1997. Vol.80 (11A). P. 15L–25L.
- Dalekos G.N., Elisaf M., Bairaktari E.* Increased serum levels of interleukin-1 beta in the systemic circulation o patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? // J. Lab. Clin. Med. 1997. Vol. 129, N 3. P. 300–308.
- Dinarello C.A.* Immunology and inflammatory function of the IL1 family // Ann. Rev. Immunology. 2009. Vol. 27. P. 519–550.
- Dinarello C.A.* IL-1: discoveries, controversials and future directions // Eur. J. Immunology. 2010. Vol. 40. P. 599–606.
- Emerit I., Alaoni-Youssefi A., Cernjavski M. et al.* Oxidative stress and low dose irradiation // Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control // Contributed papers International Conference held in Seville, Spain, 1997, IA A, Austria, 1997. P. 1–5.

- Epperly M.W., Travis E.L Sicora C., Greenberg J.S.* // Biol. Blood Marrow. Transplant. 1999. Vol. 5 (4). P. 204–214.
- Ferrari R, Agnoletti L., Comini L. et al.* Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure // Eur. Heart J. 1998. Vol.19., Spl.B. P. B2–B11.
- Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al.* Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure // Circulation. 1995. Vol. 88. P. 55–61.
- Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D. et al.* Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide // Science. 1992. Vol. 257. P. 387–389.
- Fukumori K., Shakado S., Miyahara T. et al.* Atypical manifestations of pancreatitis with autoimmune phenomenon in an adolescent female // Intern. Med. 2005. Vol. 44. P. 886–891.
- Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C. et al.* Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer // Am. J.Gastroenterol. 2007. Vol. 102, N 8. P. 1646–1653.
- Grumbach IM, Chen W, Mertens SA, Harrison DG.* A negative feedback mechanism involving nitric oxide and nuclear factor kappa-B modulates endothelial nitric oxide synthase transcription // J. Mol. Cell. Cardiol. 2005 Oct. 39 (4). P. 595–603.
- Hansson G.K., Holm L., Jonsson L.* Detection of activated T-lymphocytes in the human atherosclerotic plaque // Am.J.Pathol. 1989. Vol. P. 487–498.
- Hargreaves R.G., Borthwick N.J., Mantani M.S.G., Piccolella E.* Dissociation of T cell anergy from apoptosis by blockade of Fas / Apo-1 (CD95) signaling // J. Immunol. 1997. Vol. 158. P. 3099–3107.
- Hasdai D., Scheinowitz M., Leubovitz E.* Increased serum concentrations of interleukin-1 β in patients with coronary artery disease // Heart 1996. Vol. 76. P. 24–28.
- Hefti M.A., Harder B.A., Eppenberger H.M., Schaub M.C.* Signaling pathways in cardiac myocyte hypertrophy // J. Mol. Cell. Cardiol. 1997. Vol. 29. P. 2873–2892.
- Iademarco M.F., Barks J.L., Dean D.C.* Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 expression by IL-4 and TNF- α in cultured endothelial cells // J. Clin. Invest. 1995. Vol.95. P. 264–271.
- Ikeda U. Ikeda M., Kano S., Shimada K.* Neutrophil adherence to rat cardiac myocyte by proinflammatory cytokines//J. Cardiovasc Pharmacol. 1994. Vol. 23. P. 647–652.
- Japan Pancreas Society.* Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis // J. Jpn. Pancreas Soc. 2002. Vol. 17. P. 585–587.
- Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S.* / Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. // World J. of Gastroenterology. 2008. Vol. 14, N 32. P. 4992–4994.
- Kelly R.A., Smith T.W.* Cytokines and cardiac contractile function // Circulation. 1997. Vol. 95, N 4. P. 778–781.
- Krown K., Yasui K., Brooker M. et al.* TNF α receptor expression in rat cardiac myocytes: TNF α inhibition of L-type Ca $^{2+}$ current and Ca $^{2+}$ transients // FEBS Lett. 1995. Vol. 376. P. 24–30.
- Li H., Cybulsky M.I., Gimbrone M.A. et al.* Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular cell smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma // Am. J. Pathol. 2003. Vol. 143. P. 1551–1559.
- Narula J., Haider N., Virmani R. et al.* Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 1182–1189.
- Natarajan R., Rosdahl J., Gonzales N. et al.* Regulation of 12-lipoxygenase by cytokines in vascular smooth muscle cells // Hypertension 1997. Vol. 30. P. 873–879.
- Neta R.* Modulation of radiation damage by cytokines // Stem Cells. 1997. Vol. 15, Supp 1.2. P. 87–94.
- Neta R.* Modulation with cytokines of radiation injury: suggested mechanisms of action // Environ Health Perspect. 1997. Vol. 105, Supp 1.6. P. 1463–1465.
- Neta R., Oppenheim J.J., Schreiber R.D.* Role of cytokines (IL-1, TNF and TGF β) in natural and lipopolisaccharide-enhanced radioresistance // J.Exp. Med. 1991. Vol. 173. P. 1177–1182.
- Neta R., Perlstein R., Vogel S.N.* Role of IL-6 in protection from lethal irradiation and in endocrine responses to IL-1 and tumor necrosis factor // J. Exp. Med. 1992. Vol. 175. P. 689–694.
- Notohara K., Burgart L.J., Yadav D., Chari S., Smyrk T.C.* Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases // Am. J. Surg. Pathol. 2003. Vol. 27, N 8. P. 1119–1127.
- Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al.* Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // Gastroenterology. 2000. Vol. 118. P. 573–581.

- Okazaki K.* Autoimmune Pancreatitis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings and Treatment. The Japanese Experience / *Jop. J Pancreas.* 2005. Vol. 6, Supp 1.1. P.89–96.
- Packer M.* Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure? // *Circulation* 1995. Vol. 95. P. 1879–1882.
- Raines E.W., Dower S.K., Ross R.* Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA // *Science.* 1989. Vol. 243. P. 393–396.
- Rubin P., Johnston C.J., Williams J.P.* A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis // *Int. J. of Rad. Onc. Biol. Physics.* 1995. Vol. 33. N 1. P. 99–109.
- Sasamura H., Nakazato Y., Hayashida T. et al.* Regulation of vascular type 1 angiotensin receptors by cytokines // *Hypertension.* 1997. Vol. 30. P. 35–41.
- Savitsky D., Calame K.* B-1 B lymphocytes require Blimp-1 for immunoglobulin secretion // *J. Exp. Med.* 2006. Vol. 203. P. 2305–2314.
- Squadrito F., Altavilla D., Zingarelli B. et al.* Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Eur. J. Pharmacol.* 1993. Vol. 237. P. 223–230.
- Sugumar A., Shari S.* Autoimmune pancreatitis: An Update // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.* 2009. Vol. 3, N 4.
- Suzuki N., Sakane T., Engleman E.G.* Anti-DNA antibody production by CD5+ and CD5-B cells of patients with systemic lupus erythematosus / *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 85(1). P. 238–247.
- Taguchi M., Aridome G., Abbe S., Kume K. et al.* / Autoimmune pancreatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration in salivary glands and biliary tract // *World J. of Gastroenterology.* 2005. Vol. 11, N 35. P. 5577–5581.
- Testa M., Yeh M., Lee P. et al.* Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease of hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 28. P. 964–971.
- Thaik C.M., Calderone A., Takahashi N., Colucci W.S.* Interleukin-1 β modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 96. P. 1093–1099.
- Torre-Amione G., Kapiada S., Benedict C. et al.* Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 27. P. 1201–1206.
- Yamamura T., Sakuishi K., Illes Z., Miyake S.* Understanding the behavior of invariant NKT cells in autoimmune diseases / *J. Neuroimmunol.* 2007. Vol. 191, N 1–2. P. 8–15.
- Yue T., Wang X., Sung C. et al.* Interleukin 8: a mitogen and chemoattractant for vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* 1994. Vol. 75. P. 1–7.
- Zhang L., Notohara K, Levy M.J, Chari S.T, Smyrk T.C.* IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis // *Mod. Pathol.* 2007. Vol. 20, N 1. P. 23–28.

5.3. ГОРМОНАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Специалисты Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России более 30 лет проводят углубленное обследование ЛПА на ЧАЭС с целью совершенствования оказываемой им медицинской помощи. Научные данные, полученные за этот период, расширили диапазон знаний об отдаленных последствиях радиационной аварии, путях их диагностики и коррекции. [Никифоров А. М. и др., 2002, Алексанин С.С. и др., 2011]. В большинстве научных публикаций ученые приходят к однозначному мнению о комплексном воздействии на организм человека факторов аварии на ЧАЭС, роль ионизирующего излучения среди которых не должна быть преувеличена [Гуськова А.К., Краснюк В.И., 2012; Алексанин С.С. и соавт., 2016].

По мнению А.М. Никифорова и соавт. (2002), характер клинических проявлений, развивающихся в отдаленном периоде после воздействия малых доз радиации, позволяет отнести их к «болезням регуляции» или «болезням гомеостаза», а в основе развития и прогрессирования заболеваний, характерных для ЛПА на ЧАЭС, лежат гормонально-медиаторные реакции, сопровождающие процессы регуляции в условиях стресса [Никифоров А.М. и др., 2002]. Так, функциональное напряжение адаптационно-регуляторных систем, выявленное у ЛПА на ЧАЭС в возрасте около 40 лет, может быть расценено как проявление преждевременного старения и предиктор раннего формирования у них метаболического синдрома (МС) [Алхутова Н.А., 2005]. Ускорение темпов старения ЛПА на ЧАЭС обусловлено как комплексом стрессовых факторов аварии и раннего поставарийного периода (включая эмоциональную тревогу и нестабильность социального статуса), так и вторичными – на фоне рано сформировавшейся соматической патологии – функциональными и морфологическими изменениями [Холодова Н.Б., 2007].

Несмотря на 35-летнюю давность аварии на ЧАЭС, результаты лабораторного, клинического и психологического обследования ЛПА на ЧАЭС свидетельствуют о необходимости научно-обоснованного подхода к обеспечению их медицинского и социального благополучия. Выявление причин и проявлений преждевременного старения у ЛПА на ЧАЭС имеет клиническое значение, а полученные во ВЦЭРМ научные знания и опыт ранней диагностики соматической патологии, ассоциированной с преждевременным старением, могут быть востребованы при медицинском наблюдении за состоянием здоровья лиц, чья профессиональная деятельность связана с высоким эмоциональным напряжением и воздействием на организм вредных факторов труда.

Нейроэндокринная теория старения и биологический возраст

В настоящее время старение трактуется как процесс снижения общей жизнеспособности организма, уменьшения резервов адаптации к воздействиям внешней среды и увеличения вероятности смерти организма с возрастом [Крутько В.Н., 2006], механизмами которого являются изменения в нейроэндокринной системе, торможение метаболизма, ослабевание иммунореактивности и интенсивности окислительно-восстановительных реакций [Анисимов В.Н., 2007]. В научной литературе представлено более 100 теорий старения, которые базируются на представлении о живом организме как сложной самообновляющейся и взаимодействующей с внешней средой системой и подразделяются на клеточные и системные [Подколотин А.А. и др., 2000].

Наибольшее развитие в теоретическом и практическом аспектах получила нейроэндокринная теория В.М. Дильмана (1987), в основе которой лежит представление о возрастных изменениях гормональной регуляции, в том числе, при

поддержании баланса между гомеостазом и адаптацией [Дильман В.М., 1987]. Так, по мнению большинства исследователей, старение определяется стохастическим эффектом генетического детерминирования и стрессорных нагрузок [Дильман В.М., 1987; Бернштейн Л.М., 2000; Чернышёва Е.Н. и др., 2013], в связи с чем индивидуальные программы старения различаются не только скоростью, но и качественно [Обухова Л.К., 2000]. В этой связи особо значимым фактором риска преждевременного старения является воздействие на человека комплекса стрессоров, в том числе, ИИ, эмоциональной нагрузки, социального давления и других факторов аварии на ЧАЭС. Важно, что в основе естественного и ускоренного старения лежат универсальные механизмы, интенсивность которых сдерживается адаптационными резервами организма.

Диагностика темпов старения организма основывается на изучении БВ, в основу определения которого положена оценка адаптационных возможностей организма и выявление нарушений функционирования регуляторных систем [Белозерова Л.И., 2002]. Среди большого разнообразия методик определения БВ наибольшее распространение в науке и практике нашел метод В.П. Войтенко, разработанный в Институте геронтологии Академии медицинских наук СССР [Войтенко В.П., 1984].

Метод включает в себя клиническое обследование, учет наличия вредных привычек, конституциональных, наследственных и социальных особенностей, а также оценку психологического статуса и количества диагностированных нозологий. Комплексность и доступность метода В.П. Войтенко позволили использовать его для определения БВ и индекса преждевременного старения (ИПС) у ЛПА на ЧАЭС, принимавших участие в аварийно-спасательных работах в 1986–1987 гг. Средний возраст ЛПА на ЧАЭС на момент исследования составлял $(48,0 \pm 1,2)$ года. В результате клинического обследования у 94 % ЛПА на ЧАЭС выявили дисциркуляторную энцефалопатию смешанного генеза и ССЗ, особенностью которых являлось формирование патологии в возрасте около 40 лет на фоне отсутствия выраженных нарушений липидного обмена [Никифоров А.М. и др., 2002]. У 64 % ЛПА на ЧАЭС было выявлено превышение БВ над календарным возрастом более 10 лет [Алхутова Н.А., 2005]. Комплексное обследование состояния здоровья ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС позволило сделать следующие выводы об изменении биологического возраста и причинах их преждевременного старения в отдаленные сроки:

–сочетание неблагоприятных средовых воздействий (ИИ, хроническое эмоциональное напряжение, неправильный образ жизни, социальное неблагополучие и др.) послужило фактором, определяющим ускоренный темп возрастных изменений у ликвидаторов;

–полисистемные процессы преждевременного старения и его патобиохимический фон способствовали дальнейшему прогрессированию

атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета и другой патологии, ассоциированной со старением.

Таким образом, у ЛПА на ЧАЭС на втором десятилетии после аварии сформировался комплекс патофизиологических условий, создающий основу преждевременного старения организма и раннего формирования соматической патологии.

Гормональные маркеры преждевременного старения

Угасание активности гормонов и нейромедиаторов лежит в основе нейроэндокринной теории старения организма [Дильман В.М., 1987]. Как при физиологическом, так и при стресс-индуцированном преждевременном старении, функциональное состояние репродуктивной, иммунной, гипофизарно-тиреоидной и других систем организма оказывает существенное влияние на формирование патологии и продолжительность жизни. При этом для стресс-индуцированного старения характерно раннее истощение адаптационных резервов организма и преждевременное формирование особенностей эндокринного статуса, свойственных естественному старению, что обуславливает актуальность их изучения и выявления.

В настоящее время известно, что процесс физиологического и преждевременного старения характеризуется снижением секреции тестостерона наравне с другими анаболическими гормонами, в то время как изменение гонадотропной функции гипофиза является важным этапом как инволюционных, так и стресс-индуцированных изменений. Проведенный нами в 2004 г. анализ лабораторных показателей андрогенного статуса у ЛПА на ЧАЭС обнаружил снижение уровня тестостерона по мере увеличения БВ [Алхутова Н.А., 2005]. Опубликованы данные, что у 5–7% мужчин в возрасте 40–49 лет развивается синдром возрастного андрогенного дефицита при уровне общего тестостерона ниже 10 нмоль/л, а исчезновение циркадного ритма секреции тестостерона у мужчин до 50 лет служит одним из признаков преждевременного старения [Wu F.C. et al., 2010]. При этом важно учитывать, что в связи с отсутствием патогномичных для андрогенного дефицита клинических симптомов решающее значение в его клинической диагностике имеет лабораторная оценка гормонального статуса, а также учет роли стресса и соматической патологии в его формировании. [Bergmann N. et al., 2014].

Однако выраженность андрогенного дефицита обуславливается не только уменьшением секреции тестостерона, но и – соотношения тестостерон/эстрадиол (Т/Е2). Экстрагландулярно образованные эстрогены, синтезируемые в жировой ткани, процент которой увеличивается с возрастом, могут независимо снижать уровень гонадотропинов за счет подавления их секреции, что также способствует уменьшению синтеза тестостерона в яичках на фоне отсутствия повышения концентрации ЛГ и ФСГ. В нашем исследовании в 2004г. было обнаружено

достоверное повышение уровня эстрадиола у ЛПА на ЧАЭС относительно контрольной группы [Алхутова Н.А., 2005]. Наблюдаемый нами у ЛПА на ЧАЭС относительный андрогенный дефицит был также обусловлен повышением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и снижением уровня биологически активного свободного тестостерона. Таким образом, выполненная в 2004 г. оценка гормонального статуса позволила выявить у ЛПА на ЧАЭС относительный андрогенный дефицит, являющийся патобиохимическим фоном старения, а также определить индекс свободных андрогенов в качестве интегративного лабораторного показателя преждевременного старения ЛПА на ЧАЭС [Алхутова Н.А., 2005].

Процессы физиологического и ускоренного старения сопровождаются истощением и других андрогенов, обладающих анаболическими свойствами. В частности, снижение уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС), надпочечникового андрогена, даже рассматривается в качестве основной предпосылки ассоциированных со старением заболеваний. Показано, что ДГЭАС повышает чувствительность клеток к инсулину и уменьшает уровень триглицеридов, в то время как уменьшение концентрации инсулина и глюкозы в крови сопряжено с почти двойным увеличением уровня ДГЭА и ДГЭАС у людей среднего возраста [Гончаров Н.П., 2004].

Известно, что ДГЭАС ингибирует образование супероксидов в тканях организма, снижает массу тела, обладает антиатерогенным, антидиабетическим и иммуномодулирующим свойством [Гончаров Н.П., 2004], а также оказывает кортизолпротективное действие на ЦНС за счет модулирования функции рецепторов нейромедиаторов. В этой связи необходимо отметить, что, по мнению В.М. Дильмана, андрогены в пожилом возрасте выступают антагонистами глюкокортикоидов [Дильман В.М., 1987]. Так, у большинства мужчин к 60 годам определяется отрицательный индекс дискриминации, как соотношение глюкокортикоиды/андрогены, характеризующий риск возникновения инфаркта миокарда и ряда опухолей [Бернштейн Л.М., 2000].

Имеются данные о том, что искаженные суточные ритмы секреции кортизола и ДГЭАС создают наиболее критические для формирования соматической патологии комбинации, когда утром отмечается низкий уровень секреции ДГЭАС, а вечером – высокая концентрация кортизола [Горобец Л.Н., Лорилян А.Г., 2014]. При лабораторном обследовании ЛПА на ЧАЭС, подвергшихся действию целого комплекса неблагоприятных факторов аварии, средний возраст которых на момент обследования составил $(48,0 \pm 1,2)$ года, мы наблюдали двукратное снижение уровня ДГЭАС, повышение уровня кортизола в крови выше верхней границы референтного диапазона в 15 % случаев, а также трехкратное снижение индекса ДГЭАС/кортизол относительно контрольной группы. У ликвидаторов с БВ > 60 лет и ИПС > 40 % наблюдали снижение индекса ДГЭАС/кортизол до $0,58 \pm 0,06$ и $0,38 \pm 0,05$,

соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, полученные нами данные позволили установить, что индекс ДГЭАС/кортизол, как показатель, отражающий состояние адаптационных резервов, является доминирующим лабораторным индикатором ускорения темпов старения [Алхутова Н.А., 2005].

В нашем исследовании мы наблюдали в группе ЛПА на ЧАЭС с ИПС > 40 % наиболее высокие уровни инсулина и глюкозы, при этом повышение уровня глюкозы выше верхней границы нормы – у всех обследованных, что свидетельствовало о формировании у ЛПА на ЧАЭС с повышенным БВ инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа – важных патогенетических составляющих метаболической и сосудистой патологии, ассоциированной со старением. Корреляционный анализ зависимости БВ и показателей углеводного обмена у ЛПА на ЧАЭС выявил умеренную прямую корреляционную зависимость между биологическим возрастом и концентрацией глюкозы (+0,46), инсулина (+0,52) и ГТТ (+0,43) [Алхутова Н.А., 2005].

Таким образом, выявленные в 2004 г. у ЛПА на ЧАЭС с ускоренным темпом старения функциональные адаптационно-обусловленные изменения в регуляторных системах, проявившиеся гормональным дисбалансом (снижение относительной концентрации тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, преобладание глюкокортикоидов над андрогенами надпочечников и гонад) в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением, позволили рассматривать указанные лабораторные показатели в качестве маркеров синдрома «Х», который в дальнейшем получил название метаболического синдрома.

Метаболический синдром и преждевременное старение

Несмотря на выявленную в многочисленных исследованиях значимость МС в развитии и усугублении течения соматической патологии, единое мнение о патофизиологических механизмах МС не сформировано [Гончаров Н.П. и др., 2007; Верткин А. Л. и др., 2008; Kotronen A., 2008]. Среди факторов, определяющих предпосылки формирования МС, отмечены генетические и внешние, однако, их значимость не ранжирована. Так, универсальные механизмы адаптации рассматриваются различными авторами как в качестве второстепенного, так и основного патофизиологического звена МС [Чазова И. Е. и др., 2006; Кичигин В.А. и др., 2012; Селятицкая В.Г., 2012]. В частности, В.Г. Селятицкая отмечает первоочередную роль гиперсекреции глюкокортикоидов (ГКТ) в обеспечении адаптации и высказывает предположение об их значимой роли в формировании метаболических нарушений [Селятицкая В.Г., 2012]. Е.А. Кузнецова и соавт. в 2016 г. при обследовании мужчин с МС и ожирением выявили повышение уровня кортизола в вечерние часы без нарушения циркадного ритма его продукции. Так, у

обследованных пациентов с МС концентрация кортизола в вечерней слюне положительно коррелировала с числом баллов опросника возрастных симптомов у мужчин и в большей степени ассоциировалась с соматическими жалобами и понижением физической активности.

Авторы также пришли к выводу, что исследование суточных колебаний уровня кортизола может обладать клинической значимостью при обследовании мужчин с МС и ожирением [Кузнецова Е.А. и др., 2016].

Ранее Н.П. Гончаров и соавт. (2007), установили, что для пациентов среднего возраста с МС характерен более низкий уровень тестостерона и ГСПГ по сравнению с сопоставимыми по возрасту мужчинами без МС с ожирением [Гончаров Н.П. и др., 2007]. Существует точка зрения о необходимости включить исследование уровня тестостерона в перечень диагностических критериев МС не только с целью повышения надежности распознавания МС среди пациентов с ожирением, но и учитывая клиническую перспективу заместительной терапии [Чазова И. Е. и др., 2006]. Однако следует отметить, что, с современных научных позиций, выраженность андрогенного дефицита обуславливается не только уменьшением секреции тестостерона, но так же и изменением физиологического соотношения андрогенов и эстрогенов.

Поскольку в качестве одной из предпосылок развития ассоциированных со старением заболеваний традиционно рассматривается снижение уровня ДГЭАС, роль последнего в развитии МС в настоящее время также активно обсуждается. В частности, выявлено, что дефицит гормона способствует развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии – основных патогенетических звеньев МС [Кичигин В.А. и др., 2012]. В исследовании И.В. Мадянова и соавт. (2011) были отмечены достоверно более низкие уровни ДГЭАС у пациентов с МС относительно группы сравнения. Было выявлено, что частота встречаемости отдельных критериев МС выше в группе обследованных с низким уровнем ДГЭАС по сравнению с группами, куда вошли пациенты с нормальными и повышенными относительно референтного интервала концентрациями ДГЭАС. Авторы пришли к выводу, что ДГЭАС играет патогенетическую роль в формировании МС, в связи с чем низкий уровень ДГЭАС может обладать диагностической значимостью [Мадянов И.В. и др., 2011].

А.Н. Шишкин и соавт. описывают у пациентов с МС более высокий уровень свТ3, чем у пациентов с ожирением без МС [Шишкин А.Н. и др., 2010]. Напротив, в исследовании Н.О. Абрамовой и соавт. установлены более низкая концентрация свТ3 и повышенное содержание ТТГ и свТ4 у пациентов с МС по сравнению с группой здоровых лиц [Абрамова Н.О. и др., 2015]. Более согласованными представляются результаты исследования роли Т3 в патогенезе МС и его компонентов. Так, «синдром низкого Т3» рассматривается в качестве полезного адаптивного механизма, активирующегося в условиях воздействия стрессоров [Беляков Н.А., 2003]. Известно,

что снижение уровня ТЗ при голодании и хронически текущей соматической патологии обеспечивает адаптацию организма к изменившимся условиям среды, а на ранних этапах ишемии миокарда может способствовать процессам его репарации.

В то же время, при прогрессировании ишемии и хронических нарушениях сердечно-сосудистой системы снижение концентрации ТЗ является сильным независимым предиктором неблагоприятного исхода [Беляков Н.А., 2003]. Следует отметить, что и И.В. Мадянова и соавт. (2011) установлена положительная корреляция между уровнем ТЗ и ДГЭАС – адаптационным андрогеном. Авторы также зафиксировали более низкие значения ТЗ (но не выходящие за пределы референтного диапазона) у пациентов с МС по сравнению с группой сравнения. Также была выявлена корреляционная зависимость между уровнем ТЗ и ХС ЛПНП [Мадянов И.В. и др., 2011].

Актуальность ранней диагностики и профилактики МС в совокупности с современными представлениями о многофакторности его патогенеза послужила побудительной причиной для дальнейшего изучения роли показателей гормонального статуса в диагностике МС и поиска новых ранних маркеров формирования МС в условиях воздействия комплекса неблагоприятных, стрессовых факторов различной природы.

Через 33 года после ликвидации последствий аварии на ЧАЭС во ВЦЭРМ провели обследование 47 ЛПА на ЧАЭС из Санкт-Петербурга в возрасте от 49 до 82 лет. ЛПА на ЧАЭС были распределены в две группы: с метаболическим синдромом ($n=26$) и без него ($n=21$). Средний возраст ЛПА на ЧАЭС в группах составил ($64,5\pm 7,45$) и ($62,2\pm 5,51$) года соответственно ($p = 0,05$).

По данным наблюдения в системе Национального радиационно-эпидемиологического регистра, структура числа выявленных заболеваний у ЛПА на ЧАЭС, участвующих в исследовании 2019 г. в группах с МС и без МС, не имела статистически значимых различий за исключением болезней эндокринной системы [Алексанин С.С., 2019].

Так, одновременно два и более заболевания эндокринной системы встречались у 6,7 % ЛПА на ЧАЭС без МС, в то время как у ЛПА на ЧАЭС с МС этот показатель оказался почти в 10 раз больше (63 %) ($p < 0,05$). Частота выявления гипертонической болезни (ГБ) у ЛПА на ЧАЭС с МС относительно группы без МС была в 1,5 раза выше ($p < 0,05$). СД у ЛПА на ЧАЭС с МС выявлен в 2,7 раза чаще ($p < 0,005$), чем в группе ЛПА на ЧАЭС без МС. В группах ЛПА на ЧАЭС, сформированных в зависимости от наличия и отсутствия МС, отсутствовали возрастные различия. У ЛПА на ЧАЭС с МС относительно группы ЛПА на ЧАЭС без МС статистически значимо увеличены показатели ИМТ, ОТ и САД (табл. 5.8).

Таблица 5.8

Антропометрические и лабораторные показатели в группах ЛПА на ЧАЭС с и наличием и отсутствием метаболического синдрома

Показатель (критерии МС)	Метаболический синдром				P<
	есть, n=26		нет, n=21		
	M±m	Me[Q1;Q3]	M±m	Me[Q1;Q3]	
Возраст, лет	64,5± 1,46	66,0 [57,5; 70]	62,22 ±1,2	64,0 [57,0;67]	-
ИМТ, кг/м ²	29,99±0,53	29,7 [28,1; 31,7]	26,48±0,67	26,0[24,0;28,7]	0,01
Окружность талии (ОТ), см	108,0±2,1	108 [105,25;114,3]	96,95±2,67	99[93,0;124,0]	0,01
САД, мм рт.ст.	145,38±3,54	142[130,0; 150,0]	130,0±2,6	130 [120; 140]	0,01
ДАД, мм рт. ст.	84,73±2,03	80 [80,0; 90,0]	80,67±1,40	80 [80,0; 82,0]	-

Примечание. МС – метаболический синдром; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление.

В исследовании 2019 года мы обнаружили достоверное снижение уровня ТЗ в группе ЛПА на ЧАЭС с МС относительно группы ЛПА на ЧАЭС без МС (p < 0,01), при этом у 53,8 % ЛПА на ЧАЭС в группе с МС концентрация ТЗ вышла за пределы нижней границы референтного диапазона (табл. 5.9).

Таблица 5.9

Лабораторные маркеры в группах ЛПА на ЧАЭС с наличием и отсутствием метаболического синдрома

Показатель	Метаболический синдром (МС)				P <
	есть, n=26		нет, n=21		
	M± m	Me[Q1;Q3]	M±m	Me[Q1;Q3]	
ТЗ общий	1,15±0,03	1,16 [1,05; 1,24]	1,25±0,03	1,27 [1,18; 1,35]	0,01
Тестостерон	9,02±0,69	8,7 [7,1; 10,8]	13,26±0,64	13,5 [11,1; 15,7]	0,01
Эстрадиол	185,2±11,74	199 [146; 231,5]	172,68±15,8	149 [117; 236]	-
ДГАЭС	2,0±0,16	2,0 [1,6; 2,6]	3,09±0,37	3,2 [1,7; 3,6]	0,05
ДГАЭС/кортизол	0,88±0,1	0,78 [0,49; 1,21]	1,02±0,17	0,89 [0,55; 1,2]	-
Тестостерон/ эстрадиол	5,39±0,58	4,64 [3,46; 6,1]	8,57±0,87	7,6 [6,21; 10,1]	0,01

Полученные нами результаты лабораторного обследования также свидетельствуют о снижении уровня тестостерона в группе ЛПА на ЧАЭС с МС относительно группы ЛПА на ЧАЭС без МС, что согласуется с опубликованными данными [Кузнецова Е.А., 2016]. Однако различия в величине индекса тестостерон/эстрадиол (Т/Е2) между группами оказались более значительными, что может быть обусловлено тенденцией к повышению концентрации эстрадиола у ЛПА на ЧАЭС с МС, которая не достигла уровня достоверности при сравнении групп, однако, оказала существенное влияние на величину индекса тестостерон/эстрадиол.

Принимая во внимание современную концепцию развития ассоциированных со старением заболеваний, основанную на единстве дезадаптационных механизмов, мы сопоставили показатели андрогенного статуса у ЛПА на ЧАЭС с наличием МС

(2019 г.) и ЛПА на ЧАЭС с ускорением биологического старения на 10 и более лет (БВ+10 лет, 2004 г.).

Обращает на себя внимание, что низкое содержание общего тестостерона в группе ЛПА на ЧАЭС с МС – средний возраст (64,5±1,46) года – сопоставимо с таковым в группе ЛПА на ЧАЭС (БВ+10 лет, 2003 г.) (табл. 5.10).

Однако в КГ (средний возраст 45,0 ± 0,9) года и в группе ЛПА на ЧАЭС без МС – средний возраст (62,3±1,2) года – уровень тестостерона не различался и соответствовал значениям референтного диапазона. При этом средний уровень тестостерона в группах ЛПА на ЧАЭС с МС и без МС (по возрасту сопоставимы) достоверно различается, $p < 0.01$ (табл. 5.10). Обнаруженные в нашем исследовании тенденции и достоверные изменения уровня тестостерона в обследованных группах совпадают с данными [Гончаров Н.П. и др., 2007].

Таблица 5.10

Показатели андрогенного статуса у ЛПА на ЧАЭС (2004 г.), у ЛПА на ЧАЭС (2019 г.) с МС и без МС и контрольной группы (2004 г.)

Показатели, единицы измерения	Исследование 2004 г.			Исследование 2019 г.		
	ЛПА, БВ +10 лет	Контроль- ная группа	$p <$	ЛПА с МС	ЛПА без МС	$p <$
Календарный возраст, лет	52,4 ± 1,0	45,0 ± 0,9	-	64,5±1,46	62,3±1,2	-
Биологический возраст	> 60 лет	-	-	-	-	-
ИМТ, кг/м ²	28,5 ± 0,8	28,0±0,9	-	29,99±0,53	26,48±0,67	-
Общий тестостерон, нмоль/л	11,9±0,5	13,6±0,7	-	9,02±0,69	13,26±0,64	0,01
Эстрадиол, пмоль/л	188±9,0	90,0±5,0	0,01	185,2±11,7	172,68±15, 78	-
ДГЭАС-С, мкмоль/л	3,45±0,21	7,72±0,97	0,05	2,0±0,16	3,09±0,37	0,05
Кортизол, нмоль/л	484±32,0	350±38,0	-	312±17,73	311,7±25,1	-
Индекс ДГЭАС/кортизол	0,71±0,03	2,21±0,15	0,01	0,88±0,1	1,0±0,17	-
Индекс тестостерон /эстрадиол	6,32±0,55	15,1±0,59	0,01	5,39±0,58	8,75±0,87	0,01

Значение индекса Т/Е2 в группе ЛПА на ЧАЭС с МС и в группе ЛПА на ЧАЭС (БВ+10 лет, 2004 г.) сопоставимы, но при этом значение индекса Т/Е2 в группе ЛПА на ЧАЭС без МС более чем в 1,6 раза превышает таковой в группе ЛПА на ЧАЭС с МС. Таким образом, если в 2004 г. индекс Т/Е2 рассматривался в качестве лабораторного маркера ускоренного старения ЛПА на ЧАЭС, то в исследовании 2019 г. была показана диагностическая значимость этого показателя в отношении МС, что

обуславливает целесообразность включение индекса тестостерон/эстрадиол в алгоритм лабораторного обследования пациентов с МС.

В этой связи следует подчеркнуть важность поиска лабораторных маркеров преждевременного старения, ассоциированных с МС, в аспекте «социальной» значимости изучения коэффициента скорости старения и биологического возраста. Так, Е.Н. Чернышева и соавт. при обследовании пациентов с МС установили сильную положительную связь между индексом массы тела и коэффициентом скорости старения ($r = 0,71$, $p < 0,05$) [Чернышёва Е.Н. и др., 2013].

В исследовании 2004 г. у ЛПА на ЧАЭС с ИМТ более 30 кг/м^2 мы обнаружили прямую корреляционную зависимость биологического возраста с глюкозой ($r = 0,46$; $p < 0,05$) и инсулином ($r = 0,43$; $p < 0,05$) и обратную с соматотропным гормоном ($r = 0,34$; $p < 0,05$) – лабораторными показателями, являющимися патогенетическими факторами развития инсулинорезистентности (компонента МС). Изучение биологического возраста ЛПА на ЧАЭС в 2004 году выявило у значительной части обследуемой группы превышение биологического возраста над календарным (примерно, на 10 лет), при этом индекс адаптационных резервов организма ДГАЭС/кортизол у ЛПА на ЧАЭС был в 3 раза ниже, чем в контрольной группе (см. табл. 5.10). В этой же группе ЛПА на ЧАЭС у 15 % обследуемых наблюдали повышение уровня кортизола в крови выше референтных величин с одновременным снижением концентрации ДГЭАС. В исследовании (2019 г.) выявлено, что концентрация ДГЭАС у ЛПА на ЧАЭС с МС была ниже по сравнению с группой ЛПА на ЧАЭС без МС ($p < 0,05$), что в совокупности с выводами И.В. Мадянова и соавт. позволяет рассматривать исследование уровня ДГЭАС как значимый, патогенетически обусловленный, диагностический компонент лабораторного алгоритма обследования пациентов [Мадянов И.В. и др., 2011].

В ходе обследования ЛПА на ЧАЭС в 2019 г. аналогично исследованию 2004 г. не было получено убедительных данных об отклонении от референтных значений уровня кортизола в утренние и вечерние часы, что согласуется с выказанным нами мнением о неинформативности определения базального уровня кортизола для оценки интенсивности напряжения процессов адаптации [Ковязина Н.А., Алхутова Н.А., 2019].

В настоящем исследовании мы также не получили убедительных данных о значимости индекса ДГЭАС/кортизол в диагностике МС у ЛПА на ЧАЭС, что не противоречит рекомендации использовать данный показатель для оценки состояния здоровья мужчин не старше 60 лет. Вероятно, что, несмотря на высокую значимость определения индекса ДГЭАС/кортизол для оценки интегративного влияния стрессовых факторов на состояние здоровья в целом, использовать данный маркер для диагностики МС можно только учитывая возраст обследованных.

Результаты выполненного в 2019 г. исследования демонстрируют, что снижение концентрации гормонов-адаптогенов, ТЗ и ДГАЭС следует рассматривать в качестве

ранних маркеров формирования МС. Уменьшение индекса тестостерон/эстрадиол является универсальным лабораторным маркером преждевременного старения организма и МС.

Опыт и перспективы лабораторной диагностики преждевременного старения

В течение длительного периода клинико-лабораторного наблюдения за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС в лаборатории проводилась научно-исследовательская работа по изучению и поиску новых лабораторных маркеров преждевременного старения и его клинических проявлений. Так, в 2004 году впервые была установлена значимость индекса ДГАЭС/кортизол в диагностике ускорения биологического старения ЛПА на ЧАЭС, принимавших участие в ликвидации последствий аварии в 1986–1987 гг. [Алхутова Н.А., 2005]. Данные, полученные в результате динамичного наблюдения за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС в течение 35 лет после аварии на ЧАЭС, в совокупности с современными представлениями о механизмах стресс-индуцированного старения позволили нам сделать заключение, что индекс ДГЭАС/кортизол служит доминирующим лабораторным показателем преждевременного старения мужчин, подвергшихся действию комплекса неблагоприятных факторов аварии [Алхутова Н.А. и др., 2016; Ковязина Н.А., Алхутова Н.А., 2019].

В научно-исследовательской работе, посвященной оценке состояния здоровья руководящего состава МЧС (2017 г.), процесс преждевременного старения был нами рассмотрен как модель III стадии общего адаптивного ответа - стадии истощения адаптационных резервов [Руководство «Клиническая лабораторная диагностика в комплексной оценке состояния здоровья руководящего состава МЧС России в период углубленного медицинского обследования». Внедрение: использование в повседневной деятельности центра, срок – 4 квартал 2017 г., отв. ДГО Акт внедрения № 47/5 XIII от 07.12.2017]. Для мужчин не старше 60 лет была разработана следующая трактовка индекса ДГЭАС/кортизол: > 2,1 – адаптационные резервы сохранены, 1,1–2,1 – адаптационные резервы активно используются, <1,1 – адаптивные резервы истощены [Алхутова Н.А., Ковязина Н.А., 2019], которая была успешно апробирована и показала свою диагностическую значимость в ходе оценки состояния здоровья спасателей МЧС, работающих в условиях Арктики. Представляется перспективным продолжить проведение исследования по изучению индекса ДГЭАС/кортизол в качестве индикатора стадии общего адаптивного ответа и обусловленного им преждевременного старения у лиц, подвергающихся хроническому стрессу, с целью своевременных профилактики и коррекции повреждающих адаптивных эффектов.

С современных научных позиций и на основании накопленных за длительный период наблюдения данных нами была пересмотрена гипотеза Е.Л. Струкова и

Л.Б. Дрыгиной (2002 г., 2016 г.) о том, что высокая частота встречаемости (30 %) у ЛПА на ЧАЭС низких значений ТЗ на фоне физиологического уровня ТТГ является следствием нарушения механизмов обратной связи в системе гипофиз – щитовидная железа, механизмов транспорта и периферической конверсии Т4 в Т3 [Никифоров А.М. и др., 2002, Алексанин С.С. и др., 2016]. По нашему мнению, изолированное уменьшение концентрации ТЗ является проявлением физиологического адаптационного механизма катаболической фазы стресс-ответа, в то время как длительное персистирование в сыворотке крови низкого уровня ТЗ свидетельствует о дефиците резервов анаболической фазы адаптационного ответа, необходимой для успешного выхода из стресса, что согласуется с представленными в литературе данными о роли ТЗ в патогенезе МС [Беляков Н.А., 2003].

Научный анализ данных, полученных с 2004 по 2020 годы, позволил рассматривать относительный андрогенный дефицит не только в качестве лабораторного маркера преждевременного старения ЛПА на ЧАЭС, но и – предиктора формирования МС. В частности, была показана целесообразность использования для ранней диагностики преждевременного старения и МС индекса тестостерон/эстрадиол как маркера, клиническая чувствительность которого сохраняется как в группе до 50 лет, так и при более зрелом возрасте обследованных [Алексанин С.С., 2019].

Таким образом, научный анализ результатов многолетнего динамического клиничко-лабораторного наблюдения за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС с позиций современных теоретических представлений о механизмах старения и общего адаптивного ответа позволил выявить ряд новых лабораторных маркеров стресс-индуцированного преждевременного старения, которые показали свою значимость в ранней диагностике МС, а также оценке адаптационных резервов организма у лиц, испытывающих воздействие стрессоров. За последнее десятилетие также сформировалось научное направление деятельности лаборатории: лабораторная диагностика адаптации и стресс-индуцированного преждевременного старения, в рамках которого опыт обследования уникального контингента ЛПА на ЧАЭС используется для оценки состояния здоровья других категорий лиц, испытывающих хроническое, в том числе, профессиональное воздействие стрессовых факторов.

Литература

Алексанин С.С. и др. НИР «Обоснование клиничко-лабораторного алгоритма диагностики метаболического синдрома у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде с использованием новых медицинских технологий» (заключительный отчет) (*шифр – «Диагностика»*). УДК 616.1/4 76.29.29; 76.03.31 Номер гос. регистрации АААА-А19-119091390013-5: СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС Росси. 2019 г. Режим доступа: локальный.

Алхутова Н.А. Клиничко-лабораторные критерии ускорения темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Специальность 14.00.46: «Клиническая лабораторная диагностика»: автореф. СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС Росси. 2005. 22 с.

Алхутова Н.А., Ковязина Н.А., Зыбина Н.Н. Анализ гормональных изменений, влияющих на ускорение темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС

через 18 и 28 лет //Медико-биологические и социально-психологические проблемы в чрезвычайных ситуациях. 2016. №1. С. 64–70.

Алхутова Н.А., Ковязина Н.А. Патент № 2679906 Российская Федерация. Способ оценки адаптационных резервов организма человека: № 2018119064: заявлено 23.05.2018: опубликовано 14.02.2019/ Алхутова Н.А., Ковязина Н.А.; патентообладатель ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Анисимов В.Н. Горячие точки современной геронтологии //Природа. 2007. №2. С.52–60.

Беляков Н.А., Мазуров В.И. Ожирение. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. 520с.

Белозерова Л.И. Методология изучения возрастных изменений //Клиническая геронтология. 2002. №8. С. 3–7.

Бернштейн Л.М. Корректировка программы, определяющей продолжительность жизни и старение. Роль стрессовых нагрузок //Клиническая геронтология. 2000. Т.6. С. 101.

Верткин А. Л. [и др.] Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континууме // Лечащий врач. 2008. № 3. С. 71–77.

Войтенко В.П., Токарь А.В., Полюхов А.М. Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев, 1984. С. 133–137.

Гончаров Н.П. Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение / Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Нижник А.Н. М.: Адамантью, 2004. С. 86–97.

Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Чагина Н.А. Ожирение и метаболический синдром у мужчин среднего возраста: сравнительный анализ андрогенного статуса, антропометрических показателей, липидного спектра, показателей углеводного обмена // Андрология и генитальная хирургия. 2007. №1. С. 6–13.

Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом. Социальная и клиническая психология. 2014. Т.24. №2. С.5–10.

Гуськова А.К., Краснюк В.И. Последствия для здоровья лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС: основные итоги и нерешенные проблемы //Медицина труда и промышленная экология. 2012. №10. С. 11–20.

Дильман В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. Л.: Медицина, 1987. 288 с.

Калиниченко С. Ю. Возрастные изменения состояния гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы у мужчин старшей возрастной группы //Международный эндокринологический журнал. 2007. №4(10). С. 30–41.

Кичигин В.А., Маркова Т.Н., Бадянов И.В., Семакина С.М., Борисова Л.В., Башкова И.Б. Состояние адаптационных систем организма при метаболическом синдроме //Клиническая медицина. 2012. №8. С. 52–54.

Ковязина Н.А., Алхутова Н.А. Индекс ДГЭАС/кортизол как маркер стресс-индуцированного преждевременного старения // Клиническая лабораторная диагностика. 2019 г. №3. С. 140–144.

Крутько В.Н. Профилактика старения как системная технология// Вестник Российской академии наук. 2006. Т.76. №9.С.790–797.

Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П.//Андрология и генитальная хирургия. 2016. Т.17. С. 28–33.

Мадянов И.В., Кичигин В.А., Маркова Т.Н. [и др.] Особенности функционального состояния коры надпочечников и щитовидной железы при метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. 2011. №3. С. 46–50.

Никифоров А.М. и др. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС/ под общ. ред. А.М. Никифорова СПб.: БИНОМ, 2002. 304 с.

Обухова Л.К. Существует ли программа старения? //Клиническая геронтология. -2000. -Т.6, № 7-8.- С 104.

Подколотин А.А., Крутько В.И., Донцов В.И. Новая единая системная сущностная модель старения // Клиническая геронтология. 2000. Т.6, №7–8. С. 104–105.

Селятицкая В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете// Бюллетень РАМН. 2012. Т. 32, №1. С. 13–20.

Холодова Н.Б., Жаворонкова Л.А., Рыжов Б.Н. [и др.] Преждевременное старение организма и особенности его проявления в отдаленном периоде после облучения малыми дозами // Успехи геронтологии. 2007. Т.20, №4. С. 48–55.

Чазова И. Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром: подходы к лечению.// Consiliumprovisorum. 2006. Vol. 14. № 8. P. 377–382.

Чернышёва Е.Н., Панова Т.Н., Живчикова Е.В. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т.8, № 2. С. 83–87.

Шишкин А.Н., Лукина Е.В. Метаболический синдром и тиреоидная дисфункция // Вестн. СПбГМА им. И.И Мечникова. 2010. С. 174–182.

25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной станции: монография / под ред. С.С. Алексанина. СПб: «Элби-СПб», 2011. 697с.

30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / под ред. С.С. Алексанина. Спб.: Полетихника-принт, 2016. 506 с.

Bergmann N., Gyntelberg F., Faber Y. The appraisal of chronic stress and development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies // *Endocr. Connect.* 2014. Vol.3. P. 55–80.

Kotronen A., Jarvinen Y. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome / *A. Kotronen, // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 27–38

Wu F.C., Tayar A., Beynon Y.M. et al. Identification of lateonset hypogonadism in middle-aged and elderly men // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 1508–1516.

ГЛАВА 6
РАЗВИТИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМ
И ПСИХОЛОГИЧЕСКИМ ПРОБЛЕМАМ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ
АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС
В 2016–2020 ГГ.

Наиболее оперативно результаты научных исследований представляются в научных статьях. В мире заявлены 75 тыс. научных журналов, которые издают более 11,5 млн научных статей. По данным Научной электронной библиотеки [<https://elibrary.ru/>], в России зарегистрированы около 5600 научно-технических журналов и ежегодно публикуются более 650 тыс. статей.

В предыдущих наших работах представлен наукометрический анализ отечественных научных статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проиндексированных в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) в 2005–2015 гг. [Евдокимов В.И., 2016].

Решено исследование продолжить, и целью данной работы явился анализ направлений исследований, представленных в отечественных научных статьях за 5 лет с 2016 по 2020 г.

Материал и методы. Объект исследования составили отечественные журнальные статьи, проиндексированные в РИНЦ. Использовали электронный ресурс Научной электронной библиотеки. Поисковый режим включал:

- поисковые слова: черnob* OR ЧАЭС, которые надо было искать в названии публикации, аннотации и ключевых словах;
- тип публикации: статьи в журналах;
- тематика: журналы, содержание которых соотносится с рубриками - 15.00.00 «Психология», 34.00.00 «Биология», 76.00.00 «Медицина и здравоохранение», 81.93.00 «Безопасность. Аварийно-спасательные службы» Государственного научного и научно-технического рубрикатора;
- годы поиска: 2016–2020.

Поисковые слова задавали при помощи операторов соединения. Представляем их краткий перечень [Евдокимов В.И., Ветошкин А.А., 2020]:

1) логические операторы (AND, OR, NOT):

- AND – при поиске в документах будут обязательно присутствовать оба термина. Например, при поисковом словосочетании «Чернобыльская АЭС» в найденных документах будут обязательно содержаться оба термина. При отсутствии оператора между терминами он подставляется автоматически;

- OR – в документах будут найдены или оба термина вместе, или один, или другой;

- NOT – в документах не будет термина, указанного после оператора. Например, при заданном поиске «черноб* NOT ЧАЭС» будут найдены документы, в которых отсутствует слово ЧАЭС;

2) операторы подстановок *, (), " ", []:

- * (звездочка) – заменяет любое число символов (в том числе и 0 символов) в начале, середине или конце слова. В запросе «*пожар*» будут найдены слова: пожар, пожарный, взрывопожаробезопасность и пр.;

- @ (собака) – маскирование одного буквенного символа;

- # – маскирование одного цифрового символа;

- \ (косая линия, «слеш») – следующий после знака символ не является оператором, например gan23\@mail.ru;

- " " (двойные кавычки) – поиск точной фразы, такого же набора терминов, которые расположены в той же последовательности, что и в запросе. В кавычки могут быть заключены один или множество терминов;

- () (круглые скобки) – последовательность выполнения операторов в запросе: сначала выполняются операторы, заключенные в скобки, а затем – все остальные;

- [] (квадратные скобки) – в скобках указываются два символа (буквы или цифры), определяющие возможные значения подстановок. Оператор заменяет одиночный искомый символ заданным значением. Если в квадратных скобках заданы два символа без тире между ними (например А[бг] или 25[05]), то поисковый режим рассматривает это как задание конкретных значений подстановок (т.е. в качестве подстановок применяются только буквы «б» и «г» или цифры 0 и 5, 250 или 255), если с тире (например А[б–г], 25[05]) – в качестве подстановок используются буквы из алфавита от «б» до «г» или любые цифры от 0 до 5: 250, 251, ... 255;

^ (инвертированная буква все V) – поиск проводится кроме символов, указанных в квадратных скобках, например 200[^8], все порядки цифр, кроме 2008;

3) операторы текстовой близости (WITHIN, ADJ) – между двумя искомыми терминами в тексте будет находиться максимально возможное количество слов, не превышающее N (N вводится через пробел). Если в запросе больше двух терминов, то два термина, связанные оператором, и сам оператор следует заключить в круглые скобки:

- WITHIN N – порядок следования двух терминов не имеет значения;

- ADJ N – порядок следования терминов имеет значение.

С главной страницы сайта Научной электронной библиотеки через опцию «поиск» (рис. 6.1,а) переходили на страницу поисковой формы. Задавали поисковые слова (см. рис. 6.1,б), активировав опцию «Добавить» (см. рис. 6.1,в) в тематическом разделе поиска публикаций, во всплывающем окне открывали перечень рубрик Государственного научного и научно-технического рубрикатора и, нажимая на заглавия нужных рубрик (см. рис. 6.1,г), сужали поисковый режим журналами, которые соотносились с этими рубриками.

Поиск статей проводили по определенному году (см. рис. 6.1,д) – это позволяло потом оптимизировать просмотр статей и исключать так называемый «поисковый шум». Через опцию «Поиск» попадали на страницу результатов поискового запроса (см. рис. 6.1,е). На панели «Возможные действия», которая располагается слева, посредством опции «Добавить все страницы с результатами поиска в указанную выше подборку» (см. рис. 6.1,ж) переносили найденные статьи в новую подборку. Во всплывающем окне давали ей имя «ЧАЭС_2016–2020» (см. рис. 6.1,з) и, активировав опцию «Создать», заканчивали формирование новой подборки (см. рис. 6.1,и).

The image shows the search interface of the Scientific Electronic Library (eLIBRARY.RU). It is divided into several sections:

- Search Form (ПОИСКОВАЯ ФОРМА):**
 - Search Criteria:** Search term: "черноб* OR ЧАЭС" (labeled 'б'). Search locations: "в названии публикации", "в аннотации", "в ключевых словах". Publication type: "статьи в журналах".
 - Topic (Тематика):** "Биология", "Медицина и здравоохранение", "Безопасность. Аварийно-спас".
 - Publication Year (Годы публикации):** "2020" - "2020" (labeled 'д').
 - Sorting (Сортировка):** (labeled 'д').
 - Buttons:** "Очистить", "Поиск" (labeled 'е').
 - Actions Panel (Возможные действия):** "Новая подборка" (labeled 'ж'), "Добавить все страницы с результатами поиска в указанную выше подборку".
 - Search Results Preview:**
 - 15.00.00 Психология (labeled 'г')
 - 34.00.00 Биология (labeled 'г')
 - 76.00.00 Медицина и здравоохранение
 - 81.00.00 Общие и комплексные проблемы технических и прикладных наук и отраслей народного хозяйства
- Search Results (РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКОВОГО ЗАПРОСА):**
 - Total results: "ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: 54 из 35899457".
 - Table with columns: "№", "Публикация", "Цит.".
 - Item 3: "НЕПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОКРАЩЕНИЯ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ РОССИЙСКИХ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС". Authors: Корело А.М., Максютлов М.А., Туманов К.А., Селёва Н.Г., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е., Иванов В.К. Citation: 0.
 - Item 4: "АНАЛИЗ РИСКА С... АВАРИИ НА ЧАЭС...". Author: Шафранский И.Л., ... Citation: 0.
- Dialog Boxes:**
 - Creation Dialog (labeled 'з'):** "Укажите название для подборки публикаций: ЧАЭС_2016-2020". Buttons: "Создать", "Отмена".
 - Confirmation Dialog (labeled 'и'):** "Добавлено: 54 публикации в подборку". Buttons: "Закреть", "Перейти в подборку".

Рис. 6.1. Поиск статей в электронной базе данных Научной электронной библиотеки.

Просматривали содержание статей и рутинным способом соотносили их с разработанными рубриками направлений научных исследований.

Отмечается выраженная вариабельность количества статей по годам. Чтобы сравнить годовые данные направлений научных исследований, высчитаны относительные величины – проценты. Динамику и прогнозирование распределения показателей оценивали с помощью анализа динамических рядов и расчета полиномиального тренда второго порядка. Силу связи показателей полиномиального тренда определяли при помощи коэффициента детерминации (R^2), который характеризовал связь динамики статей с построенной кривой (трендом). Чем больше был R^2 (максимальный показатель – 1,0), тем более объективно был построен тренд [Афанасьев В.Н., Юзбашев М.М., 2001].

Результаты и их анализ. На рис. 6.2 представлена динамика отечественных статей, в которых исследовались медико-биологические и психологические проблемы ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС за 16 лет с 2005 по 2020 г. Полиномиальный тренд при низком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,23$) показывает динамику уменьшения статей, т.е. снижение интереса исследователей. В динамике отмечается увеличение (пики) количества статей, посвященных печальным датам: 20-, 25- и 30-летие аварии на Чернобыльской АЭС.

Исключив поисковый шум, массив статей в 2016–2020 гг. стал содержать 370 публикаций, которые были проанализированы.

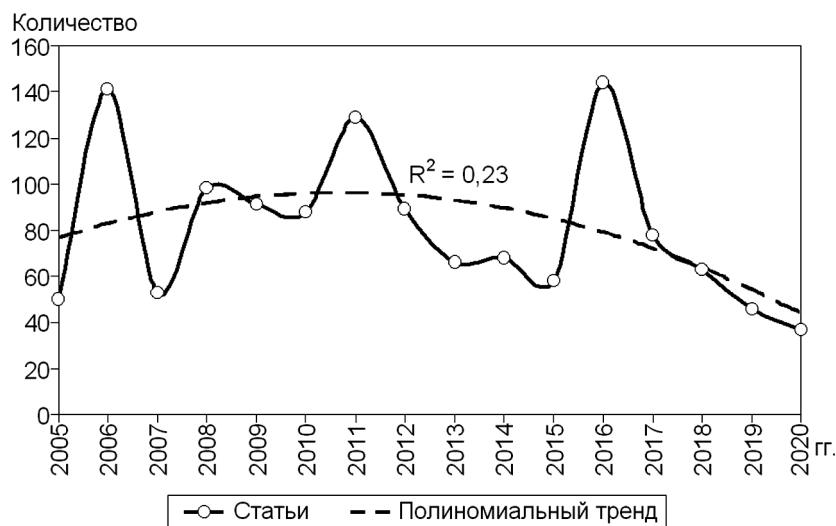


Рис. 6.2. Динамика отечественных статей по медико-биологическим и психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Направления научных исследований. Для анализа направлений научных исследований построили тренды их развития, определили структуру и динамику структуры за 2016–2020 гг.

Полиномиальный тренд динамики доли статей, в которых были представлены проблемы радиобиологии (диагностика и развитие острой лучевой болезни, динамика эффективных доз облучения ликвидаторов и населения, величина и структура доз облучения в зависимости от этапа ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, модификация действующих методик реконструкции доз внутреннего облучения, радиационно-гигиенического мониторинга, сравнение расчетных оценок индивидуальных доз внутреннего облучения с данными, полученными на основе СИЧ-измерений широких популяционных групп населения, и пр.), при высоком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,87$) показывал уменьшение данных (рис. 6.3).

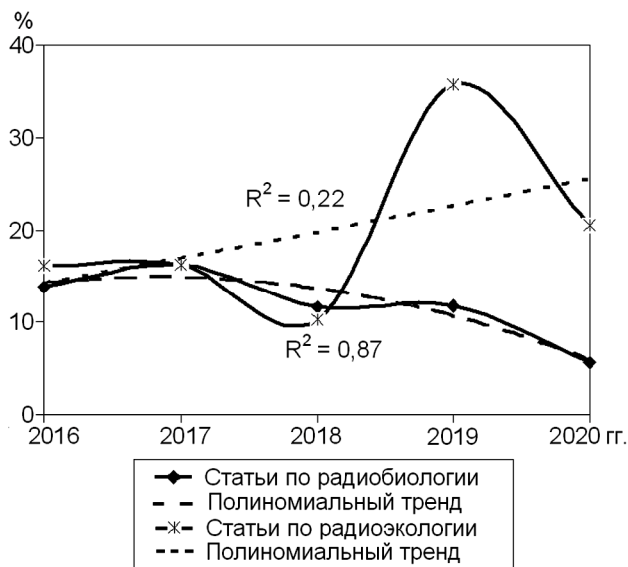


Рис. 6.3. Динамика количества статей по радиобиологии и радиоэкологии.

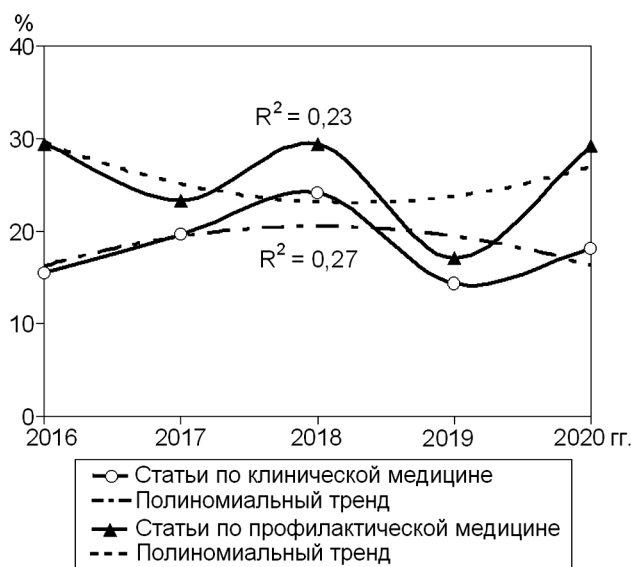


Рис. 6.4. Динамика количества статей по клинической и профилактической медицине.

Полиномиальный тренд динамики доли статей, в которых изучались проблемы радиоэкологии (эффективность защитных мероприятий в сфере сельского хозяйства на радиоактивно загрязненных территориях, оценка снижения активности радионуклидов в почве и водоемах, экологическое состояние биоценозов в зоне отчуждения, комплексный экосистемных анализ техногенных изменений состава среды регионов, экспериментальные исследования на животных и пр.), при низком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,22$) демонстрировал тенденцию роста интереса исследователей (см. рис. 6.3).

Динамика доли статей по клинической и профилактической медицине изображена на рис. 6.4. При низких коэффициентах детерминации ($R^2 = 0,27$ и $R^2 = 0,23$ соответственно) полиномиальный тренд доли статей по клинической медицине (этиология, диагностика, лечение и реабилитация заболеваний) напоминает инвертированную U-кривую с тенденцией уменьшения показателей в последний период наблюдения, по профилактической медицине (гигиена, эпидемиология и организация здравоохранения) – U-кривую (см. рис. 6.4). Уместно указать на увеличение интереса исследователей к проблемам гигиены питания, водоснабжения,

коммунальной гигиены и гигиены труда работников атомной промышленности, эпидемиологии неинфекционных заболеваний и на уменьшение – к организации здравоохранения.

Полиномиальные тренды доли общих вопросов (нормативные документы, науковедение, материалы научных конференций съездов, международные научно-практические сообщества, памятные даты, рецензии), представленные в статьях, и проблем антропологии (конституционально-морфологические особенности, анализ биологического возраста и причин ускорения преждевременного старения когорт населения и пр.) при высоких коэффициентах детерминации ($R^2 = 0,75$ и $R^2 = 0,92$ соответственно) напоминают U-кривые и показывают увеличение данных (рис. 6.5).

Полиномиальные тренды доли статей, в которых были представлены результаты лабораторной диагностики (элементный анализ, молекулярно-генетические, цитологические и микробиологические исследования, химический анализ биологического материала, иммунологические методы и пр.) и проблемы клинической и социальной психологии (психофизиологический статус, нейропсихология, посттравматическое стрессовое расстройство, восприятие экологической опасности, информационно-психологическая защита, качество жизни, здоровый образ жизни и пр.), показаны на рис. 6.6.

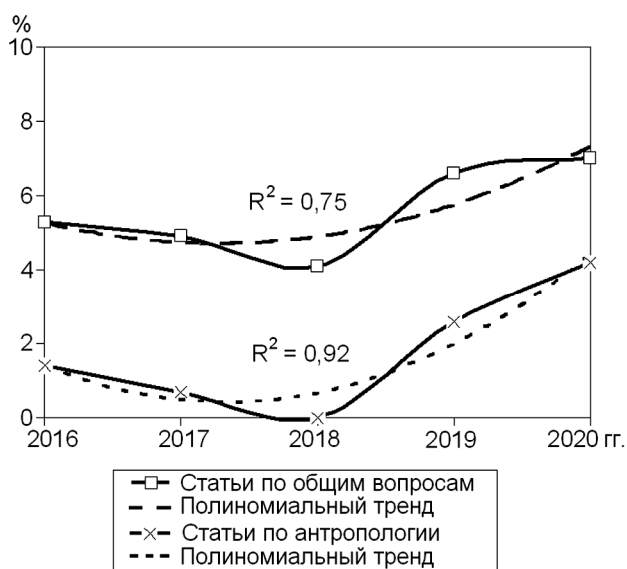


Рис. 6.5. Динамика количества статей по общим вопросам и антропологии.

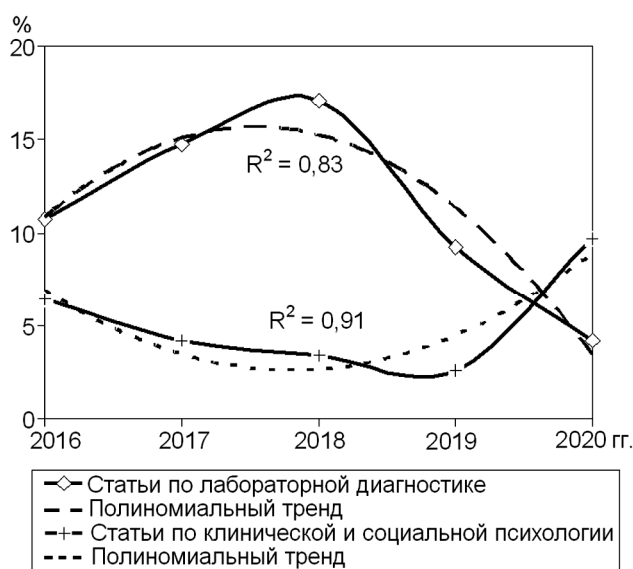


Рис. 6.6. Динамика количества статей по лабораторной диагностике и психологии.

При высоких коэффициентах детерминации ($R^2 = 0,83$ и $R^2 = 0,91$ соответственно) динамика статей по лабораторной диагностике напоминает инвертированную U-кривую с уменьшением данных в последний период наблюдения, по клинической и социальной психологии – U-кривую с увеличением показателей.

На рис. 6.7 показана структура основных направлений исследований. В 2016–2020 гг. в 25,6 % работ исследовались проблемы профилактической медицины, в

19,7 % – радиозэкологии, в 18,4 % – клинической медицины, в 11,8 % – радиобиологии, в 11,2 % – лабораторной диагностики (см. рис. 6.7,а). Перечисленные пять отраслей знания были представлены в 86,7 % научных журнальных статьях.

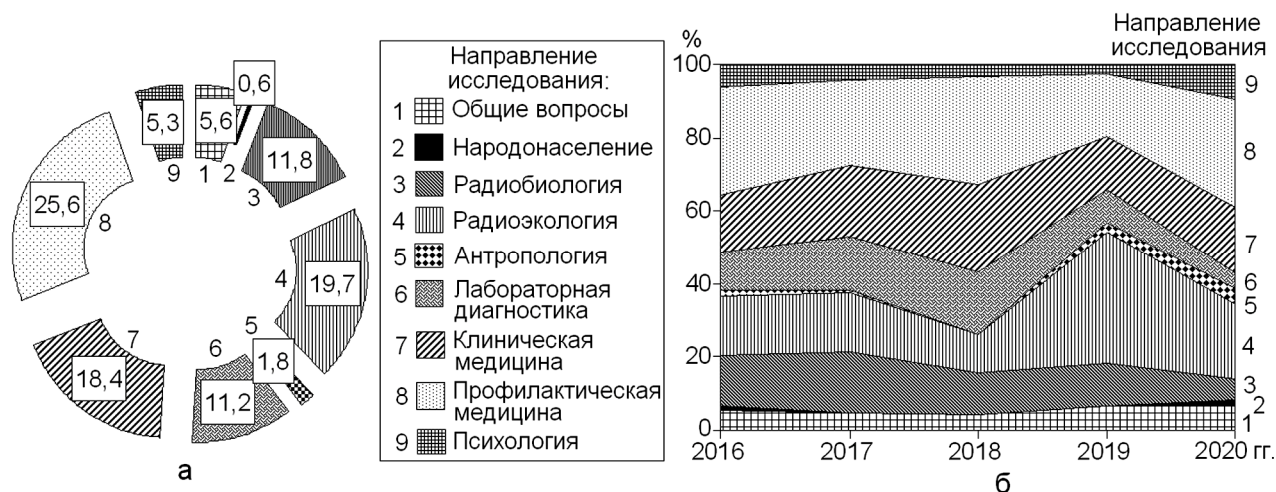


Рис. 6.7. Структура (а) и динамика структуры (б) обобщенных направлений научных исследований.

В динамике структуры отмечается увеличение доли статей по общим проблемам, радиозэкологии, антропологии, уменьшение доли – по радиобиологии, лабораторной диагностике, клинической и профилактической медицине. Динамика доли статей, связанных с народонаселением, клинической и социальной психологией, напоминала сектор с U-кривой с минимальными значениями в 2018–2019 гг. (см. рис. 6.7,б).

Более подробная структура направлений научных исследований и обследованного контингента в научных статьях представлена в таблице 6.1.

Например, при лабораторных исследованиях результаты элементного анализа изучали в 0,1 % статей, молекулярно-генетических методик по генетическим нарушениям, полиморфизму генов, цитогенезу, хромосомным aberrациям – в 3,7 %, цитологических и микробиологических методик – в 2 %, химическому анализу биологического материала, иммунологических методик по оценке регуляции метаболизма и циркадных ритмов уровня некоторых биологических показателей, особенностям клинко-иммунологического статуса – в 3,6 % (см. табл. 6.1).

По данным клинической медицины, наиболее часто в статьях исследовались вопросы этиологии, особенностей развития, лечения и реабилитации новообразований (5,7 %), болезней системы кровообращения (2,8 %), болезней органов пищеварения (2,2 %), в том числе стоматологического статуса пациентов (1,1 %), болезней крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (1,6 %). В 1,2 % статей изучали внешние причины заболеваемости и смертности (см. табл. 6.1).

Таблица 6.1

Структура направлений научных исследований и обследованный контингент в научных статьях

Направление исследования	%
1. Общие вопросы	5,6
Нормативные документы, науковедение	1,5
Материалы научных конференций съездов, международные научно-практические сообщества, памятные даты, рецензии	4,1
2. Демография и народонаселение	0,6
3. Радиобиология	11,8
4. Радиоэкология	19,7
5. Антропология	1,8
6. Лабораторная диагностика	11,2
Элементный анализ	0,1
Молекулярно-генетические исследования	3,7
Цитологические и микробиологические исследования	2,0
Химический анализ биологического материала, иммунологические методы	3,6
Аппаратные и инструментальные методы исследования	1,8
7. Клиническая медицина (класс по МКБ-10)	18,4
Новообразования (II класс)	5,7
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (III класс)	1,6
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ (IV класс)	0,5
Психические расстройства и расстройства поведения (V класс)	1,2
Болезни нервной системы (VI класс)	1,0
Болезни глаза и его придаточного аппарата (VII класс)	0,5
Болезни системы кровообращения (IX класс)	2,8
Болезни органов дыхания (X класс)	0,5
Болезни органов пищеварения (XII класс), в том числе:	2,2
болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00–K14)	1,1
Болезни кожи и подкожной клетчатки (XII класс)	0,1
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс)	0,1
Болезни мочеполовой системы (XIV класс)	0,4
Осложнения беременности, родов и послеродового периода (XV класс)	0,2
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (XVII класс)	0,4
Внешние причины заболеваемости и смертности (XX класс)	1,2
8. Профилактическая медицина	25,6
Гигиена питания, водоснабжения и коммунальная гигиена	8,5
Гигиена труда	4,2
Эпидемиология	3,5
Организация здравоохранения	9,4
9. Клиническая и социальная психология	5,3
	Всего 100,0

По данным профилактической медицины, проблемы гигиены питания, водоснабжения и коммунальной гигиены содержались в 8,5 % статей, гигиены труда – в 4,2 %, эпидемиологии неинфекционных заболеваний – в 3,5 %, организации здравоохранения (учет и анализ заболеваемости, инвалидности и смертности, лонгитюдные исследования, оказание медицинской помощи, диспансеризация, реабилитация, санаторно-курортное лечение, взаимодействие лечебно-

профилактических учреждений с территориальными органами управления и пр.) – в 9,4 % (см. табл. 6.1).

Обследованный контингент. В статьях, помимо направлений научных исследований, проанализировали обследованный контингент. На рис. 6.8 представлена динамика доли статей, в которых изучали проблемы ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения, проживавшего на радиоактивно загрязненных территориях. При очень низком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,10$) полиномиальный тренд доли статей по ликвидаторам приближается к горизонтальной линии, т.е. показывает тенденцию стабильного интереса исследователей. Полиномиальный тренд доли статей с изучением проблем населения, проживавшего на радиоактивно загрязненных территориях, при очень высоком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,98$) демонстрирует уменьшение показателей (см. рис. 6.8).

Полиномиальные тренды доли статей по проблемам животного и растительного мира на радиоактивно загрязненных территориях при разных по значимости коэффициентах детерминации ($R^2 = 0,34$ и $R^2 = 0,75$ соответственно) показывают увеличение интереса исследователей (рис. 6.9).

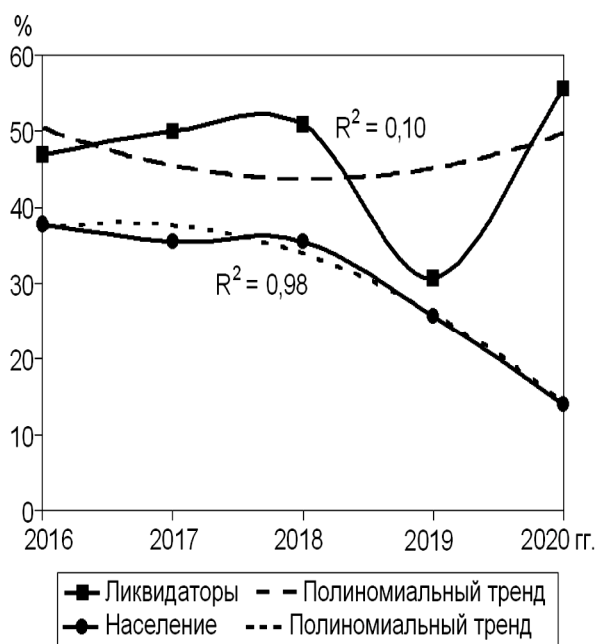


Рис. 6.8. Динамика количества статей по проблемам ликвидаторов последствий аварии и населения, проживавшего на радиоактивно загрязненных территориях.

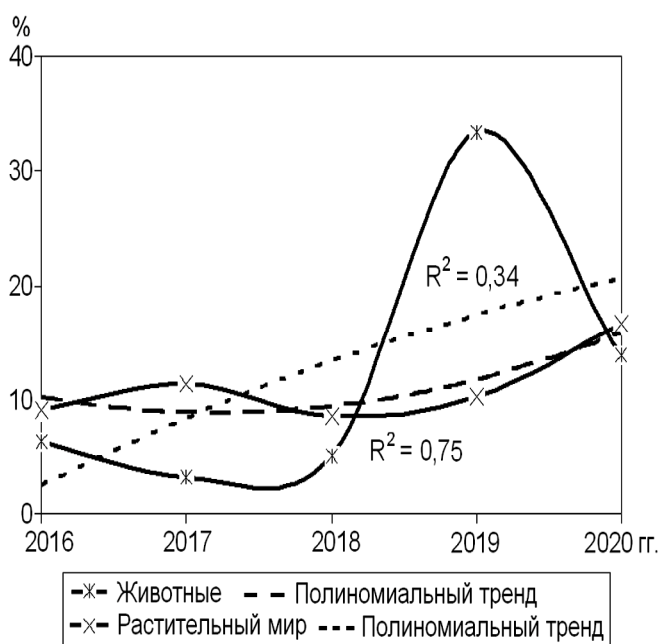


Рис. 6.9. Динамика количества статей по проблемам животного и растительного мира.

В 2016–2020 г. медико-биологические и социально-психологические проблемы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС изучались в 46,8 %, у населения, проживавшего на радиоактивно зараженных территориях, – в 29,7 %, в

том числе детей – в 5,7 %, животные были объектом исследований в 1,2 %, растительный мир – в 12,4 % (см. рис. 6.10,а).

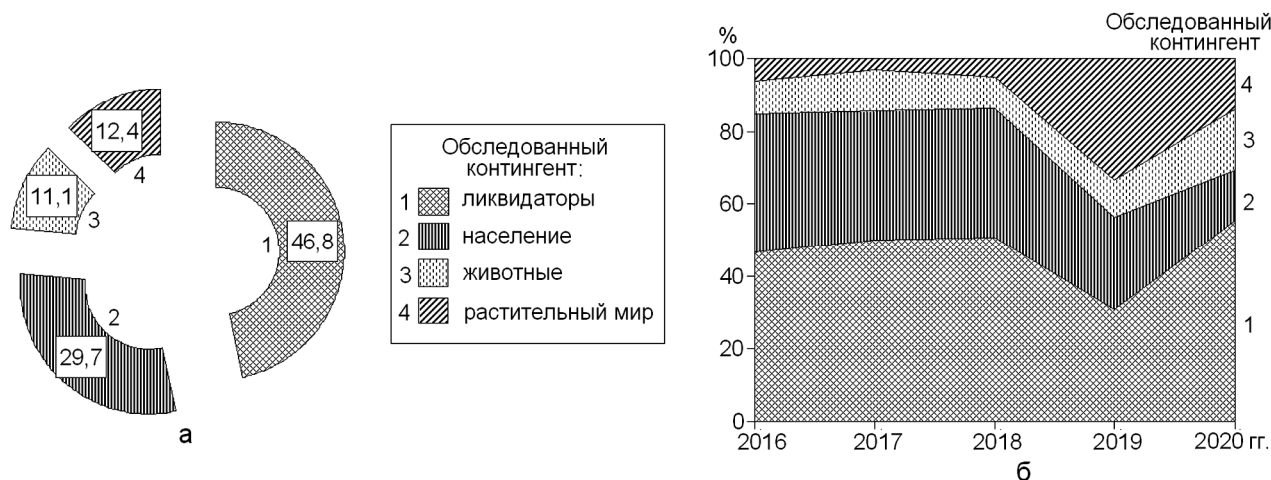


Рис. 6.10. Структура (а) и динамика структуры (б) обследованного контингента.

В динамике структуры видно увеличение доли статей, в которых объектом исследования явились животные и растительный мир, уменьшение доли – населения, проживавшего на радиоактивно загрязненных территориях. Динамика доли содержания статей ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС напоминала сектор с U-кривой с минимальным вкладом в 2019 г. (рис. 6.10,б).

Наукометрический анализ публикаций. В последнее время большое значение стали придавать востребованности содержания статей, прослеживается отход от показателей публикационной активности участников научной деятельности к публикационной результативности. Например, в Минобрнауке России составлена комплексная оценка публикационной результативности, а сотрудники Научной электронной библиотеки стали рассчитывать ее для научных и образовательных организаций [Евдокимов В.И., Глухов В.А., 2020].

Наиболее известным показателем востребованности является цитирование – упоминание о статье А в подстрочных или затекстовых ссылках в статье Б. Если ссылка на одну и ту же статью приводится несколько раз – это считается одним цитированием. Для сравнения массивов с разным количеством статей используются относительные величины цитирований. Например, в РИНЦ рассчитывается среднее число цитирований, приходящееся на 1 автора или на 1 статью, а также число статей, процитированных хотя бы 1 раз, и число самоцитирований (из статей этой же подборки).

Самоцитирование – цитирование автором (журналом, организацией) своих изданий. Считается, что автор в статье должен доказывать свои результаты, а полученные сведения коллег – цитировать. Допускается не более 15–20 % авторских самоцитирований в публикации. При ряде обстоятельств без самоцитирования нельзя

обойтись (например, для сокращения объема дают отсылку к первоисточнику или делают авторские ссылки на статьи в новых областях науки).

Для организации самоцитирования будет являться цитирование автором сотрудников своей организации. Отношение к самоцитированию в этом случае неоднозначно: один автор повышает уровень цитирований своих статей, а другой – цитирует статьи коллег из соседнего отдела. Подробные исследования цитирования представлены в монографии [Бредихин С.В. и др., 2013].

Классический импакт-фактор показывает среднее число цитирований, которые получили в рассматриваемом году статьи журнала, опубликованные в нём в течение предыдущих 2 лет. Если импакт-фактор журнала в 2020 г. равен 0,50, значит цитировали 50 % статей, изданных в журнале в 2018–2019 гг.

Индекс Хирша отражает количественную характеристику продуктивности автора (журнал, организация) за весь период научной деятельности. Если автор имеет индекс 6, значит у него есть 6 статей, каждая из которых была процитирована 6 раз и более, а остальные статьи содержали 5 цитирований и менее.

Подробные сведения о наукометрических показателях содержатся в публикациях [Акоев М.А. и др., 2014; Писляков В.В., 2014]. Абсолютизирование результатов и неправомерный расчет наукометрических индексов могут вызвать их дискредитацию, в связи с чем Совет по этике научных публикаций Ассоциации научных редакторов и издателей России принял открытое обращение ко всем исследователям, кто разрабатывает и внедряет количественные индикаторы публикационной результативности [Стерлигов И.А., 2018]:

1) несколько индикаторов лучше одного при условии, что эти индикаторы разные по смыслу, а не только по названию наукометрической базы;

2) любое использование количественных индикаторов должно быть обосновано: сначала четкое описание того, что хочется измерить, затем выбор наилучших метрик, а не наоборот;

3) все метрики должны быть однозначно определены, дабы избежать ситуации, когда разные субъекты оценки и потребители метрик трактуют их по-разному;

4) при выборе метрик для оценки необходимо ориентироваться на имеющийся мировой и российский опыт, тщательно изучать дизайн и последствия применения существующих наукометрических решений перед разработкой собственных;

5) библиометрические показатели следует поручать рассчитывать профессионалам, а не собирать с самих субъектов оценки в рамках самообследования. При этом все списки учтенных публикаций и показатели их цитируемости должны быть доступны для проверки субъектами оценки. Для государственных организаций все эти сведения настоятельно рекомендуется публиковать в открытом доступе;

6) метрики, предполагаемые для самообследования, допустимо вводить только при наличии у обследуемых должной квалификации и доступа к базам данных с обязательной оценкой возникающих трудозатрат;

7) информативность библиометрических оценок в разных науках совершенно разная. Недопустимо использование одинаковых абсолютных показателей для оценки публикаций организаций или ученых, занятых в разных областях. Особенно вреден перенос наукометрических методов оценки «статейных» англоязычных естественных наук на гуманитарные области. Для сравнительной оценки достаточно крупных массивов публикаций по различным естественно-научным, медицинским и техническим дисциплинам рекомендуется использование нормализованных метрик цитируемости;

8) ценность библиометрических метрик прямо зависит от числа и возраста публикаций, поэтому никто из специалистов не рекомендует их применение для формализованной оценки молодых исследователей на старте карьеры. Метрики наиболее логично применять для оценки сотен и тысяч публикаций. Недопустимо механически переносить метрики, разработанные для оценки организаций и журналов, на оценку отдельных исследователей;

9) метрики дают опасную иллюзию сравнимости. Индекс Хирша и аналогичные показатели уместно использовать для сопоставления публикаций состоявшихся ученых одного возраста, работающих в одной предметной области;

10) ключевой и наиболее популярный библиометрический показатель – число публикаций. Применение показателя публикационной активности в качестве оценки результата научной деятельности приводит к смещению потока публикаций в сторону наименее требовательных журналов и источников, что может быть губительно для науки. Широко распространившееся сейчас использование квартилей журналов допустимо с оговорками только для ряда дисциплин. Более оправдано использование «белых списков» лучших журналов, конференций и книжных издательств, составленных ведущими независимыми экспертами. Именно такой подход широко используется, в частности, в Скандинавии (The Norwegian Register for Scientific Journals, финский Publication Forum, проект Nordic List и т.д.) и является оптимальным в качестве барьера против псевдонауки;

11) необходимо учитывать специфические особенности ряда научных областей, форматы соавторства и авторских ролей. Статью, у которой тысячи соавторов из сотни научных организаций со всего мира, следует оценивать иначе, чем статью в том же журнале, опубликованную одним автором без соавторов;

12) при дизайне и внедрении наукометрических индикаторов и методик оценки особое внимание нужно уделять оценке возможных последствий для российских научных журналов. Следует избегать дискриминации научных изданий по географическому или языковому признаку. В РИНЦ создан автоматизированный алгоритм наукометрической оценки массива публикаций.

В табл. 6.2 представлены наукометрические показатели массива статей. Оказалось, что 50,3 % статей издавались в журналах, которые индексируются в ведущих мировых реферативно-библиографических базах данных Web of Science или

Scopus. 41,6 % статей печатались в журналах, которые входят в базу данных Russian Science Citation Index (RSCI), – совместный проект компаний Clarivate Analytics и Научной электронной библиотеки. На 29 декабря 2019 г. база данных содержала 803 лучших российских журнала на платформе Web of Science.

Таблица 6.2

Наукометрические показатели массива статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС в 2016–2020 гг.

[адаптировано по <https://www.elibrary.ru/>]

Наукометрический показатель	n (%)
Общее число публикаций	370
Число статей в журналах, входящих в Web of Science или Scopus	186 (50,3)
Число статей в журналах, входящих в ядро РИНЦ	215 (58,1)
Число статей в журналах, входящих в RSCI	154 (41,6)
Средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых были опубликованы статьи	0,514
Число соавторов	1395
Среднее число публикаций в расчете на одного соавтора	0,27
Суммарное число цитирований публикаций	655
Среднее число цитирований в расчете на одну статью	1,78
Среднее число цитирований в расчете на одного соавтора	0,47
Число статей, процитированных хотя бы один раз	183 (49,5)
Число самоцитирований (из статей этой же подборки)	120 (18,3)
Индекс Хирша	10

Выявлены достаточно высокие (по российским меркам) наукометрические показатели журналов. Например, средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых были опубликованы статьи, составил 0,514. Отличительной особенностью анализа статей является определение количества соавторов статей (в РИНЦ представляется число авторов, 835) и проводится расчет среднего показателя цитирований и доли статей, приходящихся на одного соавтора. Безусловно, рассчитываемые показатели оказываются меньше, чем те, которые приходится на одного автора.

Среднее число публикаций и цитирований в расчете на одного соавтора было 0,27 и 0,47; число цитирований, приходящихся на одну публикацию, – 1,78; процитированы хотя бы один раз – около 50 % статей.

В табл. 6.3, 6.4 представлено распределение массива статей по ведущим журналам, организациям и авторам. 5 перечисленных ведущих журналов издали 42,2 % статей (см. табл. 6.3), авторы из 5 ведущих организаций подготовили 45,4 % статей (см. табл. 6.4).

Заключение. Поисковый режим позволил выявить 370 отечественных научных статей, в которых были представлены медико-биологические и социально-психологические проблемы ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, опубликованные в журналах, проиндексированных в Российском индексе научного цитирования в 2016–2020 гг.

Заявленные проблемы изучались у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 46,8 % исследований, у населения, проживавшего на

радиоактивно зараженных территориях, – в 29,7 %, в том числе у детей – в 5,7 %, животные были объектом исследований в 11,1 %, растительный мир – в 12,4 % статей.

Таблица 6.3

Распределение массива статей по ведущим журналам

Ранг	Название журнала	Число статей (%)
1-й	Медицинская радиология и радиационная безопасность	43 (11,6)
2-й	Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)	32 (8,6)
3-й	Радиационная гигиена	29 (7,8)
4-й	Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях	27 (7,3)
5-й	Радиационная биология. Радиоэкология	25 (6,8)

Таблица 6.4

Распределение массива статей по ведущим организациям

Ранг	Название организации	Число статей (%)
1-й	Национальный медицинский исследовательский центр радиологии	90 (24,3)
2-й	Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России	33 (8,9)
3-й	Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии	29 (7,8)
4-й	Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева	16 (4,3)
5-й	Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова	13 (3,5)

В динамике статей отмечается определенная стабильность интереса к проблемам ликвидаторов последствий аварии, уменьшение – к проблемам населения, возрастание – к проблемам животного и растительного мира.

Общие вопросы последствий аварии на Чернобыльской АЭС изучались в 5,6 % статей, радиобиологии – в 11,8 %, радиоэкологии – в 19,7 %, антропологии – в 1,8 %, лабораторной диагностики – в 11,2 %, клинической медицины – в 18,4 %, профилактической медицины – в 25,6 %, клинической и социальной психологии – в 5,3 %. В динамике отмечается уменьшение направлений научных исследований, связанных с радиобиологией, лабораторной диагностикой, организацией здравоохранения, и увеличение – по радиоэкологии, гигиене питания и водоснабжения, коммунальной гигиене и гигиене труда работников атомной промышленности, эпидемиологии неинфекционных заболеваний.

Выявлены достаточно высокие (по российским меркам) наукометрические показатели журналов, в которых был опубликован массив статей, средневзвешенный импакт-фактор журналов составил 0,514. Среднее число публикаций и цитирований в

расчете на одного соавтора было 0,27 и 0,47; число цитирований, приходящихся на одну публикацию, – 1,78; процитированы хотя бы один раз – около 50 % статей, самоцитирования были в 18,3 %.

Библиографические записи проанализированных публикаций за 2016–2020 гг. содержатся в Приложении 2. Уместно отметить, что 75 % статей представлены на сайте Научной электронной библиотеки бесплатно. К сожалению, некоторые издатели, в том числе из государственных организаций, предоставляют доступ к статьям своих журналов за плату: коммерческая выгода – сомнительная, потеря цитирований – бесспорная. Изучение публикаций позволит ученым наметить перспективные направления проведения изысканий и избежать параллельных или тупиковых исследований.

Литература

Акоев М.А., Маркусова В.А., Москалева О.В., Писляков В.В. Руководство по наукометрии: индикаторы развития наук и технологии : [монография]. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та : Thomson Reuters, 2014. 249 с.

Афанасьев В.Н., Юзбашев М.М. Анализ временных рядов и прогнозирование. М. : Финансы и статистика, 2001. 228 с.

Бредихин С.В., Кузнецов А.Ю., Щербакова Н.Г. Анализ цитирования в библиометрии / Ин-т вычислит. математики и математической геофизики ; НЭИКОН. Новосибирск : М., 2013. 344 с.

Евдокимов В.И. Наукометрический анализ статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (2005–2015 гг.) // 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции : монография / под ред. С.С. Алексанина. СПб., 2016. Глава 8. С. 409–421.

Евдокимов В.И., Глухов В.А. Комплексный балл публикационной результативности ведущих организаций МЧС России (2005–2019 гг.) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 2. С. 109–119. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-2-109-119.

Евдокимов В.И., Ветошкин А.А. Анализ отечественных изобретений по хирургическому лечению заболеваний и травм плечевого сустава : монография / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. : Политехника-принт, 2020. 168 с. (Серия «Анализ изобретений в сфере медицины» ; вып. 1).

Писляков В.В. Библиографические индикаторы : практикум. М. : Нац. фонд подгот. кадров : ФПК : Инфра-М, 2014. 60 с. URL: <https://www.ntf.ru/sites/default/files/Last%20Edition.pdf>.

Стерлигов И.А. Библиометрия во благо российской науки. Открытое обращение ко всем, кто разрабатывает и внедряет количественные индикаторы публикационной активности // Научное издание международного уровня - 2018: мировая практика подготовки и продвижения публикаций : 7-я междунар. науч.-практ. конф.. М., 2018. URL: <http://rasep.ru/soviet-po-etike/bibliometriya-vo-blogo-rossijskoj-nauki>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За 35 лет, прошедших после аварии на ЧАЭС, в Российской Федерации накоплены уникальные научные данные о состоянии здоровья, в том числе заболеваемости и состоянии основных функциональных систем организма ЛПА на ЧАЭС, которые позволяют в отдаленной перспективе оценить медицинские последствия и те изменения, которые происходят в их организме в отдаленном периоде.

Значительный вклад в сохранение здоровья граждан Российской Федерации и Республики Беларусь, пострадавших в крупномасштабной радиационной аварии на ЧАЭС, внесла деятельность Союзного государства Россия – Беларусь по оказанию адресной специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в виде программ и мероприятий Союзного государства.

Говоря о системе организации оказания медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в рамках Союзного государства, наш опыт подтверждает необходимость оказания адресной специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС, что делает ее доступной для ЛПА.

Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь ЛПА на ЧАЭС в рамках Союзного государства имеет организационные и методические особенности и включает пять основных этапов (планирование, информационно-аналитический, стационарный, заключительный, аналитический).

По нашему опыту, углубленное медицинское обследование ЛПА на ЧАЭС в рамках поликлинического приема профильными специалистами (терапевт, профпатолог, хирург, эндокринолог, офтальмолог, невролог) позволяет сформировать основные потоки нуждающихся в стационарной и высокотехнологической медицинской помощи. Большое значение имеет этап планирования, когда врачи-эксперты могут проводить как экспертизу качества медицинской помощи на амбулаторном этапе в регионах Российской Федерации, так и на основании электронных документов и медицинских карт формировать потоки нуждающихся в стационарной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Основной причиной госпитализаций для стационарной и высокотехнологичной медицинской помощи пострадавших в аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде являлись болезни системы кровообращения, заболевания органов пищеварения, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также заболевания обмена веществ. При этом нами отмечено, что среди ЛПА на ЧАЭС преобладала коморбидная патология, которая вносила несомненный вклад в организацию оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. Анализ количества выявленных у ЛПА на ЧАЭС заболеваний показал, что на каждого из обследуемой группы, в целом, приходится от 2 до 17 заболеваний. При этом чаще

всего регистрируют от 7 до 9 заболеваний (у 38,6 %), от 2 до 6 заболеваний выявлено у 25,8 %, 10 заболеваний и более – у 35,6 % в отдаленном периоде. При отдельном анализе по классам болезней установлено наличие болезней системы кровообращения у 88,1 %, болезней органов пищеварения – у 77,2 %, болезней эндокринной системы – у 67,3 % ЛПА на ЧАЭС.

При выполнении специализированной медицинской помощи хирургического профиля особое внимание уделяли индивидуальному подбору анестезиологического пособия, применению миниинвазивных эндоскопических хирургических вмешательств и профилактике послеоперационных осложнений.

Комплексное изучение медицинских последствий аварии на ЧАЭС потребовало рассмотрения механизмов радиационной и нерадиационной природы, вносящих наиболее существенный вклад в патогенез соматических расстройств у ЛПА. К этой работе были привлечены специалисты по терапии, кардиологии, эндокринологии, гематологии, неврологии, иммунологии и генетике, медицинские психологи.

Крупномасштабная радиационная авария на ЧАЭС выдвинула проблему психологического изучения ее последствий и определила высокую актуальность разработки проблем медико-психологической помощи и социальной защиты населения. По нашим данным, одно из лидирующих мест в структуре стресс-факторов радиационной аварии занимает психологический фактор. Его воздействие детерминирует высокие уровни психосоматических нарушений, снижение качества жизни и состояния здоровья, тесно связано с оценкой психосоматического статуса, стресс-преодолевающего поведения и качества жизни ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде.

Результаты психологического обследования ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде отражают их текущее психическое и соматическое состояние, которое характеризуется снижением психического и физического тонуса, проявляется в низких значениях показателей самочувствия, активности, настроения, доминированием депрессивных, тревожно-фобических переживаний, дезадаптивных копинг-стратегий преодоления стрессовых ситуаций, признаками тревожности и депрессии, раздражительности, нарушением качества жизни по показателям эмоционального и физического функционирования, неудовлетворенности определенными сторонами жизни, а также нарушением смысложизненных ориентаций как ценности жизни.

У ЛПА на ЧАЭС отмечено достоверное снижение общего физического состояния и толерантности к физической нагрузке, связанной с обычной жизнедеятельностью. Их состояние ограничивает повседневную жизнедеятельность, физические ограничения на фоне снижения жизненной активности и соматической патологии оказывают влияние на психологическое состояние ЛПА на ЧАЭС. Однако важные смысложизненные ориентации у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде соответствуют им у здоровых мужчин аналогичного возраста и отражают наличие

целей в жизни, удовлетворенность жизнью и самореализацией, управляемость жизнью и ее сознательным контролем.

Помимо мощного стресс-индуцированного фактора для здоровья ЛПА, несомненен и вклад радиационного облучения, входящего в комплекс факторов аварии на ЧАЭС.

Отдаленные последствия воздействия на организм ионизирующей радиации изучены по результатам выполнения цитогенетического исследования лимфоцитов в периферической крови у ЛПА на ЧАЭС. Были выявлены различные типы нестабильных нарушений хромосом: хромосомного и хроматидного типа. Нарушения хромосомного типа были представлены хромосомными фрагментами, а также дицентрическими, трицентрическими, кольцевыми хромосомами, которые принято рассматривать в качестве радиационных маркеров. Анализ нестабильных aberrаций показал, что радиационные маркеры были обнаружены у 45 % ЛПА на ЧАЭС. Данный тип хромосомных aberrаций относят к нестабильным хромосомным aberrациям, частота которых снижается со временем после облучения. Это явление было отмечено у ЛПА на ЧАЭС уже в первые годы после аварии, высказывались гипотезы о сохранении этих нарушений в стволовых клетках или вследствие радиационно-индуцированной нестабильности генома, особого состояния облученных клеток, в результате которого нарушения генетического аппарата клеток продолжают возникать после облучения даже в отсутствие повреждающего фактора.

Другой тип хромосомных нарушений – хроматидные aberrации были представлены одиночными фрагментами и хроматидными обменов. Частота этого типа aberrаций не превышала показатели в группе сравнения. Наличие хроматидных обменов наблюдалось у ЛПА на ЧАЭС ранее на протяжении многих лет цитогенетического мониторинга. По данным литературы, этот тип aberrаций часто обнаруживается у лиц, работающих с химическими факторами, и характерен для химического мутагенеза, что объясняет наличие обменов и в группе сравнения, которая контактирует с генотоксическими факторами окружающей среды в процессе своей трудовой деятельности. Можно предположить, что наличие хроматидных обменов у ЛПА на ЧАЭС связано с воздействием радиации и является следствием возникшей радиационно-индуцированной нестабильности генома или повышенной чувствительности хромосомного аппарата у облученных лиц к действию мутагенных факторов эндогенной или экзогенной природы. Гипотезу о повышенной чувствительности может поддержать и тот факт, что ранее нами было установлено, что хроматидные обмены чаще всего были отмечены у курящих ЛПА на ЧАЭС, у некурящих – их практически не было. Радиационно-индуцированная нестабильность генома, по нашим данным, может быть связана и с длительной персистенцией окислительного стресса, что может являться патогенетической основой развития отдаленных последствий облучения.

Таким образом, в результате анализа нестабильные хромосомные aberrации отмечены у 45% ЛПА на ЧАЭС, подтверждающие контакты с ионизирующими излучениями в анамнезе. С применением анализа стабильных aberrаций были определены биологические дозы облучения у ЛПА на ЧАЭС, которые находились в пределах от 14 до 48 сГр. В результате исследования также были выявлены факторы (состояние здоровья, наличие онкологических заболеваний, проведение радиотерапии или химической терапии), которые следует учитывать при проведении ретроспективной биологической дозиметрии.

Исследования, посвященные изучению распространенности дисциркуляторной энцефалопатии у ЛПА на ЧАЭС, указывают на более частое ее развитие, чем в группе сравнения. В качестве возможных причин, определивших высокую заболеваемость хроническими цереброваскулярными заболеваниями ЛПА на ЧАЭС, рассматриваются совокупность факторов аварии на ЧАЭС (стресс-индуцированные) и социально-психологическая напряженность, опасное употребление алкоголя и табакокурение, а также ряд других причин.

Итогом многолетнего наблюдения были сформированные представления о ведущей роли дисфункции эндотелия в патогенезе макро- и микроангиопатии, определившей раннее развитие и прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии у ЛПА на ЧАЭС. Выявленные у ЛПА на ЧАЭС, по данным компьютерной томографии, изменения в белом веществе головного мозга сходны с подобными у пожилых людей с сосудистой патологией головного мозга. Подобные микроструктурные изменения проводящих путей головного мозга могут быть зафиксированы с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии еще до появления жалоб у пациентов на снижение когнитивных функций. У обследованных ЛПА на ЧАЭС с дисциркуляторной энцефалопатией выявлена высокая распространенность дисфункции эндотелия и гиперкоагуляционных нарушений, что отражает значимость последних в развитии хронической ишемии мозга. При этом у ЛПА на ЧАЭС наиболее значимая роль отводилась нарушениям плазменного гемостаза в прогрессировании микрососудистых расстройств.

Весьма значимой для прогрессирования микрососудистого поражения головного мозга у ЛПА на ЧАЭС, наряду с известными факторами риска (возраст, артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперкоагуляция), являлась инсомния, как одно из следствий хронического психоэмоционального перенапряжения.

Коморбидность соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС потребовала изучения полиморфных генетических маркеров. При выполнении более 2 тыс. исследований генных полиморфизмов 18 генов протеинов, принимающих участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, было выявлено, что генетический риск в форме полиморфных вариантов генов присутствовал у 80 % ЛПА на ЧАЭС и большинства лиц контрольной группы. Число таких полиморфизмов у одного пациента составило

от 5 до 21 (чаще их было 14). При этом не выявлено убедительных генетических отличий у ЛПА на ЧАЭС от представителей популяции. В то же время, обнаружены неблагоприятные гомозиготные аллели генов, ответственные за возникновение гипергомоцистеинемии, нарушение продукции фибриногена, других нарушений плазменного звена гемостаза (тромбофилий), регуляции артериального давления и функциональное состояние эндотелия.

С возрастом у ЛПА на ЧАЭС (большинство относились к лицам старше 65 лет), наличием у них нескольких коморбидных заболеваний высока вероятность развития вторичных осложнений, к числу которых относятся:

- осложненные формы гипертонической болезни (нарушения вариабельности артериального давления, в том числе гипертонические кризы и приступы гипертензии во сне, гипотензивные эпизоды, обмороки);

- хронические ишемические синдромы (стенокардия, безболевого формы ишемии миокарда, спонтанные и спровоцированные нагрузочными пробами);

- систолическая и диастолическая дисфункции миокарда и сердечная недостаточность (с нормальной, пограничной и сниженной фракцией изгнания);

- облитерирующие заболевания артерий конечностей и брахиоцефальных артерий, аорты и ее ветвей;

- полинейропатии и хроническая болезнь почек, поражения органа зрения при МС и СД 2-го типа;

- артрозоартриты крупных суставов на фоне расстройств микроциркуляции и многое другое.

Одновременно у ЛПА на ЧАЭС, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, часто выявлялась кальцификация артерий: кальциноз коронарных артерий разной степени выраженности отмечается в 85 % случаев; у каждого четвертого обследованного на кардиологическом отделении ЛПА на ЧАЭС одновременно имеется кальцифицирующее поражение других артериальных бассейнов (поражение ветвей дуги аорты и кальциноз брюшной аорты и подвздошных артерий). Обнаружены связи выраженности коронарного кальциноза с возрастом ЛПА на ЧАЭС, выраженностью возрастного андрогенного дефицита, некоторыми показателями атерогенной дислипидемии, а также – с уровнем воспалительной активности плазмы крови (С-реактивный белок). Одновременно у ЛПА на ЧАЭС выявлены нарушения в уровнях в сыворотке крови остеокальцина, остеопротегерина и фетуина. Эти так называемые новые маркеры кальциноза имели взаимосвязь с кальциевым индексом, который отражает тяжесть коронарного атеросклероза и степень обструктивного поражения коронарных артерий.

Окислительный стресс на клеточно-тканевом уровне проявляется энергетическими и метаболическими нарушениями (митохондриальная дисфункция). Они приводят сначала к функциональной, а при сохранении патологического окислительного стресса – и к органической клеточной и тканевой патологии. При

выраженном окислительном стрессе все молекулы живых организмов (липиды, белки, нуклеиновые кислоты и углеводы) могут быть потенциальными мишенями окислительного повреждения. При этом окислительный стресс поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды. Этот же механизм лежит в основе заключения о роли оксидативного стресса в развитии микрососудистых, метаболических расстройств. Оксидативный стресс и окислительно-восстановительный дисбаланс играют ведущую роль в развитии ожирения, дислипидемии, гипертензии, сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, клеточной пролиферации и характеризуются устойчивостью опосредованных оксидативным стрессом хронических воспалительных состояний. Оксидативный стресс может включать различные механизмы, причем важная роль отводится дисфункции митохондрий, активации ферментов, инициирующих образование активных форм кислорода, и нарушению активности антиоксидантной системы. Митохондриальная дисфункция при оксидативном стрессе является основным источником окислительного повреждения и метаболических изменений при метаболическом синдроме.

Процессы свободно-радикального окисления являются патогенетической основой повреждения эндотелия и внутренних органов с развитием их морфологических и функциональных нарушений, лежат в основе патологических механизмов формирования патологии у ЛПА на ЧАЭС.

Ранее выполненными исследованиями во ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова [Алексанин С.С. и др., 2016] у ЛПА на ЧАЭС с различной патологией в отдаленном периоде было выявлено повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и тромбоцитах, повышенная продукция активных форм кислорода нейтрофилами и мононуклеарами в периферической крови по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о большей степени повреждения белков и липидов клеточных структур и повышенном риске развития атеросклероза у этого контингента. Вышеупомянутые механизмы формируют не только сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, как одни из наиболее встречающихся у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде, но и другие заболевания, в том числе и гастродуоденальные.

Известно, что в систему слизистого барьера желудка, помимо поверхностного эпителия, входит и микроциркуляторное русло слизистой оболочки, так как все физико-химические процессы, осуществляющие барьерную функцию, возможны только в условиях нормального кровоснабжения. В ряде исследований [Дударенко С.В., 2002; Щербак С.Г., 2002] отмечается, что для ЛПА на ЧАЭС характерно наличие местного иммунодефицита, проявляющегося уменьшением количества лимфоцитов в слизистой оболочке желудка, а также недостаточным обеспечением ее защитных свойств. Описанные изменения протекают без компенсации за счет системного иммунитета и способствуют инфицированию слизистой оболочки желудка бактерией

H. pylori и повышению связанного с ней риска неопластической трансформации слизистой оболочки. Развитие аутоиммунного гастрита, в свою очередь, существенно повышает риски развития аденокарциномы или карциноида желудка. У ЛПА на ЧАЭС с дисциркуляторной патологией головного мозга выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями пепсиногена I в сыворотке крови и количеством очагов глиоза. Безусловно, выявленные нарушения системной микроциркуляции негативным образом воздействуют на прогрессирование атрофии слизистых оболочек, в том числе и желудка. Вследствие этого атрофию слизистой оболочки желудка можно рассматривать в определенной степени как последствие воздействия комплекса поражающих факторов при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

В целях изучения патогенетических механизмов развития метаболических расстройств у ЛПА на ЧАЭС нами изучены особенности их микробиома, особенно толстого кишечника, в котором обитают представители, примерно, 70 классов бактерий. Последние благодаря «универсальной» гомеостатической роли обеспечивают в значительной степени структурные, метаболические, иммуномодулирующие и другие регуляторные функции макроорганизма. Такое взаимодействие макро- и микроорганизмов осуществляется благодаря метаболической интеграции целого ряда ключевых метаболитов микроорганизмов, что обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма человека. В качестве примера можно привести значение ряда короткоцепочечных жирных кислот в обеспечении энергетического и холестерина гомеостаза, иммуномодуляции регуляторных и сигнальных процессов за счет гистамина, адреналина и норадреналина, экспрессию генов цитохромов P450 в микросомах печени, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков.

Бактериологическим методом у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом в 66,7 % случаев были обнаружены нарушения микрофлоры кишечника. Наблюдалось снижение облигатной аэробной микрофлоры в сочетании с условно-патогенными энтеробактериями, были обнаружены кишечные палочки с гемолитическими свойствами, ассоциации условно-патогенных энтеробактерий, а у ряда пациентов на фоне нормальной микрофлоры – высокое содержание условно-патогенных бактерий.

У обследуемых ЛПА на ЧАЭС выявлялось снижение в плазме крови ниже нижней границы референсного интервала уровня желчных кислот (холевой, гликохолевой, таурохолевой, урсодезоксихолевой, хенодесоксихолевой), а также по сравнению с контрольной группой – холевой и урсодезоксихолевой кислот. Выявленное нами снижение уровня желчных кислот указывает на нарушение их синтеза в печени, а также бактериального метаболизма желчных кислот, о чем свидетельствует снижение уровня дезоксихолевой кислоты. У ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом по сравнению с ЛПА на ЧАЭС без него увеличение уровня ТМАО и β -гидроксимиристиновой кислоты в 1,7 раза, пропионовой и масляной кислот – почти в 6 раз, а также снижение уровня валерьяновой кислоты в 4

раза подтверждает вышесказанное. Таким образом, у большинства ЛПА на ЧАЭС, особенно при развитии метаболического синдрома, были обнаружены нарушения микрофлоры кишечника, которые можно охарактеризовать как дисбактериоз II – III степени и эндотоксемию.

Метаболический синдром представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и патологических нарушений, включающих инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию и артериальную гипертензию. Наши данные свидетельствуют о большой распространенности метаболического дисбаланса и нарушений углеводного обмена в группе ЛПА на ЧАЭС, признаки которого обнаружены более чем у 60 % по увеличенному уровню лептина, снижению отношению адипонектин/лептин и содержанию грелина, которое свойственно глубоким метаболическим сдвигам. Наиболее ярко эти изменения проявились в группе ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и СД 2-го типа с выраженными признаками инсулинорезистентности (индекс НОМА). Выявленный метаболический дисбаланс может стать основой для развития сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и СД в группе ЛПА на ЧАЭС.

Важным признаком существенных сдвигов метаболизма может служить снижение содержания тестостерона в группе ЛПА на ЧАЭС с МС на фоне существенного дисбаланса адипокинов – метаболитов жировой ткани. Наиболее ярко выявленные изменения показателей метаболизма проявляются при анализе полученных данных в зависимости от индекса массы тела и количества компонентов метаболического синдрома. По мере увеличения индекса массы тела и количества компонентов МС в сыворотке крови у ЛПА на ЧАЭС определяются максимальные концентрации глюкозы, холестерина, триглицеридов, лептина и самые низкие уровни холестерина ЛПВП, грелина и отношения адипонектин/лептин.

Одной из существенных эндокринных проблем у ЛПА на ЧАЭС и особенно страдающих метаболическим синдромом и СД 2-го типа является андрогенный дефицит. В основном это связано с возрастом ЛПА и факторами малоподвижного образа жизни этих людей, а также с комплексом факторов аварии на ЧАЭС. Параметры эндокринного статуса у ЛПА на ЧАЭС свидетельствуют о снижении уровня тестостерона в группе ЛПА на ЧАЭС с МС, СД 2-го типа по сравнению с группой контроля. Медиана значений концентрации стероидсвязывающего глобулина в группе с МС и СД 2-го типа была ниже, чем в группе ЛПА на ЧАЭС без МС, что свидетельствует о выраженном эндокринном дисбалансе.

Наибольший риск развития эндокринно-метаболических расстройств у ЛПА на ЧАЭС, по нашим данным, был связан с повышением синтеза ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), активность которого имеет циркадный ритм с максимумом в утренние часы и цирканнуальный с максимумом в зимние месяцы. По-видимому, это связано с тем, что РАI-1 синтезируется не только адипоцитами, но и клетками

эндотелия сосудов и является одним из наиболее быстро реагирующих белков острой фазы, поддерживающих процесс хронического неспецифического воспаления. Возрастание PAI-1 имеет существенное значение с точки зрения последствий для сердечно-сосудистой системы, так как формирует основу развития гиперкоагуляционного синдрома через систему фибринолиза.

Наши данные указывают, что у ЛПА на ЧАЭС установлен при развитии МС и СД 2-го типа более высокий уровень инсулина и индекса НОМА, что свидетельствует о более выраженной инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность коррелировала с частотой заболеваний сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь II стадии выявлялась в 53 %, III стадии – в 37 %, признаки дисциркуляторной энцефалопатии – в 71,4 %, стенозирующий атеросклероз в бассейне церебральных артерий – в 14% на фоне гемодинамически незначимых (82 %) и гемодинамически значимых стенозов артерий (4 %), а также атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей – в 92 % случаев. В 25 % случаев у ЛПА на ЧАЭС с СД 2-го типа и МС выявлены признаки полинейропатии. Показатели липидного обмена у ЛПА на ЧАЭС при развитии СД 2-го типа отличались более выраженной, чем в группе контроля, дислипидемией. У 13,9 % было повышение общего холестерина, у 54 % был повышен коэффициент атерогенности, а у 11 % – показатели ЛПНП и у 16 % – более высокие показатели ЛПОНП. Гипертриглицеридемия наблюдалась у 14 % ЛПА на ЧАЭС. Интегральный показатель, характеризующий атерогенный характер изменений показателей липидного обмена – коэффициент атерогенности, свидетельствует о риске развития атеросклероза у половины обследованных ЛПА на ЧАЭС при одновременном риске дисфункции/повреждении эндотелия (повышенный уровень продукции С-реактивного белка и значений фактора Виллебранда).

Развитие патологии у ЛПА на ЧАЭС характеризовалось дефицитом В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+. Исследование количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+CD127dim to neg. у ЛПА на ЧАЭС оказалось недостоверно повышено. Относительное количество В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+ в группе сравнения характеризовалось прямой зависимостью с относительным количеством Т-регуляторных клеток и количеством Т-хелперов. Таким образом, не было выявлено супрессорного влияния В-регуляторных клеток на Т-регуляторные клетки у ЛПА на ЧАЭС. Выявлен дефицит В-регуляторных клеток с фенотипом CD45+brightCD19+CD24+brightCD38+, реализующих плейотропные эффекты, направленные на супрессию хронического воспаления при увеличении количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+CD127dim to neg., способных к продукции IL-10. Такое количественное изменение приводит к дисбалансу регуляторных сигналов не только между клетками иммунной системы, но и адипоцитами и лимфоцитами, способствует развитию синдрома хронического воспаления.

Усиление синтеза ФНО- α способствует формированию сердечно-сосудистой патологии у ЛПА на ЧАЭС, так как ФНО- α вызывает изменения эндотелиальных клеток и за счет активации адгезионных молекул приводит к множественной сосудистой патологии, активации системы коагуляции крови и развитию тромбозов [Кетлинский С.А., 2008]. Если в первые годы после аварии на ЧАЭС гиперпродукция провоспалительных цитокинов мононуклеарами в периферической крови ЛПА была компенсаторной реакцией макроорганизма на действие комплекса факторов радиационной аварии и направлена на поддержание гомеостаза (результаты многочисленных исследований доказывают радиопротективные эффекты ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, IFN- γ и других провоспалительных цитокинов), то в дальнейшем поддержание иммунного воспаления способствовало формированию заболеваний сердечно-сосудистой системы у этой категории лиц.

В целом, отмеченные изменения продукции цитокинов имеют существенное значение в формировании патологии сосудистых стенок, поскольку провоспалительные цитокины являются медиаторами повреждения эндотелия [Хирманов В.Н., Сидоров М.Г., 2009]. Под действием провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, IFN- γ клетками эндотелия осуществляется активная экспрессия молекул адгезии, а лейкоцитами – их лигандов. Провоспалительные цитокины принимают участие в развитии атеросклероза, поскольку метаболизм холестерина регулируется ими. В результате активации провоспалительными цитокинами ФНО- α , ИЛ-1, IFN- γ эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, нейтрофилов, макрофагов, клеток микро- и астроглии индуцируется продукция этими клетками NO-синтазы – фермента, участвующего в синтезе оксида азота. Еще одним из механизмов повреждения сосудов является формирование у ликвидаторов вторичного антифосфолипидного синдрома с образованием антифосфолипидных антител, что подтверждено почти у 65 % ЛПА на ЧАЭС.

Как известно, нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний. Дисфункция эндотелия в значительной степени влияет на развитие неконтролируемой коагуляции крови. Реализацией длительного иммунного воспаления у ЛПА, характеризующегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, активацией клеток, участвующих в иммунном ответе, стал срыв ауто толерантности. Об этом свидетельствует увеличение в крови количества аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, снижение числа регуляторных Т-клеток и продукции противовоспалительных цитокинов, оказывающих ингибирующее действие на развитие аутоиммунного ответа. Повышение в крови количества «дубль-позитивных» Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов рассматривается как условие развития аутоагрессии. Данный феномен установлен нами у 30 % обследованных ЛПА на ЧАЭС: увеличение количества аутореактивных клонов как Т-, так и В-лимфоцитов, снижение Т-регуляторных клеток. Выявленные изменения в иммунной системе можно рассматривать как

неустойчивое равновесие факторов, поддерживающих аутоиммунный процесс (высокий уровень спонтанной продукции интерферона- γ , высокое содержание в сыворотке ФНО- α) и факторов, направленных на восстановление иммунологической толерантности (высокий уровень спонтанной продукции IL-6, IL-1ra, низкая индуцированная продукция IL-2). Выявленные особенности иммунного ответа, хроническое иммунное воспаление вносят вклад в формирование особенностей течения заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта в группе ЛПА на ЧАЭС.

Подводя итоги 35-летнего наблюдения за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС, можно выделить несколько общих закономерностей:

- коморбидность соматической патологии;
- стресс-индуцированные расстройства и особый психологический статус;
- наличие и длительное сохранение маркеров радиационного воздействия в виде хромосомных aberrаций в клетках крови – у значительной части ЛПА;
- распространенность метаболических расстройств, проявляющихся оксидативным стрессом и активацией параметров плазменного гомеостаза, нарушением функции эндотелия сосудов и разбалансировкой регуляторных взаимодействий между клетками иммунной системы, иммунным воспалением, эндокринными расстройствами и инсулинорезистентностью.

В радиобиологии на сегодняшний день принято считать радиационно-обусловленными несколько состояний: острая (хроническая) лучевая болезнь, онкологические (онкогематологические) заболевания. Ни одно из нарушений здоровья у ЛПА на ЧАЭС не может, на наш взгляд, соответствовать критериям радиационной обусловленности. Исключение составляет наличие хромосомных aberrаций в клетках крови после факта облучения у части ЛПА на ЧАЭС 35 лет назад. При этом генетический риск в форме полиморфных вариантов генов присутствовал у 80 % ЛПА на ЧАЭС и не отличался по частоте у лиц аналогичного возраста (не имеющих радиационных событий в анамнезе и не являющихся ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС).

По современным данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР), радиационные риски заболеваемости и смертности у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде статистически значимы для злокачественных новообразований и смертности от них, возрастающие с периодом наблюдения [Радиация и риск. 2021. № 1].

По данным НРЭР, радиационные риски заболеваемости в когорте ЛПА на ЧАЭС статистически значимы для 9 групп заболеваний: болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50 – D89); болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00 – E90); психические расстройства и расстройства поведения (F00 – F99); болезни нервной системы (G00 – G99); болезни системы кровообращения (I00 – I99); болезни органов дыхания (J00 – J99); болезни органов пищеварения (K00 – K93);

болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00 – M99) и болезни мочеполовой системы (N00 – N99) [Радиация и риск. 2021. № 1]. Наибольшими коэффициентами радиационного риска характеризуются болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50 – D89), а также болезни системы кровообращения (I00 – I99). По мнению специалистов НРЭР, статически значимые радиационные риски болезней системы кровообращения (I00 – I99) на эпидемиологическом уровне наблюдений можно считать доказанными. Оценка радиационных рисков смертности у ЛПА на ЧАЭС по всем основным группам неонкологических заболеваний за 35-летний период наблюдения показала достоверные связи болезней кровообращения с причиной смертности [Радиация и риск. 2021. № 1].

Эти данные о радиационных рисках заболеваемости и смертности у ЛПА на ЧАЭС согласуются с клиническими и эпидемиологическими данными ВЦЭРМ.

Мы считаем, что установленные нами особенности течения патофизиологических процессов у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде можно назвать как **«постчернобыльский метаболический синдром»** (ПЧМС), имеющий неспецифический генез и связанный с комплексом факторов аварии на ЧАЭС, метаболическими и морфофункциональными расстройствами.

Этот синдром описывает патогенетические механизмы формирования соматических расстройств у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде в результате воздействия комплекса факторов радиационной аварии.

Концепция «постчернобыльского метаболического синдрома» включает развитие свободно-радикального окисления липидов и оксидативного стресса, активацию параметров плазменного гомеостаза, нарушение функции эндотелия сосудов и разбалансировку регуляторных взаимодействий между клетками иммунной системы, иммунное воспаление, эндокринные расстройства и инсулинорезистентность. Среди факторов, вызывающих развитие «постчернобыльского метаболического синдрома» у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде, необходимо выделить комплексное воздействие ионизирующей радиации в малых и крайне малых дозах, длительное психоэмоциональное перенапряжение, коморбидность соматической патологии и разнообразные метаболические нарушения.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ
АВАРИИ НА ЧАЭС**

Обобщение полученных результатов по выявлению метаболических нарушений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС свидетельствует о необходимости проведения углубленного обследования этой категории лиц с целью установления патогенетического варианта метаболического синдрома для коррекции проводимой терапии.

В программу углубленного обследования необходимо дополнительно включить определение следующих маркеров метаболического дисбаланса:

- для выявления инсулинорезистентности – определить индекс НОМА (на основании содержания глюкозы и инсулина), содержание лептина и грелина;
- для детальной характеристики дислипидемии – определить содержание холестерина ЛПНП, омега-3 жирных кислот и соотношение апоВ/апоА;
- для оценки десинхроноза определить содержание 6-СОМТ в утренней порции мочи с расчетом на креатинин;
- для оценки показателей гормональной регуляции – отношение тестостерон/эстрадиол и уровень общего трийодтиронина в сыворотке крови;
- для оценки влияния на метаболические нарушения состава микробиоты кишечника – определение микробиома кишечника (рис. 1.1).

Алгоритм лабораторной диагностики, включающий основные и дополнительные критерии диагностики метаболического синдрома, представлен в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Алгоритм клинико-лабораторной диагностики МС у ЛПА на ЧАЭС

Основные критерии МС	Дополнительные критерии (для выявления патогенеза и варианта течения МС)
Глюкоза, ммоль/л, < 5,6	Индекс НОМА > 2,2
Окружность талии, см (< 94)	Лептин, мкг/л > 5,6
САД, мм рт. ст. (≥ 130)	Грелин > 200 пг/мл
ДАД, мм рт. ст. (≥ 85)	Тестостерон/эстрадиол < 4,6 Т3 < 1,3 нмоль/л
ХС ЛПВП, ммоль/л (< 1,0)	Экскреция мелатонина: 6-СОМТ в утренней порции мочи > 67,0 мкг/мг Сг
Триглицериды, ммоль/л (> 1,7)	ЛПНП < 2,5 ммоль/л апоВ/апоА < 1,5
	Оценка состояния микробиома толстого кишечника

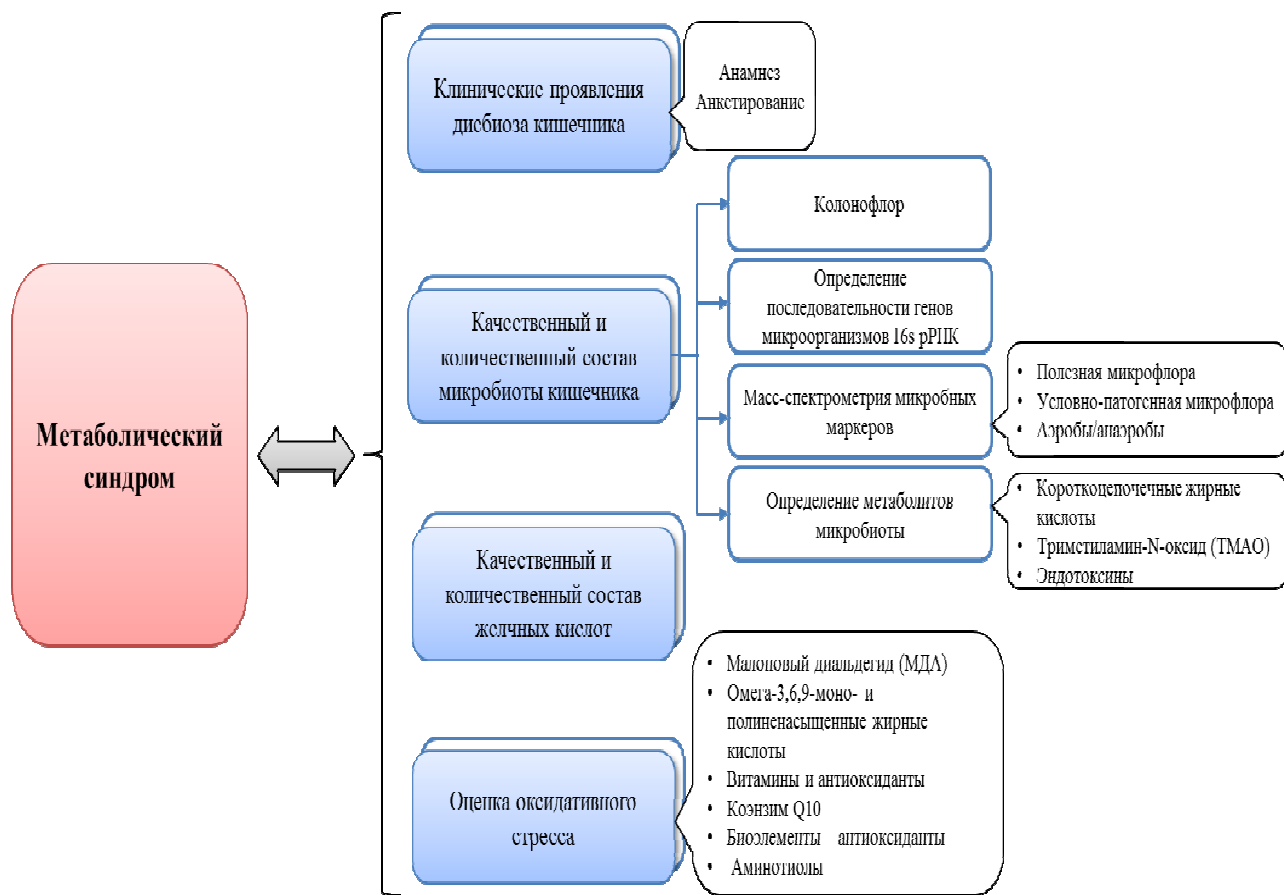


Рис. 1.1. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики взаимосвязи метаболического синдрома и микробиоты кишечника

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ОТЕЧЕСТВЕННЫХ НАУЧНЫХ
СТАТЕЙ ПО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМ И СОЦИАЛЬНО-
ПСИХОЛОГИЧЕСКИМ ПРОБЛЕМАМ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ
АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, ПРОИНДЕКСИРОВАННЫХ
В РОССИЙСКОМ ИНДЕКСЕ НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ (2016–2020 гг.)**

Агеев А.К., Иванкин А.Н., Горбачева Г.А., Санаев В.Г., Беляков В.А. Радиоэкология зараженных лесных ареалов Республики Беларусь через тридцать лет после Чернобыля // Лесной вестник = Forestry Bulletin. 2019. Т. 23, № 1. С. 14–21.

Аклеев А.В., Шалагинов С.А. Сравнительный анализ результатов экспертизы состояния здоровья облучённых граждан в Челябинском МЭС за период с 1990 по 2015 г. // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 1. С. 6–17. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-1-6-17

Алексанин С., Рыбников В., Рогалев К., Тарита В. Какая помощь нужна ликвидаторам // Гражданская защита. 2020. № 4 (536). С. 48–50.

Алексанин С.С., Гудзь Ю.В. Концепция организации и технологии оказания специализированной травматологической помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях в многопрофильной клинике МЧС России // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018. Т. 17, № 1. С. 127–136.

Алексанин С.С., Дударенко С.В., Новицкий А.А., Рыбников В.Ю. Механизмы развития соматической патологии и отдаленные медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 2. С. 5–15.

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю. Опыт работы Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России по диагностике, лечению и реабилитации участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и граждан, проживавших на радиоактивно загрязненных территориях // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 5–8. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-5-8

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В., Рогалев К.К., Сокуренок Г.Ю., Дударенко С.В., Савельева М.В. Специализированная медицинская помощь пострадавшим при аварии на Чернобыльской АЭС: особенности организации, виды и объемы, ведущие классы заболеваний // Медицина катастроф. 2020. № 4 (112). С. 5–12. DOI: 10.33266/2070-1004-2020-4-5-12

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В., Сокуренок Г.Ю., Магданов Д.Ф. Высокотехнологичная медицинская помощь пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС: особенности, профили, виды, объемы // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 3. С. 5–13. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-3-05-13

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К., Гудзь Ю.В., Дударенко С.В. Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь пострадавшим в аварии на Чернобыльской АЭС в рамках мероприятий Союзного государства // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 4. С. 89–97. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-4-89-97

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Рогалев К.К., Тарита В.А. Специализированная медицинская помощь в условиях круглосуточного стационара гражданам, подвергшимся радиационному воздействию вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. № 4. С. 5–11. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-4-05-11

Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Санников М.В., Савельева М.В. Качество жизни и смысловые ориентации у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Вестник психотерапии. 2020. № 73 (78). С. 59–66.

Алхутова Н.А., Ковязина Н.А., Зыбина Н.Н. Анализ гормональных изменений, влияющих на ускорение темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 18 и 28 лет // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 64–70. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-64-70

Андреева Н.В., Белова Н.В., Кузнецов В.К., Грунская В.П. Влияние различных видов органических удобрений на переход ¹³⁷Cs в урожай зерновых культур // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60, № 1. С. 99–107. DOI: 10.31857/S086980312001004X

Андрушко В. 456-й полк ГО в зоне ЧАЭС // Гражданская защита. 2020. № 4 (536). С. 46–47.

Антонив В.Ф., Попадюк В.И., Антонив Т.В. Ионизирующая радиация и рак гортани // Вестник оториноларингологии. 2017. Т. 82, № 2. С. 19–23. DOI: 10/17116/otorino20178221923

Антохина В.А., Максимова О.А., Бурякова А.А., Крышев И.И. Оценка экологических рисков для территорий Калужской области, загрязнённых после Чернобыльской аварии // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т. 27, № 3. С. 42–54. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-42-54

Арутюнян Р.В., Большов Л.А., Линге И.И., Мелихова Е.М., Панченко С.В. Уроки Чернобыля и Фукусимы: актуальные проблемы совершенствования системы защиты населения и территорий при авариях на АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 36–51.

Арутюнян Р.В., Мелихова Е.М. Актуальные задачи развития системы защиты населения и территорий при авариях на АЭС: уроки Чернобыля и Фукусимы // Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций. 2017. № 4. С. 84–96.

Арьев А.Л., Арьева Г.Т., Евстратова Л.В. Раннее формирование хронической болезни почек у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Нефрология. 2017. Т. 21, № 4. С. 61–67.

Асташова А.Н., Сталевский Б.А. Роль наземной радиационной разведки в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Проблемы обеспечения безопасности при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. 2017. Т. 1. С. 14–18.

Ашитко А.Г., Золочевский Д.В., Овсянникова Л.В., Рожкова С.А. Радиационная обстановка на территории Калужской области 30 лет спустя после аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 2. С. 40–47. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-2-40-47

Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Егорова Н.И. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 3. С. 87–94. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-87-94

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Зотова С.А. Роль геномной нестабильности в формировании стохастической патологии у детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 2. С. 65–66.

Барковский А.Н., Брук Г.Я., Братилова А.А., Кравцова О.С. Основные итоги работ, выполненных Научно-исследовательским институтом радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева в рамках реализации Федеральной целевой программы «Преодоление последствий радиационных аварий на период до 2015 года» и «Программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на период до 2016 года» // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 1. С. 19–31.

Бацков С.С., Инжеваткин Д.И. Клиническое значение гипергаммониемии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с неалкогольным стеатогепатитом на доцирротической

стадии // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017. № 3. С. 18–25. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-3-18-25

Бацков С.С., Инжеваткин Д.И. Новые подходы коррекции гипераммониемии у больных с неалкогольным стеатогепатитом – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и специалистов Федеральной противопожарной службы МЧС России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 3. С. 26–34. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-3-26-34

Бацков С.С., Инжеваткин Д.И., Пронина Г.А. Хронический неалкогольный стеатопанкреатит как продвинутая стадия течения неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 15–20.

Белов А.А. Дендрохронологический анализ изменений радиального прироста деревьев в сосняках Брянской области вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Лесной вестник. Forestry Bulletin. 2017. Т. 21, № 6. С. 20–25.

Белопольский А.Е. Влияние изотопов цезия и стронция на биохимические показатели крови свиней // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2017. № 2. С. 65–68.

Белоус Н.М., Прудников П.В., Щеглов А.М., Смольский Е.В., Белоус И.Н., Силаев А.Л. Вероятность получения молока и кормов, не соответствующих допустимым уровням содержания ¹³⁷Cs на территории юго-запада Брянской области в отдалённый период после аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2019. Т. 28, № 3. С. 36–46.

Белюсова А.П., Руденко Е.Э. Базовые эколого-гидрогеологические исследования на территории европейской части России, пострадавшей от аварии на ЧАЭС // Водные ресурсы. 2019. Т. 46, № 4. С. 393–404.

Белюсова А.П., Руденко Е.Э. Трансформация уязвимости грунтовых вод к радиоактивному загрязнению в зоне чернобыльского следа на территории Калужской области // Экосистемы: экология и динамика. 2020. Т. 4, № 1. С. 18–103.

Белюсова А.П., Руденко Е.Э. Эколого-гидрогеологические исследования на территориях европейской части России, пострадавших от аварий на ЧАЭС // Водоочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. 2019. № 4 (136). С. 38–56.

Белюсова А.П., Руденко Е.Э., Миняева Ю.В. Методика оценки суммарной техногенной нагрузки на окружающую среду в зоне чернобыльского следа // Вода и экология: проблемы и решения. 2019. № 2 (78). С. 59–67.

Белянина С.И. Полиплоидия в популяциях хирономид (Chironomidae, Diptera) из водоемов на территориях, затронутых чернобыльским выбросом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6, № 9. С. 1483.

Береснева Е.В., Галушкин Б.А., Горбунов С.В., Клочков В.Н., Рубцов В.И., Молоканов А.А. Имитационный подход при прогнозировании радиационной обстановки в случае лесных пожаров в зонах радиоактивного загрязнения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63, № 6. С. 21–26. DOI: 10.12737/article_5c0c1209d926d4.00249293

Береснева Е.В., Горбунов С.В. Прогнозирование радиационной обстановки при лесных пожарах в зонах радиоактивного загрязнения // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. 2016. № 3 (30). С. 76–80.

Библин А.М. Анализ характера освещения в средствах массовой информации радиационной безопасности населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 2. С. 23–30. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-2-23-30

Бiryukov А.П., Бушманов А.Ю., Коровкина Э.П., Кретов А.С., Орлов Ю.В., Герт Ю.А., Власова И.В. Экспертиза медицинских отдалённых последствий в системе послеаварийных

санитарно-гигиенических мероприятий при радиационных авариях // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 9. С. 840–844. DOI: 10.1882/0016-9900-2017-96-9-840-844

Богданов Н.А. Техногенез и трансформации состояния берегов и дна Балтики // Астраханский вестник экологического образования. 2016. № 4 (38). С. 4–18.

Богданов Н.А. Экологическая опасность последствий техногенеза на акватории и морском берегу // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 5. С. 411–417. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-5-411-417

Божук Т.Н. Дерматоглифические особенности лиц, проживающих в зоне чернобыльского радиационного заражения Белгородской области // Национальная ассоциация ученых. 2016. № 6 (22). С. 29–33.

Болдырева В.В., Овчарова В.Н. Итоги 30-летнего радиационно-гигиенического мониторинга на территориях Тульской области, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 2. С. 48–55. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-2-48-55

Большов Л.А., Арутюнян Р.В., Линге И.И., Абалкина И.Л. Ядерные аварии: последствия для человека, общества и энергетики // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 3. С. 43–52. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-3-43-52

Большов Л.А., Линге И.И., Арутюнян Р.В., Панченко С.В., Уткин С.С., Ведерникова М.В., Савкин М.Н. От ВУРСА и Чернобыля – к системному обеспечению радиационной безопасности человека и биоты // Вопросы радиационной безопасности. 2018. № 2 (90). С. 47–65.

Бондарев С.А. Формирование систем использования земель в районах радиационного загрязнения лесной зоны (Брянская область) // Actualscience. 2016. Т. 2, № 11. С. 46–47.

Боровой А.А., Гаврилов С.Л. Чернобыль, новый конфайнмент. Что дальше? // АНРИ. 2019. № 4 (99). С. 64–71.

Бояринцев В.В., Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Тимошевский А.А. Современные подходы к организации и проведению мероприятий экстренной медицинской помощи при массовых радиационных поражениях // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017. № 2. С. 122–128.

Братилова А.А., Брук Г.Я. Влияние потребления различных пищевых продуктов на формирование доз внутреннего облучения взрослого населения Российской Федерации после аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 2. С. 53–59. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-2-49-55

Брук Г.Я., Базюкин А.Б., Братилова А.А., Власов А.Ю., Громов А.В., Жеско Т.В., Кадука А.Н., Кадука М.В., Кравцова О.С., Романович И.К., Сапрыкин К.А., Степанов В.С., Титов Н.В., Яковлев В.А. Средние накопленные за 1986–2016 годы эффективные дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, отнесенных к зонам радиоактивного загрязнения по Постановлению Правительства Российской Федерации от 08.10.2015 № 1074 «Об утверждении перечня населенных пунктов, находящихся в границах зон радиоактивного загрязнения вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 2. С. 57–105. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-2-57-105

Брук Г.Я., Базюкин А.Б., Братилова А.А., Еремина Л.А., Историк О.А. Радиационная обстановка на территориях Ленинградской области, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 3. С. 103–112. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-103-112

Брук Г.Я., Романович И.К., Базюкин А.Б., Братилова А.А., Власов А.Ю., Громов А.В., Жеско Т.В., Кадука М.В., Кравцова О.С., Сапрыкин К.А., Степанов В.С., Титов Н.В., Яковлев В.А. Средние годовые эффективные дозы облучения в 2017 году жителей населенных пунктов Российской Федерации, отнесенных к зонам радиоактивного загрязнения вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС (для целей зонирования населенных пунктов) // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 4. С. 73–78. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-4-73-78

Бударков В.А., Зенкин А.С. Радиологические аспекты специфической профилактики опасных инфекционных болезней овец // Ветеринария. 2016. № 10. С. 19–23.

Бударков В.А., Конюхов Г.В. Ответные реакции потомков от кур, пораженных ^{131}I , на воздействие рентгеновского облучения и гербицида // Ветеринарный врач. 2016. № 5. С. 32–38.

Бучаченко А.Л. Памяти выдающегося современника к 80-летию со дня рождения академика В.А. Легасова // Вестник Российской академии наук. 2016. Т. 86, № 12. С. 1128–1132. DOI: 10.7868/S0869587316120033

Бушманов А.Ю., Бирюков А.П., Коровкина Э.П., Кретов А.С., Капитонова Н.В. Предложения по гармонизации перечня заболеваний, связанных с радиационным воздействием в результате аварии на ЧАЭС // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, № 4. С. 651–654.

Бушманов А.Ю., Бирюков А.П., Кретов А.С., Бухвостова Н.Н., Коровкина Э.П. Анализ нормативно-правовой базы и результаты деятельности межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан России, подвергшихся воздействию радиационных факторов вследствие Чернобыльской катастрофы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 103–108.

Бушманов А.Ю., Бирюков А.П., Кретов А.С., Власова И.В., Коровкина Э.П. Организация экспертизы связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов в Российской Федерации // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 4. С. 18–22.

Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Соловьев В.Ю., Кончаловский М.В. Уроки для здравоохранения: авария на ЧАЭС и пандемия COVID-19 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т. 65, № 3. С. 79–84. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-79-84.

Бушманов А.Ю., Рожко А.В., Бирюков А.П., Кретов А.С., Надыров Э.А., Коровкина Э.П. Анализ нормативно-правовой базы, используемой экспертными советами при установлении причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан Союзного государства, подвергшихся радиационному воздействию вследствие Чернобыльской катастрофы // Медицина экстремальных ситуаций. 2016. № 4 (58). С. 8–17.

Бушманов А.Ю., Удалов Ю.Д., Рыжман Н.Н., Башарин В.А., Воронин С.В., Карамуллин М.А., Язенок А.В., Кретов А.С., Власова И.В. Система организации экспертизы связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан с воздействием радиационных факторов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 4. С. 81–86. DOI: 10.12737/article_59b10d1ea229a0.59653865

Вакуловский С.М. Мониторинг радиационной обстановки на территориях, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ранняя стадия) // Метеорология и гидрология. 2016. № 12. С. 96–99.

Варфоломеева К.В. Кулинарная обработка сушеных грибов как эффективный способ снижения содержания в них цезия-137 // Радиационная гигиена. 2019. Т. 12, № 4. С. 82–88.

Васильев Д.В., Кузьменков А.Г. Влияние погодных условий и хронического облучения на популяции сосны обыкновенной с территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник современных исследований. 2017. № 1-1 (4). С. 5–10.

Васильев Д.В., Кузьменков А.Г., Дикарева Н.С., Гераськин С.А. Влияние хронического облучения и погодных условий на популяции сосны обыкновенной, произрастающие на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Научное обозрение. Биологические науки. 2016. № 6. С. 14–19.

Венецева Ю.А., Мельников А.Х., Переломова И.В. Влияние района постоянного проживания на уровень адаптации студентов: 30 лет после Чернобыльской аварии // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 197–200. DOI: 10.12737/20448

Викулов Г. Алгоритмы диагностики герпесвирусных инфекций. Клинический случай: пациент в отдаленном периоде после облучения // Врач. 2017. № 1. С. 61–64.

Вишневецкая Т.А., Магомедова З.К., Игнатъкова А.С. Влияние Чернобыльской АЭС на заболеваемость раком щитовидной железы в г. Новомосковск Тульской области // Научные горизонты. 2017. № 4. С. 29–34.

Власов О.К., Брук Г.Я., Щукина Н.В. Разработка и верификация технологии реконструкции эффективных доз облучения населения России после аварии на ЧАЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2017. Т. 26, № 3. С. 28–45. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-3-28-45

Власов О.К., Звонова И.А., Краевский П., Щукина Н.В., Чекин С.Ю., Туманов К.А. Радиоэкологическое моделирование динамики активности ^{131}I в травяной растительности разных видов в год аварии на ЧАЭС // Известия высших учебных заведений. Ядерная энергетика. 2020. № 4. С. 106–116. DOI: 10.26583/pre.2020.4.10.

Власов О.К., Звонова И.А., Краевский П., Щукина Н.В., Чекин С.Ю., Туманов К.А. Реконструкция параметров радиоэкологической модели по результатам мониторинга радиационной обстановки в Мазовии после аварии на ЧАЭС (по материалам «варшавского» сценария проекта МАГАТЭ EMRAS) // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 4. С. 26–33. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-4-26-33

Власов О.К., Краевский П., Бартускова М., Малатова И., Щукина Н.В., Чекин С.Ю., Туманов К.А., Звонова И.А. Создание и верификация взаимосогласованной базы входной информации имитационной модели транспорта радионуклидов ^{137}Cs и ^{131}I по пищевой цепочке на инструментальных радиоэкологических данных (по материалам «Пражского» и «Варшавского» сценариев проекта МАГАТЭ EMRAS) // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2019. Т. 28, № 3. С. 5–23. DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-5-23

Власов О.К., Краевский П., Звонова И.А., Малатова И., Бартускова М., Щукина Н.В., Чекин С.Ю., Туманов К.А. Верификация радиоэкологической модели на инструментальных данных удельной активности ^{131}I в траве в Мазовии и Богемии после аварии на ЧАЭС (по материалам «Пражского» и «Варшавского» сценариев проекта МАГАТЭ EMRAS) // Радиационная гигиена. 2019. Т. 12, № 4. С. 6–17. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-6-17

Воробцова И.Е. До и после Чернобыльской аварии (воспоминания, исследования, гипотезы) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 231–236. DOI: 10.7868/S0869803116030176

Воронов С.И. Обеспечение безопасности проживания населения на радиоактивно загрязненных территориях // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 2. С. 20–25. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-2-20-25

Гайнутдинов Т.Р., Конюхов Г.В., Идрисов А.М., Шапкаргов В.П., Тарасова Н.Б., Гурьянова В.А. Оценка эффективности препаратов для лечения комбинированных радиационно-термических поражений // Ветеринарный врач. 2018. № 5. С. 49–52.

Галстян И.А., Нугис В.Ю., Суворова Л.А., Надёжина Н.М., Давтян А.А., Никитина В.А., Козлова М.Г., Дубовой Д.А., Добровольская Е.И., Хвостунов И.К., Голуб Е.В. Влияние радиационного воздействия на возникновение лучевой болезни и острого лейкоза // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 4. С. 56–62.

Галстян И.А., Суворова Л.А., Нугис В.Ю. Лейкозы как отдаленный эффект острого радиационного воздействия // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 9. С. 43.

Галушкин Б., Богданова Л. Нормирование доз облучения ликвидаторов аварий // Гражданская защита. 2019. № 9 (529). С. 55–57.

Гераськин С.А., Волкова П.Ю., Удалова А.А., Казакова Е.А., Васильев Д.В., Дикарева Н.С., Макаренко Е.С., Дуарте Г.Т., Кузьменков А.Г. Эффекты хронического облучения в популяциях растений на примере референтного организма «сосна обыкновенная». Обзор // Радиация и риск

(Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т. 27, № 4. С. 95–118. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-95-118

Гераськин С.А., Дикарева Н.С., Удалова А.А., Васильев Д.В., Волкова П.Ю. Последствия хронического облучения сосны обыкновенной в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС // Экология. 2016. № 1. С. 30–43. DOI: 10.7868/S0367059716010054

Гераськин С.А., Кузьменков А.Г., Васильев Д.В. Временная динамика цитогенетических эффектов в хронически облучаемых популяциях сосны обыкновенной // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 1. С. 74–84. DOI: 10.7868/S0869803118010083

Гладких П.Ф. К истории ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 9–14. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-9-14

Глазко В.И., Зыбайлов Б.Л., Глазко Т.Т. Повышение уровня ионизирующего облучения: «горизонтальные» и «вертикальные» биологические и биосоциальные последствия (на примере аварий на Чернобыльской АЭС и АЭС Фукусима-1) // Сельскохозяйственная биология. 2016. Т. 51, № 2. С. 141–155.

Голиков В.Ю. Анализ долгосрочной динамики доз внешнего облучения населения после Чернобыльской аварии // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 4. С. 39–50. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-4-39-50

Голиков В.Ю. Дозиметрия внешнего облучения населения: сравнение аварий на Чернобыльской АЭС и АЭС Фукусима-1 // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13. № 1. С. 27–37. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-1-27-37

Гончаров С.Ф., Аветисов Г.М. Проблемы обеспечения радиационной безопасности населения при радиационных авариях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63, № 3. С. 74–82. DOI: 10.12737/article_5b17a3e6864907.56652758

Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Корело А.М., Кочергина Е.В., Лашкова О.Е., Иванов В.К. Радиационно-эпидемиологическая классификация онкологической заболеваемости среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2020. Т. 29, № 3. С. 5–13. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-3-5-13

Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Иванов В.К. Прогноз смертности в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т. 65, № 5. С. 35–41. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-5-35-41

Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Иванов В.К. Оценка влияния радиационного фактора на среднее время дожития при заболевании ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС солидными злокачественными новообразованиями // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59, № 1. С. 37–45. DOI: 10.1134/S0869803118060036

Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Корело А.М. Статистические связи смертности ликвидаторов с дозой облучения // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т. 27, № 1. С. 22–32. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-22-32

Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Щукина Н.В., Чекин С.Ю., Иванов В.К. Непараметрический анализ радиационных рисков смертности среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56. № 2. С. 138. DOI: 10.7868/S0869803116020065

Горшков Ю. ЧП планетарного масштаба // Гражданская защита. 2019. № 4 (524). С. 37.

Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Миляев А.В., Старков А.В. Современная стратегия защитных и медицинских мероприятий при радиационных авариях // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 4. С. 80–88.

Григорьев Ю.Г. 35 первых дней после аварии на ЧАЭС (оценка очевидца) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 237–243. DOI: 10.7868/S0869803116030036

Григорьев Ю.Г. Первые недели после аварии на Чернобыльской АЭС (личные оценки) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 24–29.

Гродзинский Д.М. Осознание Чернобыля // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 351–357. DOI: 10.7868/S0869803116030048

Губарева О.С., Исамов Н.Н., Цыгвинцев П.Н., Рясная Е.И., Алешикина Е.Н. Оценка радиологической эффективности комплексного применения смеси комбикормов с ферроцинсодержащими препаратами в хозяйствах юго-западных районов Брянской области // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2017. Т. 26, № 1. С. 89–99. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-89-99

Губарева О.С., Прудников П.В., Цыгвинцев П.Н., Алешикина Е.Н., Исамов Н.Н. Потребность в ферроцинсодержащих препаратах для производства молока и мяса, соответствующего санитарно-гигиеническим нормативам, в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. 2018. № 4 (68). С. 46–51.

Гулина И.Ю., Панов А.В., Ратников А.Н., Сапожников П.М., Жигарева Т.Л., Шубина О.А. Кадастровая оценка сельскохозяйственных угодий, загрязненных ¹³⁷Cs // Бюллетень Почвенного института им. В.В. Докучаева. 2016. № 84. С. 29–45. DOI: 10.19047/0136-1694-2016-84-29-45

Гундарова О.П., Кварацхелия А.Г., Федоров В.П. Радиационный риск здоровью при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций // Проблемы обеспечения безопасности при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. 2018. Т. 1. С. 152–155.

Гундарова О.П., Маслов Н.В., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г. Эколого-гигиеническая оценка последствий Чернобыльской аварии // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2018. № 73. С. 134–142.

Гуськова А.К., Краснюк В.И., Галстян И.А., Надежина Н.М. 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС: опыт ликвидации медицинских последствий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 30–35.

Датий А.В. Результаты опроса женщин в поликлиниках районов, подвергшихся воздействию Чернобыля // NovaInfo.Ru. 2016. Т. 2, № 41. С. 171–173.

Датий А.В. Результаты опроса мужчин в поликлиниках районов, подвергшихся воздействию Чернобыля // NovaInfo.Ru. 2016. Т. 2, № 41. С. 166–168.

Дмитриев Е.А. Как избежать катастроф планетарного масштаба // Гражданская защита. 2019. № 8 (528). С. 8–9.

Домрачева А.А., Мальцева Е.М. Чернобыльская авария: взгляд сегодня и 30 лет назад // Научному прогрессу – творчество молодых. 2019. № 1. С. 112–114.

Донская Г.А., Дрожжин В.М. Зерненный творог из радиоактивного молока. К 30-летию со дня аварии на ЧАЭС // Молочная промышленность. 2016. № 8. С. 35–37.

Дрыгина Л.Б. Метаболический синдром: регуляция метаболизма у мужчин (обзор литературы) // Медицинский алфавит. 2020. № 27. С. 56–61. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-27-56-61

Дрыгина Л.Б., Астафьев О.М. Опыт применения теста Colon view в программе скрининга колоректального рака у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинский алфавит. 2020. № 27. С. 28–31. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-27-28-31

Дударенко С.В., Лопатин С.Н., Леонтьев О.В. Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у жителей радиоактивно загрязненных территорий под воздействием фактора

аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Экология человека. 2020. № 1. С. 11–16. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-1-11-16

Дударенко С.В., Рожко А.В., Лопатин С.Н., Леонтьев О.В. Клинико-морфологические особенности патологии верхних отделов пищеварительной системы у жителей, постоянно проживающих на радиоактивно загрязненных территориях // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 4. С. 71–79. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-4-71-79

Евдокимов В.И. Развитие исследований по медико-биологическим и психологическим проблемам ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (2005–2015 гг.) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 108–122. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-108-122

Евдокимов В.И., Попов В.И., Романович И.К. Медико-биологические аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по материалам диссертационных работ, 1990–2015 гг.) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3 (55). С. 158–161.

Елисеев Д.В., Лапин П.А., Копылов С.А. Особенности радиоактивного загрязнения Орловщины в результате аварии на Чернобыльской АЭС (посвящается 30-летию Чернобыльской катастрофы) // Актуальные проблемы естественно-научного образования, защиты окружающей среды и здоровья человека. 2016. Т. 4, № 4. С. 137–142.

Емельянов И. Горький урок Чернобыля сценарий классного часа // Основы безопасности жизнедеятельности. 2019. № 3 (231). С. 36–39.

Ермак В.А., Черкесов В.В. Состояние здоровья у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Отдаленные результаты // Пожарная и техносферная безопасность: проблемы и пути совершенствования. 2020. № 2 (6). С. 140–145.

Ермилов А.П. Феномен топливных частиц в последствиях аварии на ЧАЭС. Часть 1 // АНРИ. 2016. № 1 (84). С. 15–33.

Ермилов А.П. Феномен топливных частиц в последствиях аварии на ЧАЭС. Часть 2 // АНРИ. 2016. № 2 (85). С. 22–30.

Ермилов А.П., Молоканов А.А. Феномен топливных частиц в последствиях аварии на ЧАЭС. Часть 3 // АНРИ. 2017. № 1 (88). С. 62–65.

Ефремушкин Г.Г., Подсонная И.В. Лечение кортексином артериальной гипертензии, ассоциированной с дисциркуляторной энцефалопатией // CardioСоматика. 2017. Т. 8, № 1. С. 26.

Ефремушкин Г.Г., Подсонная И.В., Белицкий С.Н. Ремоделирование артерий головы при дисциркуляторной энцефалопатии с артериальной гипертензией и острое нарушение мозгового кровообращения у лиц с радиационным анамнезом // Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 21, № 4. С. 40–46. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-40-46

Жолус Б.И. Опыт медико-профилактической работы при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 5. С. 35–43.

Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по докладу М.А. Максютова «Основные результаты анализа медицинских радиологических последствий Чернобыльской катастрофы по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра, накопленным за 30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС» // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 1. С. 13–15.

Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по докладу И.К. Романовича «радиационно-гигиенические и социальные проблемы перехода населённых пунктов, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС, к условиям нормальной жизнедеятельности. Концепция перехода» // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 1. С. 9–10.

Захарченко Г.Л., Переверзева Е.Н., Васильев А.А., Полякова Е.Н., Милованов С.Н. Состояние радиационной обстановки на территории Орловской области, подвергшейся радиоактивному

загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 2. С. 56–62. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-2-56-62

Захматов В.Д., Кутузов В.В., Онов В.А., Булатов В.О., Щербак Н.В. Развитие новой техники экологически чистого тушения пожаров радиоактивного леса в Чернобыльской зоне в период с мая 1986 г. // Экологический вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 15, № 4. С. 59–70.

Золотухин С.Е., Оноприенко Н.В., Шпаченко Н.Н. Изменения гуморального звена иммунитета при генерализованном пародонтите у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова. 2020. Т. 18, № 1. С. 13–17.

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Бобко О.В., Фролова М.Ю. Маркеры метаболического синдрома у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с дисциркуляторной энцефалопатией // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 41–47. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-41-47

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Старцева О.Н., Вавилова Т.В. Интегральная оценка состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017. № 4. С. 57–65. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-4-57-65

Иванов В.К., Карпенко С.В., Кащеев В.В., Ловачёв С.С., Кащеева П.В., Щукина Н.В., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Максюттов М.А. Зависимость минимально обнаружимого дозового уровня радиационных рисков рака от периода наблюдения в когорте российских ликвидаторов Чернобыльской аварии // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т. 27, № 3. С. 32–41. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-32-41

Иванов В.К., Кащеев В.В., Карпенко С.В., Глебова С.Е., Туманов К.А., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Корело А.М., Ловачев С.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Заболеваемость и смертность от лейкозов участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков за период наблюдения с 1986 по 2014 г. // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 4. С. 7–17. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-4-7-17

Иванов В.К., Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Туманов К.А., Меняйло А.Н., Власов О.К., Кочергина Е.В., Кащеева П.В., Щукина Н.В., Галкин В.Н., Каприн А.Д., Саенко В.А., Ямасита С. Рак щитовидной железы: уроки Чернобыля и их применение к ситуации в Фукусиме // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 2. С. 5–19.

Иванов В.К., Меняйло А.Н., Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Туманов К.А., Корело А.М., Кочергина Е.В., Власов О.К., Щукина Н.В., Карпенко С.В., Ловачев С.С. Технология формирования групп радиационного риска среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 2. С. 20–42.

Иванов В.К., Скворцов В.Г., Иванников А.И., Туманов К.А., Максюттов М.А. Кросс-верификация доз облучения ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС по данным ЭПР-дозиметрии и официальным дозиметрическим талонам Национального радиационно-эпидемиологического регистра // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 3. С. 14–23. DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-3-14-23

Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Кащеев В.В., Карпенко С.В., Туманов К.А., Корело А.М., Кочергина Е.В., Власов О.К., Щукина Н.В., Ловачев С.С. Радиационный риск заболеваемости гипертониями среди российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 1. С. 32–37. DOI: 10.12737/25050

Иванова Т.И., Мкртчян Л.С., Антошина М.М., Фесенко Э.В., Хорохорина В.А., Овсянникова Н.С., Паршин В.С., Сыченкова Н.И., Рагулин Ю.А., Жарикова И.А., Рябченко Н.И., Крикунова Л.И. Цитогенетические показатели у больных и здоровых жительниц загрязненных радионуклидами районов Брянской и Калужской областей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58, № 2. С. 117–125. DOI: 10.7868/S0869803118020017

Иванова Т.И., Фесенко Э.В., Дзиковская Л.А., Дегтярёва Е.С., Мкртчян Л.С., Овсянникова Н.С., Хорохорина В.А., Крикунова Л.И. Исследование aberrаций хромосом и маркёров оксидативного стресса (малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность плазмы) у жительниц загрязнённых после аварии на ЧАЭС территорий // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т. 27, № 2. С. 46–61. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-46-61

Ильин Л.А., Беляев И.К. Ликвидация последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Ферроциновые фильтры очистки молока от ^{137}Cs // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 76–80.

Ильин Л.А., Кенигсберг Я.Э., Линге И.И., Лихтарев И.А., Савкин М.Н. Радиационная защита населения при реагировании на Чернобыльскую аварию // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 5–16.

Исамов Н.Н., Губарева О.С., Мирзоев Э.Б., Алешкина Е.Н. Радиобиология и радиоэкология сельскохозяйственных животных: итоги работ // История науки и техники. 2020. № 7. С. 35–47. DOI: 10.25791/intstg.07.2020.1196

Исамов Н.Н., Панов А.В., Цыгвинцев П.Н., Губарева О.С. Оптимизация применения ферроцинсодержащих препаратов для производства на радиоактивно загрязненных территориях Брянской области мяса говядины, соответствующего санитарно-гигиеническим нормативам // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 12-1. С. 154–158.

Исамов Н.Н., Панов А.В., Цыгвинцев П.Н., Губарева О.С., Алешкина Е.Н. Оценка экономической эффективности технологии производства продукции животноводства, соответствующей санитарно-гигиеническим нормативам, после применения смеси комбикормов с ферроцинсодержащими препаратами в юго-западных районах Брянской области // Международный сельскохозяйственный журнал. 2018. № 4 (364). С. 23–25.

Исамов Н.Н., Панов А.В., Цыгвинцев П.Н., Губарева О.С., Лой О.В. Оптимизация применения ферроцинсодержащих препаратов для производства на радиоактивно загрязненных территориях Брянской области молока, соответствующего санитарно-гигиеническим нормативам // Современная техника и технологии. 2016. № 12-1 (64). С. 39–44.

Казакова Е.А., Волкова П.Ю., Гераськин С.А. Анализ изменений генетической структуры хронически облучаемых популяций сосны обыкновенной // Экологическая генетика. 2017. Т. 15, № 2. С. 50–61. DOI: 10.17816/ecogen15250-61

Казьмин В.М., Хархардина Е.Л., Острикова О.В. Сравнительная характеристика содержания Cs^{137} и Sr^{90} в сельскохозяйственной продукции и почве // Актуальные проблемы естественно-научного образования, защиты окружающей среды и здоровья человека. 2016. Т. 2, № 2. С. 170–173.

Калинин А.В., Карацук Е.В., Вазанова С.М. Организация в дальневосточном регионе медицинского наблюдения за лицами, пострадавшими в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2017. № 1 (26). С. 5.

Калоша А.И. Методика проведения занятий по физической культуре с детьми младшего школьного возраста, проживающими в регионах с повышенным содержанием радиации // Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. 2016. Т. 22, № 2. С. 237–240.

Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максютов М.А., Туманов К.А., Корело А.М., Кочергина Е.В., Власов О.К., Щукина Н.В. Эффекты скрининга рака молочной железы среди населения Брянской и

Орловской областей Российской Федерации // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 1. С. 25–33.

Квачева Ю.Е. «Горячие» частицы в легких участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей загрязненных территорий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 4. С. 43–47.

Ким И.Н., Полякова Н.И. Содержание радионуклидов в гидробионтах // Экологическая экспертиза. 2017. № 3. С. 62–106.

Киселев И.Н. К вопросу об определении понятия «Радиационная катастрофа» // Экономика. Социология. Право. 2016. № 3. С. 81–85.

Киселев И.Н., Мишина Н.Н. Правовые критерии предоставления мер социальной поддержки граждан, проживающих на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению // Вопросы российского и международного права. 2018. Т. 8, № 12А. С. 320–330.

Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Кельман Т.В. Средняя продолжительность жизни населения Тульской области с болезнями органов пищеварения в 2007–2015 годах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 3. С. 24–29. DOI: 10.12737/21277

Кичигин А.И., Огородова Л.Я. 30 лет катастрофе на Чернобыльской атомной электростанции // Вестник Института биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН. 2016. № 2 (196). С. 30–36.

Клочков В.Н., Рубцов В.И. Дезактивация средств индивидуальной защиты при ликвидации последствий радиационной аварии: опыт Чернобыля и его применение в современных условиях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 4. С. 19–23.

Князьков С. Есть ли жизнь после Чернобыля? // Гражданская защита. 2020. № 4 (536). С. 43–45.

Князьков С. Запад признал подвиг чернобыльцев! // Гражданская защита. 2019. № 8 (528). С. 17–20.

Козьмина Д.Н., Санжарова С.И., Шубина О.А. К 50-летию Всероссийского научно-исследовательского института радиологии и агроэкологии // История науки и техники. 2020. № 7. С. 3–15. DOI: 10.25791/intstg.07.2020.1193

Колядо И.Б., Плугин С.В., Коновалов Б.Ю., Бахарева И.В. Динамика смертности жителей Алтайского края, подвергнувшихся радиационному воздействию // Бюллетень науки и практики. 2017. № 12 (25). С. 145–153.

Комкова Г.В., Железнова М.А., Трубникова Е.В., Иванов В.П. Уровень спонтанного мутагенеза в Курской области в рамках оценки генетических последствий Чернобыльской катастрофы // Auditorium. 2017. № 3 (15). С. 13–28.

Корело А.М., Максютов М.А., Туманов К.А., Селёва Н.Г., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е., Иванов В.К. Непараметрическая оценка сокращения ожидаемой продолжительности жизни российских участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2020. Т. 29, № 3. С. 14–26. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-3-14-26

Коробова Е.М., Берёзкин В.Ю., Колмыкова Л.И., Корсакова Н.В., Кригман Л.В. Дефицит йода в агроландшафтах Брянской области // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2016. № 3. С. 57–65.

Коробова Е.М., Берёзкин В.Ю., Корсакова Н.В., Кригман Л.В., Романов С.Л., Баранчуков В.С. Йод в почвах и картофеле личных подсобных хозяйств Брянской и Гомельской областей, расположенных в зоне воздействия аварии на ЧАЭС // Почвоведение. 2019. № 10. С. 1234–1242.

Корсаков А.В., Гегерь Э.В., Лагерева Д.Г., Пугач Л.И., Силенок А.В., Капустина Н.К. Динамика частоты полидактилии, редукционных пороков конечностей и множественных врожденных пороков развития у новорожденных на территориях радиоактивного, химического и сочетанного загрязнения окружающей среды (2000–2017) // Проблемы региональной экологии. 2018. № 5. С. 27–31.

Корсаков А.В., Домахина А.С., Трошин В.П., Гегерь Э.В. Заболеваемость детского и взрослого населения Брянской области в зависимости от уровней радиационного, химического и сочетанного загрязнения: экологическое исследование // Экология человека. 2020. № 7. С. 4–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-7-4-14

Корсаков А.В., Комогорцева Л.К. Последствия Чернобыльской катастрофы 30 лет спустя // Вестник Брянского государственного технического университета. 2017. № 1 (54). С. 283–289.

Корсаков А.В., Трошин В.П. Особенности цитогенетических нарушений в буккальном эпителии родильниц с врожденными пороками развития плода, проживающих на территориях радиационного, химического и сочетанного загрязнения окружающей среды // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2016. № 1. С. 93–101.

Корсаков А.В., Яблоков А.В., Гегерь Э.В., Пугач Л.И. Сравнительная оценка частоты врожденных пороков развития de novo у новорожденных радиационно-загрязненных территорий Брянской области (1999–2014) // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 7. С. 607–613. DOI: 10.1882/0016-9900-2016-95-7-607-613

Косенков А.А. Психологические предпосылки стабильности кадрового состава при работе на объектах после радиационных аварий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63, № 3. С. 12–18. DOI: 10.12737/article_5b1687794549a4.24841276

Котелевцев Н.А. Современные технологии психологической помощи подросткам из региона чернобыльского следа (в условиях санаторного лечения) // Научный альманах. 2016. № 10-2 (24). С. 114–116. DOI: 10.17117/na.2016.10.02.114

Котеров А.Н. К письму в редакцию С.В. Яргина «О перестройках RET/PTC в раке щитовидной железы после аварии на ЧАЭС» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 2. С. 53–65. DOI: 10.12737/article_58f0b957226942.79969192

Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Зависимости доза–эффект для частоты генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения. Объединенный анализ молекулярно-эпидемиологических данных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 1. С. 5–25. DOI: 10.7868/S0869803116010082

Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Отсутствие повышения частоты генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения контингентов людей в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57, № 2. С. 152–170. DOI: 10.7868/S0869803117020096

Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Частота генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы в странах мира в зависимости от времени после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (pooled-анализ). Возможный вклад факторов диагностики, «агрессивной хирургии», облучения и возраста // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 5. С. 27–41.

Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Частота генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы в странах мира в зависимости от времени после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (pooled-анализ) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 2. С. 5–19.

Краснов В.Н., Крюков В.В., Емельянова И.Н., Рыжова И.А., Самедова Э.Ф., Захаров А.М. Долговременное изучение психического здоровья ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии // Доктор. Ру. 2016. № 4 (121). С. 44–48.

Кречетников В.В., Ратников А.Н., Титов И.Е., Шубина О.А., Прудников П.В., Свириденко Д.Г. Научное обоснование методологии оценки кадастровой стоимости радиоактивно загрязненных сельскохозяйственных земель // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. 2018. № 3 (67). С. 12–17.

Кречетников В.В., Титов И.Е., Шубина О.А., Володин В.В., Гордиенко Е.В. Радиационная обстановка в сельских населенных пунктах Новозыбковского района Брянской области по итогам паспортизации // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. 2018. № 4 (68). С. 51–56.

Крышев И.И., Рязанцев Е.П. Экологический риск радиационных аварий на Чернобыльской АЭС и АЭС «Фукусима» (Япония) // Атомная энергия. 2017. Т. 122, № 1. С. 46–55.

Крышев И.И., Сазыкина Т.Г. Радиационная безопасность окружающей среды. Обзор // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т. 27, № 3. С. 113–131. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-113-131

Крюков В.В. Деятельность Московского научно-исследовательского института психиатрии по изучению психолого-психиатрических последствий Чернобыльской аварии и оказанию помощи пострадавшим вследствие аварии на ЧАЭС // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30, № 1. С. 64–66.

Крючков В.П., Ильин Л.А., Кочетков О.А., Цовьянов А.Г. Дозы участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 52–61.

Куденко О.В., Душкина В.Е., Бутырская И.Б. Применение аромафитопрепаратов в реабилитации детей, пострадавших в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т. 24, № 2. С. 107.

Кудяшева А.Г. Изменчивость антиоксидантного статуса мелких млекопитающих в условиях техногенного радиоактивного загрязнения среды обитания // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2019. Т. 21, № 2 (88). С. 113–120.

Кузнецов С.М., Петреев И.В., Терентьев Л.П. Гигиенисты Военно-медицинской академии – участники ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 4. С. 84–89.

Кузнецов С.М., Петреев И.В., Терентьев Л.П., Цветков С.В. Вклад сотрудников кафедр гигиены Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в ликвидацию последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 4 (64). С. 208–213.

Кузнецова О.Н., Зверев А.В., Мишина М.Ю. Экономическое развитие сельского хозяйства в регионах, пострадавших от аварии на ЧАЭС // АПК: экономика, управление. 2019. № 5. С. 32–39.

Кузьменкова Н.В., Ефимова Л.Е., Иванов М.М., Рожкова А.К., Вада Т., Нанба К., Голосов В.Н. Оценка накопления ¹³⁷Cs рыбой пресноводного водоема: результаты исследований в Щекинском водохранилище // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60, № 4. С. 418–425. DOI: 10.31857/S0869803120030054

Кузьмина Е.Г., Мушкаркина Т.Ю., Константинова Т.В. Возрастные особенности иммунитета женщин с гинекологическими заболеваниями, проживающих на территориях, загрязненных в результате аварии на ЧАЭС // Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4, № 2. С. 66.

Куница М.Н. Демографические риски развития регионов чернобыльской зоны Центральной России // Региональные исследования. 2016. № 1 (51). С. 95–104.

Куприянова И.А., Каткова М.Н. Представление архивной информации о ликвидации последствий радиационных аварий на интернет-портале // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63, № 2. С. 18–24. DOI: 10.12737/article_5ac61ad45ede28.13528430

Кутлахмедов Ю.А. Обзор опыта и перспектив использования ряда контрмер по дезактивации различных типов экосистем после чернобыльских выпадений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 300–312. DOI: 10.7868/S0869803116030073

Лапин П.А., Елисеев Д.В., Копылов С.А. Особенности радиоактивного загрязнения Орловщины в результате аварии на Чернобыльской АЭС (посвящается 30-летию Чернобыльской катастрофы) // Агротехника и энергообеспечение. 2016. № 2 (11). С. 31–37.

Лащук Н.С., Зубарев Д.С. Чернобыль. 30 лет спустя // Смоленский медицинский альманах. 2018. № 2. С. 7–10.

Левашкина И.М. О выраженной патологии проводящих путей при дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде по данным высокопольной рутинной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2018. Т. 10, № 1. С. 47–51.

Левашкина И.М., Алексанин С.С., Серебрякова С.В., Грибанова Т.Г. О влиянии малых и средних доз радиации на структуру проводящих путей головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (по данным высокопольной рутинной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии) // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 4. С. 23–30. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-4-23-30

Левашкина И.М., Серебрякова С.В. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке дегенеративных изменений головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 4. С. 98–103. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-4-98-103

Левашкина И.М., Серебрякова С.В. Возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в оценке когнитивных расстройств у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде // Лучевая диагностика и терапия. 2017. № 2 (8). С. 54–55.

Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Кожевникова В.В., Алексанин С.С. Возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке когнитивных расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (клинико-лучевые сопоставления) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017. № 4. С. 13–19. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-4-13-19

Легеза В.И., Резник В.М., Загородников Г.Г., Гребенюк А.Н. Влияние различных факторов риска на продолжительность жизни военнослужащих – ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3 (55). С. 227–232.

Легеза В.И., Резник В.М., Пимбурский В.Ф. К вопросу об особенностях многолетней динамики уровня болезней системы кровообращения у военнослужащих – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 34–40. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-34-40

Лемешкин Р.Н., Григорьев С.Г., Евдокимов В.И., Русев И.Т. Медико-статистические характеристики военнослужащих, обратившихся за медицинской помощью при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в ближайший период // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 2. С. 16–24. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-2-16-24

Летягина Е.Н., Александрова Е.А. Чернобыль вчера и сегодня // Мир инноваций. 2019. № 2. С. 12–17.

Лисаченко Э.П., Стамат И.П., Королева Н.А. История становления лаборатории дозиметрии природных источников в Институте радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева: 1970–1986 гг. // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 1. С. 45–57.

Личак Н.В., Оразов М.Р. Структура соматической патологии девочек-подростков, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения // Московский хирургический журнал. 2016. № 5 (51). С. 10–12.

Лурье А.А., Кубасова М.С. Экологическая оценка современного содержания ^{137}Cs в почвах и некоторых биообъектах в лесах Архангельской области // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2016. № 1. С. 5–23.

Лысенко Н.П., Ковалев И.И., Кусурова З.Г., Хрусталева Н.А. Радиоэкологический мониторинг территории Новозыбковского района Брянской области // Известия Международной академии аграрного образования. 2016. № 29. С. 74–76.

Лысенко Н.П., Ковалев И.И., Рогожина Л.В., Хрусталева Н.А. Радиоэкологический мониторинг цезия-137 в почвах пастбищ и объектах ветнадзора на загрязненных территориях Клинцовского района Брянской области // Известия Международной академии аграрного образования. 2016. № 30. С. 76–79.

Лысенко Н.П., Ковалев И.И., Щукин М.В., Хрусталева Н.А. Радиоэкологический мониторинг стронция-90 в почвах пастбищ и объектах ветнадзора на загрязненных территориях Клинцовского района Брянской области // Известия Международной академии аграрного образования. 2016. № 29. С. 123–126.

Лысенко Н.П., Рогожина Л.В., Щукин М.В., Ковалев И.И., Хрусталева Н.А. Оценка эффективности использования сорбентов, предназначенных для выведения радионуклидов из организма лабораторных животных // Известия Международной академии аграрного образования. 2017. № 36. С. 167–168.

Лысенко Н.П., Рогожина Л.В., Щукин М.В., Ковалев И.И., Хрусталева Н.А. Применение синтетических сорбентов для выведения стронция-90 из организма лабораторных животных // Известия Международной академии аграрного образования. 2017. № 36. С. 169–170.

Лысенко Н.П., Рогожина Л.В., Щукин М.В., Ковалев И.И., Хрусталева Н.А. Применение радиосорбентов для дезактивации поверхностей конструктивных материалов // Известия Международной академии аграрного образования. 2017. № 36. С. 170–171.

Ляпин А.С., Сыркин Л.Д. Психологическое сопровождение профессиональной деятельности в условиях ликвидации последствий техногенных катастроф (к 30-летию аварии на Чернобыльской АЭС) // Вестник Московского государственного областного социально-гуманитарного института. 2016. № 3 (23). С. 33–36.

Макаренко Е.С., Удалова А.А., Гераськин С.А. Морфометрические показатели хвои сосны обыкновенной в условиях хронического радиационного воздействия // Лесоведение. 2016. № 5. С. 355–364.

Макаров О.А., Радин А.И., Русских А.Д., Цветнов Е.В., Карпов А.Д., Ермияев Я.Р. Опыт изучения радиоактивно загрязненных лесных почв в зоне воздействия аварии на Чернобыльской АЭС // Проблемы региональной экологии. 2016. № 5. С. 35–40.

Мальцев В.Н., Ушаков И.Б. Информационно-энтропийный анализ картины белой крови у вертолетчиков, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53, № 3. С. 43–48.

Мальцева И.О. Сахарный диабет – социально значимое заболевание // Символ науки. 2018. № 8. С. 91–93.

Манатова А.М., Семенова Ю.М., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Дюсупов А.А., Рахимжанова А. Оценка психологического статуса лиц, проживающих в условиях радиационного воздействия: систематический обзор // Наука и здравоохранение. 2017. № 5. С. 145–157.

Марченко Т.А., Мельницкая Т.Б., Белых Т.В. Мониторинг культуры безопасности жизнедеятельности населения на радиоактивно загрязненных территориях и порядок проведения мероприятий по ее формированию // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 85–91. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-85-91

Марченко Т.А., Тазетдинова М.Н. Социально-психологические проблемы граждан, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС // Радиация и риск

- (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 4. С. 100–110. DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-100-110
- Медведев Ж.А.* Третий раз в Чернобыле // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 244–250. DOI: 10.7868/S0869803116030097
- Мельницкая Т.Б., Белых Т.В.* Оценка уровня информированности граждан России и Беларуси по проблемам проживания на территориях, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС // Социологический альманах. 2016. № 7. С. 277–289.
- Мельницкая Т.Б., Белых Т.В.* Результаты актуальной оценки социально-психологической ситуации на радиоактивно загрязненных территориях России // Социологический альманах. 2017. № 8. С. 278–285.
- Мельнов С.Б., Мишаткина Т.В.* 30 лет аварии на ЧАЭС: эко- и биоэтические последствия и проблемы // Биоэкономика и экобиополитика. 2016. № 1 (2). С. 175–182.
- Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Краснюк В.И., Западинская Е.Э., Щербатых О.В., Болотнов М.В.* Особенности психофизиологической адаптации кадровых военных и персонала ЧАЭС, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС в 1986–1987 гг. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 4. С. 29–34.
- Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Краснюк В.И., Юнанова Л.А., Щербатых О.В.* Клинико-психофизиологическая адаптация больных с острой лучевой болезнью, пострадавших в разных радиационных авариях // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 4. С. 5–13.
- Мешков Н.А.* Особенности патогенеза сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдалённом периоде // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 3. С. 73–85. DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-3-73-85
- Мешков Н.А.* Приоритетные факторы риска окружающей среды в развитии онкопатологии // Научный альманах. 2016. № 5-3 (19). С. 309–318. DOI: 10.17117/na.2016.05.03.30
- Мешков Н.А., Куликова Т.А., Вальцева Е.А.* Клинико-эпидемиологическая оценка влияния факторов риска на развитие болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 1. С. 94–107.
- Михеев А.Н.* Малые «дозы» радиобиологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 336–350. DOI: 10.7868/S0869803116030103
- Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А., Киселева В.И., Минакова Ю.В., Любина Л.В., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Замулаева И.А., Крикунова Л.И.* Распространённость вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т. 27, № 3. С. 55–64. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-55-64
- Мозговая А.В.* Социальное самочувствие и реабилитация чернобыльских ликвидаторов (к тридцатилетию катастрофы) // Теория и практика общественного развития. 2016. № 8. С. 22–28.
- Наумова Э.М., Зилов В.Г., Агасаров Л.Г., Беляева Е.А.* Оценка эффективности лазерофореза фитоэкдистероидов в реабилитологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 2. С. 147–151. DOI: 10.12737/19644
- Неронова Е.Г., Саблина А.О., Алексанин С.С.* Возможности реконструкции доз внешнего облучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции цитогенетическими методами // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. № 4. С. 70–78. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-4-70-78
- Никитин С.В.* Боль и мужество: Чернобыль глазами очевидца интервью с доктором военных наук профессором, генералом армии В.Н. Лобовым // Военный академический журнал. 2019. № 1 (21). С. 95–98.

Новикова А.А. Экологические аспекты заболевания раком щитовидной железы в Смоленской области, проблемы диагностики и лечения (1986–2016 гг.) // Смоленский медицинский альманах. 2018. № 2. С. 51–55.

Нугис В.Ю., Бушманов А.Ю., Западская Е.Э., Козлова М.Г., Тихонова О.А. Цитогенетические исследования через 28–29 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 4. С. 35–42.

Нугис В.Ю., Бушманов А.Ю., Козлова М.Г., Тихонова О.А. Цитогенетическая индексация дозы облучения примерно через 30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 3. С. 26–32. DOI: 10.12737/article_5927e7f0092c62.96839938

Нугис В.Ю., Галстян И.А., Суворова Л.А., Надёжина Н.М., Давтян А.А., Никитина В.А., Козлова М.Г., Дубовой Д.А., Добровольская Е.И., Власова И.В. Случай острого лейкоза у облученного во время аварии пациента с выявленными цитогенетическими клонами в костном мозге // Гематология и трансфузиология. 2017. Т. 62, № 2. С. 90–95. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-90-95

Нуднов Д.А., Кузьмин В.А., Цыганов А.В., Пономаренко Н.П. Лечение коров с язвой свода межкопытцевой щели в условиях радиационной обстановки Брянской области // Иппология и ветеринария. 2016. № 3 (21). С. 71–77.

Овчинников В.В., Батанов А.Ф., Мингалеев С.Г. Роботы в Чернобыле // Технологии гражданской безопасности. 2019. Т. 16, № 4 (62). С. 70–78.

Огородников Б.И., Хан В.Е. Радон и его влияние на радиационную обстановку в объекте «Укрытие» Чернобыльской АЭС // Атомная энергия. 2018. Т. 125, № 1. С. 44–50.

Онищенко Г.Г. Чернобыль – 30 лет спустя. Радиационно-гигиенические и медицинские последствия аварии // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 2. С. 10–19. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-2-10-19

Онопrienко Н.В., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н. Особенности иммунологических нарушений при генерализованном пародонтите у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019. Т. 23, № 3. С. 230–235.

Онопrienко Н.В., Чайковская И.В. «Витрум энерджи» в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита и заболеваний слизистой оболочки полости рта у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. 2020. № 2 (28). С. 64–70.

Орадовская И.В. 30 лет трагедии в Чернобыле. Клинические и иммунологические эффекты у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Основные итоги многолетнего мониторинга // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 251–273. DOI: 10.7868/S0869803116030115

Панов А.В., Гордиенко Е.В., Прудников П.В. Оценка и прогноз уровней загрязнения ¹³⁷Cs сельскохозяйственных угодий юго-западных районов Брянской области, подвергшихся воздействию от аварии на Чернобыльской АЭС // Агрехимический вестник. 2016. № 5. С. 9–14.

Панов А.В., Санжарова Н.И., Шубина О.А., Гордиенко Е.В., Титов И.Е. Современное состояние и прогноз загрязнения ¹³⁷Cs сельскохозяйственных угодий Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей, подвергшихся воздействию аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2017. Т. 26, № 3. С. 66–74. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-3-66-74

Панченко С.В., Гаврилина Е.А., Шведов А.М., Аракелян А.А. Динамика радиационной обстановки в сельском населенном пункте, загрязненном цезием-137 в результате аварии на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 г. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 4. С. 5–18.

Парамонова Т.А., Комиссарова О.Л., Турькин Л.А., Кузьменкова Н.В., Агапкина Г.И., Мамихин С.В. След Чернобыля в агроландшафтах Черноземья: независимая оценка 30 лет спустя // Природа. 2019. № 7 (1247). С. 40–51.

Парамонова Т.А., Шамигурина Е.Н., Беляев В.Р., Комиссарова О.Л. Сравнительный анализ поступления ^{137}Cs в луговую растительность районов черноземной зоны, в различной степени загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57, № 4. С. 429–439. DOI: 10.7868/S0869803117040087

Паскевич С.А. Новое укрытие четвертого блока ЧАЭС // Энергия: экономика, техника, экология. 2019. № 4. С. 2–11.

Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антощина М.М., Бирюков В.А., Карпычева А.Б., Карякин О.Б., Крикунова Л.И., Ктиторова О.В., Мкртчян Л.С., Никонова М.Ф., Орадовская И.В., Пащенко Ю.Г., Рева Е.В. Содержание активных форм кислорода у здоровых индивидуумов, лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС, и больных раком предстательной железы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 5. С. 469–474. DOI: 10.7868/S0869803116050143

Пелевина И.И., Петушкова В.В., Бирюков В.А., Аклеев А.В., Нейфах Е.А., Минаева Н.Г., Ктиторова О.В., Алещенко А.В., Плевакова Р.И. Роль «Немишенных эффектов» в реакции клеток человека на радиационное воздействие // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59, № 3. С. 261–273. DOI: 10.1134/S086980311903010X

Погорелова В.А., Мельченко А.И. Накопление SR-90 в различных видах травянистой растительности при поверхностном его расположении на почве = Accumulation of SR-90 in various types of grassy vegetation at its surface location on the soil // Advances in Agricultural and Biological Sciences. 2019. Т. 5, № 2. С. 41–48.

Подсонная И.В., Ефремушкин Г.Г. Эффективность кортексина при лечении артериальной гипертензии у больных, подвергшихся ионизирующему излучению в анамнезе // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 3. С. 291–298.

Попов В.И., Клепиков О.В., Кузмичёв М.К. К 30-летию катастрофы на Чернобыльской АЭС: оценка последствий радиоактивного загрязнения и современной радиационной обстановки на территории Воронежской области // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 48–55. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-48-55

Поповкина О.Е., Каплан М.А. Перфузионные показатели состояния миокарда у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих хронической сердечной недостаточностью, в результате проведения лазерной терапии // Лазерная медицина. 2016. Т. 20, № 3. С. 63–64.

Поровский Я.В. Медицинские радиологические последствия у лиц, подвергшихся облучению малыми дозами ионизирующего излучения // Фарматека. 2016. № 13 (326). С. 44–48.

Поровский Я.В. Феномен полиморбидности и причины преждевременного старения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23, № 5-6. С. 29–37.

Ильин Л.А. Радиационно-гигиенические аспекты преодоления последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Том 1. Под ред. Г.Г. Онищенко и А.Ю. Поповой. СПб., 2016 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 5. С. 65–66.

Рамзаев В.П., Барковский А.Н., Бернхардссон К., Маттссон С. Калибровка и опробование портативного NaI (Тl) гамма-спектрометра-дозиметра для оценки вкладов терригенных радионуклидов и ^{137}Cs в мощность амбиентного эквивалента дозы на открытом воздухе // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 1. С. 18–29. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-1-18-29

Ратников А.Н., Арышева С.П., Свириденко Д.Г., Попова Г.И., Петров К.В., Ратникова Л.И. Эффективность реабилитационных мероприятий на радиоактивно загрязненных дерново-подзолистых почвах нечерноземной зоны РФ // Научные ведомости Белгородского государственного

университета. Серия: Естественные науки. 2018. Т. 42, № 3. С. 459–466. DOI 10.18413/2075-4671-2018-42-3-459-466

Ратников А.Н., Попова Г.И., Свириденко Д.Г., Арышева С.П., Суслов А.А., Петров К.В., Торшин С.П. Реабилитационные мероприятия на сельскохозяйственных угодьях, подвергшихся радиоактивному загрязнению // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2019. № 2. С. 18–34. DOI: 10.34677/0021-342X-2019-2-18-34

Ратников А.Н., Сапожников П.М., Санжарова Н.И., Свириденко Д.Г., Жигарева Т.Л., Попова Г.И., Панов А.В., Козлова И.Ю. Кадастровая стоимость земель в условиях радиоактивного загрязнения // Почвоведение. 2016. № 1. С. 130.

Резник В.М., Загородников Г.Г., Легеза В.И., Кузьмин С.Г. Болезни органов дыхания у военнослужащих – ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы (итоги 30-летнего наблюдения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 2 (58). С. 40–44.

Родионов Г.Г., Ушал И.Э., Колобова Е.А., Светкина Е.В., Павлова Е.И. Состояние микробиоты кишечника у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 56–63. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-56-63

Родионова А.Д., Лагутин Б.В., Троицкая Л.А. Эмоционально-личностная и коммуникативная сфера, родительское отношение и стили воспитания матерей детей с нарушенного развития // Вестник психотерапии. 2019. № 70 (75). С. 118–129.

Рождественский Л.М. Итоги Чернобыльской аварии с дистанции в 30 лет // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 274–284. DOI: 10.7868/S0869803116030139

Рождественский Л.М. Острые вопросы обеспечения радиационной безопасности при радиационных авариях: радиобиологическое, радиационно-медицинское и организационное обеспечение мер противодействия при аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 2. С. 66–70. DOI: 10.12737/article_58f0b957407525.06774674

Розанов В.А., Григорьев П.Е. Экологические факторы и суицидальное поведение человека // Суицидология. 2018. Т. 9, № 2 (31). С. 30–49.

Романович И.К., Брук Г.Я., Барковский А.Н., Братилова А.А., Громов А.В., Кадука М.В. Обоснование концепции перехода населенных пунктов, отнесенных в результате аварии на Чернобыльской АЭС к зонам радиоактивного загрязнения, к условиям нормальной жизнедеятельности населения // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 1. С. 6–18.

Рубцов В.И., Клочков В.Н., Требухин А.Б., Нефёдов А.Ю., Тюнеева Л.И., Клочкова Е.В. Средства индивидуальной защиты персонала радиационно и химически опасных объектов атомной промышленности и энергетики // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 9. С. 874–878. DOI: 10.1882/0016-9900-2017-96-9-874–878

Рубцов В.И., Клочков В.Н., Тюнеева Л.И., Требухин А.Б., Симаков А.В., Нефедов А.Ю., Клочкова Е.В. Использование опыта ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС для развития системы и средств индивидуальной защиты персонала и работников аварийных бригад при радиационной аварии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 68–75.

Саблина А.О., Алексанин С.С. Атрофический гастрит у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 1. С. 36–46. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-1-36-46

Саблина А.О., Саблин О.А., Алексанин С.С., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Ушал И.Э. Секретция амоксициллина слизистой оболочкой желудка при эрадикационной терапии *H. pylori* у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с атрофическим и неатрофическим

гастритом // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 3. С. 36–42. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-3-36-42

Самойлов А.С., Соловьев В.Ю., Удалов Ю.Д., Бушманов А.Ю. Атлас острых лучевых поражений человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № S1. С. 176–177.

Санжарова Н.И., Панов А.В., Исамов Н.Н., Прудников П.В. Защитные и реабилитационные мероприятия в сельском хозяйстве: к 30-летию аварии на ЧАЭС // Агрехимический вестник. 2016. № 2. С. 5–9.

Санжарова Н.И., Ратников А.Н., Фесенко С.В., Панов А.В., Шубина О.А. Авария на Чернобыльской АЭС и проблемы реабилитации сельскохозяйственных территорий // История науки и техники. 2020. № 7. С. 73–89. DOI: 10.25791/intstg.07.2020.1199

Санжарова Н.И., Фесенко С.В., Исамов Н.Н., Цыгвинцев П.Н., Губарева О.С. Проблемы ведения животноводства после аварии на Чернобыльской АЭС: радиационная обстановка, защитные мероприятия // Ветеринария и кормление. 2020. № 2. С. 41–45. DOI: 10.30917/АТТ-VK-1814-9588-2020-2-10

Санжарова Н.И., Фесенко С.В., Романович И.К., Марченко Т.А., Раздайводин А.Н., Панов А.В., Шубина О.А., Прудников П.В., Исамов Н.Н., Радин А.И., Брук Г.Я. Радиологические аспекты возвращения территорий Российской Федерации, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС, к условиям нормальной жизнедеятельности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 322–335. DOI: 10.7868/S0869803116030140

Сарсенова С.М., Степаненко В.Ф., Жумадилов К.Ш. Современное состояние метода оптически стимулированной люминесцентной (ОСЛ) дозиметрии // Вестник Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева. Серия: Физика. Астрономия. 2019. № 2 (127). С. 72–79.

Свиных В.Г., Макарова И.Г. Агротехнические мероприятия по обеспечению производства нормативно чистой продукции радиационно загрязненных территорий // Высшая школа. 2016. № 19. С. 13–15.

Секирников А.Е., Седов В.В., Васькина Т.И., Шаповалов В.Ф., Бельченко С.А. Эффективность возделывания раннего картофеля на радиоактивно загрязненной почве в отдаленный период после аварии на ЧАЭС // Плодородие. 2020. № 5 (116). С. 68–72. DOI: 10.25680/S19948603.2020.116.20

Селихова Л.Г., Борзых О.А., Лавренко А.В., Дегтярь Н.И., Герасименко Н.Д. Показатели иммунологического и гормонального исследования у больных негоспитальной пневмонией – ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции после лечения // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 3. С. 51–55. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000115.

Сериков П.В., Слепухина А.В. Отдаленное влияние повышенного радиационного фона после катастрофы на Чернобыльской АЭС на здоровье населения пораженных областей // Наука через призму времени. 2019. № 7 (28). С. 103–104.

Силаев А.Л., Чекин Г.В., Смольский Е.В., Новиков А. Современное состояние плодородия почв радиоактивно загрязненных пойменных экосистем Брянской области // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. 2020. № 6 (82). С. 10–16.

Симонова В.Г., Бубликова Л.И. Ретроспективный анализ радиационной обстановки на территории Орловской области // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 4. С. 67–73. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-4-67-73

Скоробогатов А.М., Герменчук М.Г., Симонов А.В., Жукова О.М., Апанасюк О.Н., Голиков Ю.Н., Буланцева Т.А., Лупач Л.Ю. Об установлении границ зон радиоактивного загрязнения в результате крупных радиационных аварий. Сообщение I. Ретроспективный анализ опыта зонирования при аварии на ЧАЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 5. С. 11–20.

Скоробогатов А.М., Герменчук М.Г., Симонов А.В., Жукова О.М., Апанасюк О.Н. Об установлении границ зон радиоактивного загрязнения в результате крупных радиационных аварий.

Сообщение П. Принципиальный подход // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 6. С. 28–33. DOI: 10.12737/article_5a2532f0a48001.58439636

Скурлатов Ю.И., Штамм Е.В., Роцин А.В., Швыдкий В.О., Семеняк Л.В., Семёнова И.В. Химико-токсикологический анализ территорий, подверженных радиационно-химическому загрязнению. I. Предпосылки возникновения токсичного состояния водной среды // Химическая физика. 2019. Т. 38, № 11. С. 65–76. DOI: 10.1134/S0207401X19110104

Смирнова Е.В. К 30-й годовщине Чернобыльской катастрофы. Воспоминания медиков-ликвидаторов Чернобыльской аварии // Врач скорой помощи. 2016. № 5. С. 25–27.

Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А. Частота лимфоцитов с мутациями по локусу Т-клеточного рецептора у жителей радиационно загрязненных районов Брянской области спустя 28 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 285–292. DOI: 10.7868/S0869803116030164

Соловьев В.Ю., Баранов А.Е. Модель пострadiационной кинетики клеточных популяций при костномозговом синдроме // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 1. С. 11–16.

Соловьев В.Ю., Уйба В.В., Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Ильин Л.А., Гуськова А.К. Радиационные инциденты на территории бывшего СССР в 1950–1991 гг. и в Российской Федерации в 1992–2016 гг. с пострадавшими с диагнозом «острая лучевая болезнь» (обзор) // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. Т. 60, № 2. С. 119–127.

Стёпкин Ю.И., Кузмичев М.К., Клепиков О.В. Мониторинг радиационной обстановки на территории Воронежской области // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 2. С. 51–56. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-2-51-56

Стёпкин Ю.И., Кузмичёв М.К., Клепиков О.В. Оценка последствий радиационного загрязнения территории Воронежской области за тридцатилетний период после Чернобыльской катастрофы // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 1. С. 38–44.

Степкин Ю.И., Кузмичев М.К., Клепиков О.В., Попов В.И. Последствия радиационного загрязнения территории Воронежской области по истечении тридцати лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: География. Геоэкология. 2017. № 1. С. 108–112.

Тараканов Н. Как это было: уроки Чернобыля – крупнейшая катастрофа современности // Основы безопасности жизнедеятельности. 2019. № 3 (231). С. 31–35.

Таскаев А.И., Материй Л.Д., Кудяшева А.Г., Ермакова О.В., Башлыкова Л.А., Загорская Н.Г., Шишкина Л.Н. Биологические последствия радиоактивного загрязнения для мышевидных грызунов в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС // Теоретическая и прикладная экология. 2016. № 2. С. 55–64.

Тверская С.С. Медицинские аспекты выживания по книге С. Алексиевич «Чернобыльская молитва» (к 30-летию Чернобыльской катастрофы) // Актуальные научные исследования в современном мире. 2016. № 10-4 (18). С. 58–63.

Темлюев М.М. Современные медицинские и социальные проблемы участников Чернобыльской АЭС в РСО–Алании. Пути их решения // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 9. С. 189–190.

Тимкин А.В. Оценка загрязнения почв и сельскохозяйственной продукции радионуклидами цезия-137 и стронция-90 в некоторых районах Тамбовской области // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания. 2017. № 1 (15). С. 8–13.

Тимофеев Г.П., Северенчук П.Н., Юшин В.В. Аспекты применения сканирующих пусковых установок для тушения пожаров на энергетически опасных объектах // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Техника и технологии. 2016. № 4 (21). С. 75–81.

Титова Л.А., Добрынина Е.А. Оценка состояния здоровья детей, проживающих на территории, подвергшейся радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2019. № 75. С. 60–66.

Ториков В.Е., Журавков И.А., Резунов А.А. Основные угрозы экономической безопасности Брянской области и их преодоление // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. 2020. № 5 (81). С. 72–77.

Трофимова И.В., Дрыгина Л.Б., Эллиниди В.Н. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия стероидных гормонов и витамина D при остеопеническом синдроме // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 2. С. 101–108. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-101-108

Трубникова Е.В., Нгуен Т.Х., Белоус А.С., Шульгин И.Ю. Анализ показателей заболеваемости в онкологически неблагоприятных районах // Auditorium. 2018. № 3 (19). С. 31–35.

Трусова А.Н., Лынова Д.И., Молоканова Л.В. Особенности отдаленных последствий Чернобыльской катастрофы на территории Воронежской области // Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6, № 2. С. 253–255.

Туков А.Р., Бирюков А.П., Шафранский И.Л. Безопасна ли радиационная безопасность? // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т. 27, № 2. С. 7–19. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-7-19

Туков А.Р., Невзоров В.П. Влияние ошибок кодирования информации в международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, на уровень заболеваемости гипертонической болезнью // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко. 2017. № 6. С. 64–68.

Туков А.Р., Прохорова О.Н., Орлов Ю.В., Талалаева Т.Г., Маркова Е.М., Балканов А.С., Бушманова Т.Г. Оценка здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников атомной промышленности России и жителей Московской области // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т. 65, № 1. С. 17–21. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-17-21

Туков А.Р., Шафранский И.Л., Бирюков А.П., Прохорова О.Н. Отраслевой регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 62–67.

Туков А.Р., Шафранский И.Л., Зиятдинов М.Н., Прохорова О.Н. Возможность возникновения радиационной катаракты у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников атомной промышленности России // Российский общенациональный офтальмологический форум. 2018. Т. 2. С. 594–596.

Туков А.Р., Шафранский И.Л., Капитонова Н.В., Прохорова О.Н., Самойлов А.С. Риск развития катаракты в условиях острого и хронического облучения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, № 4. С. 678–684.

Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н., Зиятдинов М.Н. Риск развития радиационной катаракты у работников атомной промышленности – участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2019. Т. 28, № 1. С. 37–46. DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-1-37-46

Туков А.Р., Шафранский И.Л., Сидорин И.В., Прохорова О.Н. Риск заболевания лейкозами работников предприятий госкорпорации «Росатом», принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986–1990 гг. // Медицина экстремальных ситуаций. 2018. Т. 20, № 4. С. 520–526.

Туков А.Р., Шафранский И.Л., Цовьянов А.Г., Бирюков А.П., Сидорин И.В., Прохорова О.Н., Журавлева В.Е., Уйба В.В. Оценка радиационного риска возникновения злокачественных новообразований с учетом доз различных видов облучения у ликвидаторов последствий аварии на

ЧАЭС – работников атомной промышленности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64, № 3. С. 54–57. DOI: 10.12737/article_5cf239edd98586.89544179

Уйба В.В., Аклеев А.В., Азизова Т.В., Гераськин С.А., Иванов В.К., Ильясов Д.Ф., Карпикова Л.А., Котеров А.Н., Крышев А.И., Михеенко С.Г., Романов С.А., Усольцев В.Ю., Шинкарев С.М. Итоги 64-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 29 мая – 2 июня 2017 г.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 5. С. 72–83. DOI: 10.12737/article_59f30bf2d97d38.88277766

Уйба В.В., Аклеев А.В., Азизова Т.В., Иванов В.К., Ильясов Д.Ф., Карпикова Л.А., Киселев С.М., Крышев А.И., Михеенко С.Г., Романов С.А., Усольцев В.Ю., Шинкарев С.М. Итоги 65-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 11–14 июня 2018 г.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63, № 5. С. 77–88. DOI: 10.12737/article_5bc897fcd2d8.49109633

Уйба В.В., Гурьев А.В., Туков А.Р., Бушманов А.Ю., Калинина М.Ю., Антоненков А.И., Афонин С.А., Немков А.С., Капитонова Н.В. Заболеваемость профессиональными болезнями работников предприятий и организаций госкорпорации «Росатом» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 1. С. 38–43. DOI: 10.12737/25052

Уйба В.В., Самойлов А.С., Романов В.В., Шандала Н.К. К тридцатилетию аварии на Чернобыльской АЭС: анализ, выводы, уроки на будущее // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 17–23.

Учаева Е.А. Подвиг во имя жизни: к 30-летию аварии на ЧАЭС // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6, № 5. С. 494.

Ушаков И.Б., Федоров В.П. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63, № 4. С. 22–32. DOI: 10.12737/article_5b83b2c325ab83.22603621

Ушаков И.Б., Федоров В.П. Нейроморфологические корреляты пролонгированных радиационных воздействий // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 3. С. 86–97. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-3-86-97

Ушаков И.Б., Федоров В.П., Гундарова О.П., Сгибнева Н.В., Маслов Н.В., Федоров Н.В. Нейроморфологические корреляты малых радиационных воздействий // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 71–78. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-71-78

Федоров В.П. Проблемы обеспечения радиационной безопасности при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций // Проблемы обеспечения безопасности при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. 2017. Т. 1. С. 309–313.

Федоров В.П. Церебральные эффекты малых радиационных воздействий // Велес. 2017. № 10-1 (52). С. 21–31.

Федоров В.П., Гундарова О.П., Маслов Н.В. Оценка профессиональных рисков здоровью ликвидаторов последствий радиационной аварии // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2018. № 73. С. 147–152.

Фесенко С.В., Гордиенко Е.В. Международная деятельность // История науки и техники. 2020. № 7. С. 126–138. DOI: 10.25791/intstg.07.2020.1203.

Фильченков А.А. Молекулярно-эпидемиологические маркеры радиогенных гемобластозов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 6. С. 570–582. DOI: 10.7868/S0869803116060047

Фудин Н.А., Классина С.Я. Контрастное температурное воздействие. Потенцирование возможностей (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 219–228. DOI: 12737/25257

Халимов Ю.Ш., Власенко А.Н., Матвеев С.Ю. Клиническая радиология – важное направление деятельности кафедры военно-полевой терапии (к 60-летию юбилею кафедры) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 1 (53). С. 264–267.

Халимов Ю.Ш., Власенко А.Н., Матвеев С.Ю. Профессор Г.И. Алексеев – видный военный терапевт-радиолог (к 95-летию со дня рождения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 4 (60). С. 217–222.

Халимов Ю.Ш., Власенко А.Н., Матвеев С.Ю., Гайдук С.В. Роль и место кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в системе службы медицины катастроф Министерства обороны Российской Федерации при ликвидации медицинских последствий радиационных инцидентов мирного времени // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 4 (60). С. 175–179.

Халимов Ю.Ш., Власенко А.Н., Матвеев С.Ю., Сапожников Р.Ю. Радиационная патология – раздел военно-полевой терапии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 4 (64). С. 270–274.

Харченко В.П., Снигирёва Г.П., Зотов В.К., Куликова Т.А. Некоторые аспекты медицинской деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 293–299. DOI: 10.7868/S0869803116030061

Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Обобщенная оценка показателей здравоохранения с использованием адаптивных вариантов критериев структурных различий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 4. С. 109–115. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16198

Цыбулько Н.Н., Панов А.В., Титов И.Е., Кречетников В.В. Почвенно-радиоэкологическое районирование радиоактивно загрязнённых сельскохозяйственных земель Беларуси и России // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2020. Т. 29, № 2. С. 115–127. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-115-127

Чеботина М.Я., Щербакова Л.М., Пономарева Р.П. Содержание плутония в почвенных частицах разного размера и оценка опасности зоны ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 4. С. 426–432. DOI: 10.7868/S0869803116040044

Чекин С.Ю., Кащеев В.В., Карпенко С.В., Ловачёв С.С., Щукина Н.В., Иванов В.К. Группы риска по классу болезней «психические расстройства и расстройства поведения» среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в Калужской области // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2017. Т. 26, № 1. С. 23–34. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-23-34

Чекин С.Ю., Максютов М.А., Кащеев В.В., Меняйло А.Н., Власов О.К., Щукина Н.В., Корело А.М., Туманов К.А. Методы и критерии формирования групп радиационного риска по заболеваемости раком молочной железы среди населения загрязнённых областей России и Республики Беларусь с учётом эффекта скрининга // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 1. С. 34–46.

Чекин С.Ю., Максютов М.А., Кащеев В.В., Меняйло А.Н., Власов О.К., Щукина Н.В., Корело А.М., Туманов К.А. Прогноз отдалённых медицинских радиологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС для граждан России и Республики Беларусь по основным радиационно-обусловленным заболеваниям // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 4. С. 7–19. DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-7-19

Чекин С.Ю., Максютов М.А., Кащеев В.В., Меняйло А.Н., Власов О.К., Щукина Н.В., Корело А.М., Туманов К.А. Методы и критерии формирования групп повышенного радиационного риска для оказания адресной специализированной медицинской помощи населению России и Республики Беларусь, подвергнутому радиационному воздействию вследствие аварии на

Чернобыльской АЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2017. Т. 26, № 1. С. 8–22. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-8-22

Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Кащеев В.В., Туманов К.А., Корело А.М., Кочергина Е.В., Власов О.К., Щукина Н.В., Карпенко С.В., Ловачев С.С., Иванов В.К. Определение группы радиационного риска смертности от болезней системы кровообращения среди российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016. Т. 25, № 3. С. 24–34. DOI:10.21870/0131-3878-2016-25-3-24-34

Чичура Т.М., Ломовцев А.Э., Хожжаинов А.Ю. Радиационно-гигиенический мониторинг и оценка доз облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях Тульской области // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9, № 2. С. 63–68. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-2-63-68

Шамратова И.А., Петухова М.Е. Меняется статус загрязненных территорий // Гражданская защита. 2019. № 4 (524). С. 38–41.

Шамратова И.А., Петухова М.Е., Горячев Е.А. Комплексный подход к подготовке населения к изменению радиационного статуса территорий, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Технологии гражданской безопасности. 2018. Т. 15, № 2 (56). С. 30–37.

Шамрей В.К., Чистякова Е.И., Матыцина Е.Н., Нечипоренко В.В., Рудой И.С. Радиационная психосоматическая болезнь у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 21–33. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-1-21-33

Шантырь И.И., Яковлева М.В., Власенко М.А. Цинк-дефицитные состояния у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в Северо-Западном регионе России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 2. С. 89–92. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-2-89-92

Шаповал Н.С. Психологические особенности ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Терапевт. 2016. № 6. С. 16–20.

Шаповалов В.Ф., Белоус Н.М., Малякко Г.П., Харкевич Л.П., Силаев А.Л., Милютин Е.М., Ситнов Д.М. Эффективность применения средств химизации при возделывании овса на радиоактивно загрязненной почве в отдаленный период после аварии на ЧАЭС // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. 2020. № 6 (82). С. 16–25.

Шарыгин В.Л. ЭПР-спектроскопия при системном анализе радиочувствительности/ радиорезистентности организма. Опыт и тенденции // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58, № 5. С. 463–476. DOI: 10.7868/S0869803113010141

Шафранский И.Л., Туков А.Р., Бирюков А.П., Сидорин И.В., Потапова Л.А., Прохорова О.Н., Лягинская А.М., Соловьев В.Ю., Ильин Л.А., Удалов Ю.Д. Оценка избыточного относительного риска заболевания злокачественными новообразованиями работников атомной промышленности – участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63, № 6. С. 34–40. DOI: 10.12737/article_5c0b8a6f16bcf5.47924988

Шафранский И.Л., Туков А.Р., Сидорин И.В., Прохорова О.Н., Калинина М.В. Анализ риска смерти от ишемической болезни сердца ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников атомной промышленности // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2020. Т. 29, № 3. С. 129–141. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-3-129-141

Шашлов С.В., Власов П.А., Яковлев М.Ю., Пузырева Г.А. Патоморфология клеток APUD-системы надпочечников и желудочно-кишечного тракта у лиц, погибших после аварии на Чернобыльской АЭС // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018. Т. 17, № 1. С. 9–16.

Шашлов С.В., Гозулов А.С., Пузырева Г.А., Глазков С.А. Морфофункциональная характеристика клеток APUD-системы желудочно-кишечного тракта у лиц, погибших после аварии на Чернобыльской АЭС // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2018. № 1. С. 23–31.

Шашлов С.В., Яковлев М.Ю. Патогенетические аспекты сердечно-сосудистой патологии лиц, погибших после аварии на Чернобыльской АЭС // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 5. С. 41a–41b.

Шашлов С.В., Яковлев М.Ю., Пузырева Г.А. Морфофункциональная характеристика клеток APUD-системы надпочечников и желудочно-кишечного тракта лиц, погибших после аварии на Чернобыльской АЭС // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018. Т. 95, № 2-2. С. 138–139.

Шашлов С.В., Яковлев М.Ю., Пузырева Г.А., Гозулов А.С. Состояние клеток мозгового вещества надпочечников у лиц, погибших после аварии на Чернобыльской АЭС // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2018. № 1. С. 14–22.

Шерашов В.С., Шерашова М.В., Деев А.Д., Шерашова Н.В. Применимость концепции смешивающих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди японцев, получивших малые дозы радиации, для проспективного когортного исследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 15–25 лет после катастрофы // Профилактическая медицина. 2017. Т. 20, № 1-2. С. 20.

Шинкарев С.М., Самойлов А.С., Грановская Е.О., Корнева Е.А., Кухта Б.А., Андросова А.А., Яценко В.Н. Сравнительный анализ вклада короткоживущих изотопов йода в дозу облучения щитовидной железы у населения после Чернобыльской и Фукусимской аварий // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 9. С. 827–832. DOI: 10.1882/0016-9900-2017-96-9-827-832

Щетинкина Н.А., Величко Л.Г., Мячина О.В. Некоторые проблемы питания в современных экологических условиях // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016. № 63. С. 163–165.

Щужин М.В., Сodbоев Ц.Ц., Пак В.В. Клинико-биохимические параметры крови коров в пастбищный период в зоне экологического влияния аварийных выбросов Чернобыльской АЭС // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2016. № 1. С. 74–80.

Яргин С.В. О перестройках RET/PTC в раке щитовидной железы после аварии на ЧАЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 2. С. 47–52. DOI: 10.12737/article_58f0b9573ddc88.95867849

Яргин С.В. О преувеличении последствий повышения радиационного фона // Молодой ученый. 2017. № 7 (141). С. 170–180.

Яргин С.В. К вопросу о гипердиагностике и гипертерапии карциномы щитовидной железы после аварии на ЧАЭС // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. Т. 14, № 4. С. 210–213. DOI: 10.14341/ket10086