

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОРОВСКИЙ

Ярослав Витальевич

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ
МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Ф.Ф. Тетенов

Томск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
ВВЕДЕНИЕ.....	12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	22
1.1. Определение понятия малых доз ионизирующего излучения. Вопросы терминологии.....	22
1.2. Эволюция нормирования допустимых доз облучения для человека.....	26
1.3. Основные биологические эффекты малых доз ионизирующего излучения и механизмы их влияния на человека.....	29
1.4. Анализ лучевой нагрузки у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС	39
1.5. Заболеваемость внутренних органов у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения, в отдаленном периоде.....	44
1.5.1. Изменение системы крови.....	44
1.5.2. Изменение иммунной системы.....	49
1.5.3. Патология органов дыхания.....	53
1.5.4. Патология системы кровообращения.....	59
1.5.5. Патология системы пищеварения.....	65
1.5.6. Состояние центральной нервной системы и неврологического статуса.....	68
1.5.7. Полиморбидность соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	74
1.5.8. Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем организма и функции плазматических мембран при воздействии малых доз ионизирующего излучения	77
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	80
2.1. Дизайн исследования.....	80
2.2. Объект и объем выполненных исследований.....	83

2.2.1. Общая характеристика группы ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	83
2.2.2. Характеристика группы работников ядерного реактора.....	87
2.2.3. Характеристика групп сравнения.....	88
2.2.4. Характеристика контрольных групп.....	90
2.3. Методы клинического и лабораторно-инструментального обследования.....	92
2.3.1. Методы общего клинического обследования.....	92
2.3.2. Показатели вентиляционной функции легких.....	94
2.3.3. Биомеханика дыхания.....	95
2.3.4. Диффузионная способность легких.....	96
2.3.5. Исследование газового состава артериальной крови.....	96
2.3.6. Компьютерная томография легких по методике высокого разрешения	97
2.3.7. Перфузионная сцинтиграфия легких.....	97
2.3.8. Магнитно-резонансная томография головного мозга.....	98
2.3.9. Эхокардиография.....	98
2.3.10. Иммунологические методы исследования.....	99
2.3.11. Электронейромиографическое исследование.....	99
2.3.12. Исследование показателей прооксидантной и антиоксидантной систем организма и функции плазматических мембран.....	100
2.4. Морфологические методы.....	101
2.4.1. Исследование сосудов микроциркуляторного русла.....	101
2.4.2. Исследование нервных проводников	102
2.4.3. Исследование миокарда правого желудочка.....	102
2.4.4. Исследование клеточного состава костного мозга.....	103
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	103
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	104
3.1. Характеристика ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями бронхолегочной системы.....	104

3.1.1. Данные анамнеза, объективного и параклинического исследования.....	107
3.1.2. Показатели вентиляционной функции легких.....	110
3.1.3. Показатели биомеханики дыхания.....	113
3.1.4. Показатели диффузионной способности легких.....	121
3.1.5. Данные компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии легких.....	123
3.1.6. Показатели газового состава артериальной крови.....	127
3.2. Характеристика ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.....	130
3.2.1. Данные анамнеза, объективного и параклинического исследования.....	133
3.2.2. Результаты ультразвукового исследования сердца.....	137
3.2.3. Результаты биопсии миокарда правого желудочка.....	140
3.3. Характеристика ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями органов пищеварения.....	148
3.3.1. Данные анамнеза, объективного и параклинического исследования.....	153
3.4. Характеристика психоневрологических расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	156
3.4.1. Клиническая характеристика непсихотических психических расстройств.....	156
3.4.2. Результаты неврологического обследования.....	158
3.4.3. Магнитно-резонансная томография головного мозга.....	161
3.4.4. Электронейромиографическое исследование периферических нервов предплечья и голени.....	162
3.4.5. Патоморфологическое исследование терминальных нервных окончаний в биоптате кожно-мышечного лоскута из области голени.....	163

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ИЗЛУЧЕНИЮ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА.....	166
4.1. Периферическая кровь и костномозговое кроветворение у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	166
4.2. Периферическая кровь и костномозговое кроветворение у работников ядерного реактора.....	173
4.3. Естественный и адаптивный иммунитет у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	182
4.4. Естественный и адаптивный иммунитет у работников ядерного реактора.....	185
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОРЕЗИСТЕНТНЫХ К ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ИЗЛУЧЕНИЮ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА.....	188
5.1. Патоморфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла в биоптате кожно-мышечного лоскута из области голени у пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы.....	189
5.2. Патоморфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла в биоптате кожно-мышечного лоскута из области голени у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.....	190
5.3. Патоморфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла в биоптате кожно-мышечного лоскута из области голени у работников ядерного реактора.....	201
5.4. Патоморфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в биоптате кожно-мышечного лоскута из области плеча.....	204

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОЧ- НЫХ МЕМБРАН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ.....	207
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	209
ВЫВОДЫ.....	236
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	239
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	241

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВД – аппарат внешнего дыхания

АД – артериальное давление

АС – аэродинамическое сопротивление легких (измеренное методом биомеханики дыхания)

АС_{вд} – аэродинамическое сопротивление легких на вдохе

АС_{выд} – аэродинамическое сопротивление легких на выдохе

АФК – активные формы кислорода

ВФЛ – вентиляционная функция легких

ВЦЭРМ – Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им.

А.М. Никифорова МЧС России

ГБ – гипертоническая болезнь

ГВС – гипервентиляционный синдром

ГИМ – гемопозез индуцирующее микроокружение

ДО – дыхательный объем

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ионизирующее излучение

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИРТ – исследовательский ядерный реактор (типовой)

КД – кетоновые диены

КДР – конечно-диастолический размер

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛПА – ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС

- ЛПЭ – линейная поглощающая энергия
- МВЛ – максимальная вентиляция легких
- МДА – малоновый диальдегид
- МКРЗ – Международная комиссия по радиологической защите
- МОД – минутный объем дыхания
- МОС_{25,50,75} – мгновенная (максимальная) объемная скорость на уровне
25,50,75 % ФЖЕЛ выдоха
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МЦР – микроциркуляторное русло (гемомикроциркуляторное русло)
- НВД – недостаточность внешнего дыхания
- НКДАР – Научный комитет ООН по действию атомной радиации
- НР – нарушение ритма
- НРБ – нормы радиационной безопасности
- ОЕЛ – общая емкость легких
- ОНС_{вд} – общее неэластическое сопротивление легких на вдохе
- ОНС_{выд} – общее неэластическое сопротивление легких на выдохе
- ОНРД_{вд} – общая неэластическая работа дыхания на вдохе
- ОНРД_{выд} – общая неэластическая работа дыхания на выдохе
- ООЛ – остаточный объем легких
- ОРД – общая работа дыхания
- ОРЛ – общая растяжимость легких
- ОФВ₁ – объем форсированного выхода за первую секунду
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПОС – пиковая объемная скорость
- ППО – петля поток / объем
- ПСКК – полипотентные стволовые кроветворные клетки
- ПТГ – пневмотахограмма

СДВНС – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы сердца
и сердечно-сосудистой системы

СН – стенокардия напряжения

СОД – супероксиддисутаза

СРО – свободнорадикальное окисление

ТБК-реактивные продукты – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой
кислотой

ТЛД – термолюминесцентный дозиметр

ТПД – транспульмональное давление

ТТ_{вд} – тканевое трение на легких при вдохе

ТТ_{выд} – тканевое трение легких на выдохе

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФК – функциональный класс

ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

ФР – факторы риска

ХБ – хронический бронхит

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – центральная нервная система

ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиография

ЭТЛ – эластическая тяга легких

ЭРД – эластическая работа дыхания

ЭхоКГ – эхокардиография

C_{st} – статистическая растяжимость

C_{dyn} – динамическая растяжимость

pCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в крови

pO_2 – парциальное напряжение кислорода в крови

O_2Sat – насыщение крови кислородом

Raw_{tot} – аэродинамическое сопротивление (измеренное методом общей плетизмопрессографии)

$TLCO$ – трансфер-фактор

$TLCO_{SB}$ – трансфер-фактор, скорректированный по гемоглобину

$TLCO/Va$ – удельная диффузия

Va/TLC – отношение альвеолярной вентиляции к ОЕЛ

Пояснения

Мерой воздействия любого вида излучения на вещество служит поглощенная доза излучения – количество энергии излучения, поглощенное единицей массы облучаемого тела (тканями организма). За единицу поглощенной дозы в Международной системе единиц (СИ) принят грей (Гр).

Эквивалентная доза облучения равна произведению поглощенной дозы, созданной облучением и усредненной по анализируемому органу или по всему организму, на коэффициент качества излучения (КК). Единица эквивалентной дозы в системе СИ – зиверт (Зв). Ранее использовалась несистемная единица измерения бэр (биологический эквивалент рентгена), $1\text{бэр} = 0,01\text{Зв}$. Бэр – биологический эквивалент рентгена (в некоторых книгах – рад), внесистемная единица измерения эквивалентной дозы. $1\text{рентген} = 0,88\text{рад} = 0,88\text{бэр}$. На практике считают (с минимальной погрешностью), что экспозиционная доза в 1 рентген для биологической ткани соответствует (эквивалентна) поглощенной дозе в 1 рад и эквивалентной дозе в 1 бэр (при $\text{КК} = 1$). Аналогично для γ -излучения КК излучения равен 1, поэтому $1\text{Гр} = 1\text{Зв}$ (100бэр). Поскольку это достаточно большие единицы измерения, обычно поглощенную дозу измеряют в милиграях (мГр , 10^{-3}Гр) или микрогреях (мкГр , 10^{-6}Гр), а эквивалентную дозу, соответственно, в миллизивертах (мЗв , 10^{-3}Зв) или микрозивертах (мкЗв , 10^{-6}Зв).

Эффективная (эквивалентная) ожидаемая доза учитывает суммарную радиоактивность поступающих в организм радионуклидов с учетом их периода полураспада и периода полувыведения из организма. Эффективная доза – величина, используемая как мера риска возникновения последствий, в том числе и отдаленных, облучения всего тела человека или отдельных его органов с учетом их радиочувствительности. Она представляет собой сумму произведений эквивалентной дозы в органах и тканях на соответствующие взвешивающие коэффициенты (для ткани).

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время известным историческим фактом является то обстоятельство, что большинство крупномасштабных радиационных аварий, таких как санкционированный сброс в бассейне р. Теча (в период 1949–1952 гг.) жидких радиоактивных отходов производства атомного комбината «Маяк», термохимический взрыв (разрушение) емкости, содержащей высокоактивные жидкие радиоактивные отходы того же комбината в 1957 г., авария на четвертом энергоблоке Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) 26 апреля 1986 г., произошли на территории бывшего СССР. Накопленный в этой принципиально новой проблеме уникальный опыт исследований, особенно в период становления атомной индустрии в СССР в начале 50-х гг. XX в., способствовал развитию отечественной радиобиологии, радиационной медицины и радиозологии [6, 155, 176].

В радиобиологии длительно развивались преимущественно те направления, в которых изучались эффекты облучения в достаточно высоких дозах, относящихся к уровню облучения, часто смертельному для высших организмов. При облучении в таких дозах клинические эффекты выражены в значительной степени, они также легко воспроизводятся в опытах на небольших группах лабораторных животных, легко регистрируются. Результаты этих исследований позволили выяснить механизмы возникновения и репарации радиационных повреждений, подойти к пониманию механизмов острой лучевой болезни, радиационного канцерогенеза и др.

Эффекты же малых доз излучения оценивали главным образом экстраполяцией результатов, полученных при облучении в относительно высоких дозах. При этом исходили из того, что характер и направленность эффектов малых доз радиации аналогичны действию облучения в больших дозах, но выражены слабее. Из предположения линейности зависимости доза–эффект следовало, что эффекты должны быть чрезвычайно малыми или вообще не опасными [210].

Интерес к эффектам малых доз резко возрос после Чернобыльской катастрофы, которая не имеет аналогов в истории ядерной энергетики [74, 168].

Вполне объяснимо внимание исследователей к изучению эффектов малых доз ионизирующего излучения (ИИ) с позиции стохастических нарушений (злокачественных новообразований и генетических дефектов у потомков облученных лиц), поскольку именно эти заболевания представляют непосредственную угрозу жизни. Однако это далеко не все проявления радиационного воздействия низкой интенсивности, что подтверждает анализ отечественной и зарубежной литературы по данному вопросу.

В ликвидации последствий аварии на ЧАЭС принимали участие около 200 тыс. человек, проживающих в различных регионах страны [4, 74, 360]. В зависимости от полученной лучевой нагрузки выделяют две основные группы ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Первая (относительно немногочисленная) – лица, участвовавшие в проведении аварийно восстановительных работ на аварийном энергоблоке в первые сутки и недели после аварии, получившие острую лучевую болезнь разной степени тяжести. Вторая (основная по численности) группа – лица приписного состава, командированные, работавшие в различное время после аварии в зонах повышенной радиации на протяжении нескольких недель или месяцев. Эту группу лиц относят к ликвидаторам последствий аварии (ЛПА), они получили облучение в так называемых малых дозах. У представителей второй группы в последующем развилась клиническая картина, проявляющаяся многообразием внутренней соматической патологии.

Пострадиационные отклонения в состоянии здоровья ЛПА на ЧАЭС при воздействии малых доз радиации рассматриваются как результат двух типов изменений – специфических, связанных с действием на организм излучения (влияние на молекулярный и клеточный уровни физиологической регенерации тканей), и неспецифических, представляющих собой ответ на облучение как на раздражитель ряда систем, обладающих свойством возбудимости (нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой). В последнем случае в основе развития

патологии лежат гормонально-медиаторные реакции, приводящие к расстройству регуляторных функций организма. В итоге формируются нарушения деятельности кардиореспираторной системы, желудочно-кишечного тракта, гормональные и иммунные дисфункции.

Имеются достаточное количество подтверждений обеих причин изменений здоровья у ЛПА на ЧАЭС. Наличие в большинстве случаев более или менее длительного латентного периода заболевания не позволяет однозначно связать развитие заболеваний у ЛПА на ЧАЭС непосредственно или исключительно с воздействием ионизирующей радиации. Возникшие у них заболевания рассматривают в большей степени с разнообразными нерадиационными воздействиями (физические, химические факторы, эмоциональный стресс и т.д.), связанными с технологической спецификой ликвидационных мероприятий и экстремальными условиями, в которых осуществлялась работа. Сформировавшееся представление о доминирующем влиянии на состояние здоровья ЛПА комплекса факторов снизило внимание к определению роли самого облучения [5, 118, 214]. Как справедливо отмечают ряд известных специалистов, для решения этого вопроса необходим новый уровень исследований с внедрением более чувствительных, специальных методов обследования ЛПА на ЧАЭС, подбор адекватных контрольных групп, тщательное изучение теоретических концепций о действия малых доз ионизирующего излучения [5, 36, 198].

В последнее время клинические наблюдения и экспериментальные исследования все сильнее привлекают внимание к лучевой патологии тканей с медленным обновлением клеточного состава, не ответственных за непосредственный исход лучевого поражения, к каковым относятся миокард, эндотелий сосудов, почечная ткань. Они считаются радиорезистентными, однако они, несомненно, включаются в постлучевые патологические процессы, обнаруживая изменения, отличающиеся поздним проявлением.

Цель исследования: установить особенности течения соматических заболеваний внутренних органов у лиц, подвергшихся воздействию малых доз

ионизирующего излучения, определить морфологический компонент и важнейшие патогенетические звенья соответствующей патологии.

Задачи исследования:

1. Установить особенности заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, органов пищеварения и психоневрологических расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде.

2. Исследовать у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и работников ядерного реактора высокочувствительную к воздействию ионизирующего излучения систему кроветворения.

3. Исследовать у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и работников ядерного реактора высокочувствительную к воздействию ионизирующего излучения систему естественного и адаптивного иммунитета.

4. Изучить у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и работников ядерного реактора патоморфологические изменения в радиорезистентных к облучению сосудах микроциркуляторного русла.

5. Провести анализ влияния радиационных факторов (поглощенной дозы, года участия в ликвидации последствий аварии, характера выполняемых работ, длительности пребывания в 30-километровой зоне Чернобыльской АЭС) у ликвидаторов и суммарных доз у работников ядерного реактора в развитии морфологических изменений сосудов микроциркуляторного русла.

6. Определить у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения, показатели типовых патологических процессов: системной воспалительной реакции, антиоксидантной защиты и функцию плазматических мембран.

7. Установить роль выявленных изменений в развитие клинико-функциональных особенностей заболеваний внутренних органов у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения.

Научная новизна

1. Впервые установлено, что патологическое действие малых доз ионизирующего излучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской

АЭС и работников ядерного реактора состоит в генерализованном, различной степени выраженности повреждении микроциркуляторного русла – плазматическом пропитывании сосудистой стенки, мукоидном набухании периваскулярной соединительной ткани и адаптивных изменений от васкулопатии до продуктивного васкулита с мононуклеарной инфильтрацией сосудистой стенки и склероза. Воспаление сосудов микроциркуляторного русла протекает латентно, в отсутствии внешних изменений кожи, выявляется при гистологическом исследовании и характеризуется развитием типовых патологических процессов: системной воспалительной реакцией (повышением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ)), снижением антиоксидантной защиты и изменением функции плазматических мембран.

2. Высказана и обоснована гипотеза, что генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла приводит к нарушению гемопозз индуцирующего микроокружения регуляции кроветворения с изменением в системе крови; как и в периферической нервной системе, повреждение глиального компонента вегетативного и центрального отделов нервной системы приводит к сопряженному развитию нервно-психических расстройств; аналогичные изменения в сосудах микроциркуляторного русла обуславливают клинико-функциональные особенности соматических заболеваний (рис. 1).



Рис. 1. Гипотетическая концепция патоморфоза соматических заболеваний при воздействии малых доз ионизирующего излучения

Генерализованное повреждение сосудов микроциркуляторного русла доказано результатами исследования биоптатов кожно-мышечного лоскута из различных участков тела (голени, плеча), биопсией миокарда правого желудочка.

3. Впервые клинические и функциональные особенности проявлений заболеваний бронхолегочной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, непсихотических психических расстройств органического регистра, рассеянной неврологической симптоматики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, изменения в кроветворной системе, наиболее существенные при длительном хроническом облучении, объяснены как результат системного нарушения микроциркуляторного русла.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе сделан шаг в преодолении действующей парадигмы связывать действие ионизирующего излучения только с поражением системы крови – системы с активной пролиферативной формой репаративной регенерации. Впервые установлен научный факт, что под влиянием малых доз ионизирующего излучения происходит генерализованное повреждение сосудов микроциркуляторного русла. Эндотелию сосудов микроциркуляторного русла свойственна длительная, преимущественно внутриклеточная репарация со смещением проявления повреждения в отдаленные сроки послерадиационного периода. Построена гипотеза, согласно которой генерализованное повреждение сосудов микроциркуляторного русла определяет особенности клиники заболеваний внутренних органов у лиц, подвергшихся облучению малыми дозами ионизирующего излучения.

Выдвинутая гипотетическая концепция патоморфоза соматических заболеваний при воздействии малых доз ионизирующего излучения при дальнейшем изучении может претендовать на роль теории – кандидата, на новую парадигму, или роль теории, расширяющей рамки существующей парадигмы.

Предложено «малые» дозы облучения, которым подверглись ЛПА на ЧАЭС, относить к промежуточным, или средним, дозам между естественным

радиационным фоном и дозами, приводящими к развитию костномозговой лучевой болезни.

По результатам проведенного исследования предложен объективный морфологический признак воздействия малых доз ионизирующего излучения и план клинико-функционально-морфологического обследования лиц, подвергшихся облучению малыми дозами ионизирующего излучения в зависимости от выраженности симптомов, характеризующих поражение разных систем организма.

Продуктивный васкулит является подтверждением лучевого воздействия при известной дозе облучения или в случае факта облучения, но без известной дозы. В последнем случае у ЛПА на ЧАЭС решающее значение имеют год участия в аварийно-восстановительных работах, характер и место проведения работ, продолжительность нахождения в 30-километровой зоне ЧАЭС.

Обнаружение генерализованного васкулита при исследованной мощности дозы, видах восстановительных работ, может быть использовано в качестве доказательства факта облучения при инцидентах и авариях на атомном производстве.

Установленные факты являются основанием для дальнейшего исследования тканей с медленным темпом репаративной регенерации и изучения резервных возможностей микроциркуляторного русла, разработки лечения в условиях длительного облучения.

Положения, выносимые на защиту

1. При воздействии малых доз ионизирующего излучения выявлены морфологические изменения в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла. Основные из них – пролиферативная васкулопатия и продуктивный васкулит, степень выраженности которого зависела от дозы облучения, года участия в восстановительных работах, вида работ, длительности радиационного воздействия.

Воспалительная природа ремоделирования сосудов проявлялась развитием типовых патологических процессов: повышением в сыворотке крови содержания

продуктов перекисного окисления липидов, снижением антиоксидантной защиты, нарушением функции плазматических мембран.

Изменения сосудов микроциркуляторного русла носят генерализованный характер, так как выявлялись в биоптатах из области голени, плеча, миокарда правого желудочка и обуславливают коморбидность.

2. Особенности заболеваний внутренних органов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС были связаны с генерализованным повреждением сосудов микроциркуляторного русла, что проявлялось:

а) при патологии системы дыхания - регуляторным видом недостаточности внешнего дыхания (гипервентиляционный синдром), снижением статической растяжимости легких, повышением тканевого трения, снижением диффузионной способности легких, периваскулярным фиброзом и большей выраженностью одышки при нормальных средних величинах основных показателей вентиляционной функции легких;

б) сердечно-сосудистой системы - атипичной стенокардией, микроваскулярной формой ишемической болезни сердца, преобладанием парасимпатической регуляции сердца, увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, нарушением его диастолической функции;

в) высокой частотой непсихотических психических расстройств, рассеянной неврологической симптоматикой обусловленной функциональными и морфологическими изменениями нервных проводников миелинового типа;

3. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и работников ядерного реактора установлены:

а) признаки «раздражения» костного мозга, при динамическом наблюдении - отклонения в показателях периферической крови при длительном хроническом облучении с развитием анемии, ретикулоцитоза, нейтропении;

б) лабораторные признаки иммунной недостаточности – снижение содержания субпопуляций лимфоцитов $CD4^+$, $CD16^+$, $CD72^+$ и поглотительной способности нейтрофилов, дисиммуноглобулинемия, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую практику клиники пропедевтической терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, областного государственного автономного учреждения «Поликлиника №10» г. Томска, областного организационно-методического и реабилитационного центра «Чернобыль» областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская областная клиническая больница».

Основные положения диссертации используются в педагогическом процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I–IV Международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения» (Северск-Томск, 2001, 2003, 2005, 2007); 9–17, 19-й Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность» (Томск, 2003–2011, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликована 82 работы, из них 21 – полнотекстовые статьи в журналах, входящих в Перечень ... ВАК РФ, получен патент на изобретение.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 292 страницах, содержит 60 таблиц, 19 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав, выводов и списка литературы, включающего 480 источников, из которых 393 отечественных и 87 – иностранных авторов.

Личный вклад автора. Разработка концепции работы и ее реализация; формирование групп исследования (ЛПА на ЧАЭС, работники ядерного реактора, пациенты группы сравнения и лица контрольной группы), клиническое обследование больных и выполнение стерильных пункций; организация проведения обследования, участие в исследовании функции аппарата внешнего

дыхания, эхокардиографическом исследовании сердца, заборе морфологического материала; анализ результатов обследования и специальных методов исследования; формирование базы данных; статистический анализ материалов исследования; публикация материалов диссертации; написание диссертации выполнены лично автором.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Определение понятия малых доз ионизирующего излучения. Вопросы терминологии

Представление о малых дозах ИИ первоначально развивалось в биофизике и микродозиметрии. Микродозиметрическая теория малых доз ИИ, исходно сформулированная в 1976 г. А.М. Келлером (A.M. Keller), была затем принята в 1979 г. НКРЗ США (NCRP-63), в 1983 г. – Международной комиссией по микродозиметрии (ICRU-36) и развита позже Людвигом Файнендегеном, Йоханом Бузом и Виктором Бондом (L.E. Feinendegen, J. Booz, V.P. Bond). Исследования последних авторов являются основой для официальных документов Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР) в 1986–2000 гг. [150].

В подходах, основанных на микродозиметрических исследованиях, малой считают дозу редкоионизирующего излучения (γ -излучение, рентгеновское), когда критическая мишень (ядро, клетка) получает в среднем не более одного радиационного события. К такому событию относят единичный проход ионизирующей частицы через мишень [210, 389]. При этом верхняя граница малых доз для редкоионизирующего излучения с низкой линейной поглощающей энергией (ЛПЭ), для которого характерен эффект рассеивания энергии, согласно принятой НКДАР и Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) биофизической концепции установлена на уровне 0,2 мГр. Для плотноионизирующего излучения (слаборассеивающиеся высокоэнергетические частицы) соответствующие значения зависят от природы и энергии частиц, могут колебаться в широком диапазоне и в целом составляют десятки мГр [150].

Микродозиметрические исследования привлекаются в качестве теоретической базы для радиобиологических эффектов малых доз [58, 109, 122, 308, 378].

В радиобиологии, включая исследования на человеке, понятие «малые дозы» обычно связывают с величиной дозы, при которой исследуемый эффект начинает проявляться [389]. При этом верхняя граница малых доз определяется по-разному в различных областях радиобиологии. Вопрос, какие дозы считать малыми, зависит от критерия оценки. Так, радиобиологические (биологические) границы малых доз, основанные на отсутствии регистрации цитогенетических нарушений (нестабильных aberrаций) в облученных лимфоцитах человека, лежат в пределах 20–40 мГр (НКДАР) [410, 431]. Хотя aberrации хромосом отмечались и при меньших дозах [32, 290, 291].

Вопрос о терминологии применительно к эффектам малых доз ИИ стал особенно острым после аварии на ЧАЭС. К настоящему времени среди специалистов, занимающихся этими исследованиями, нет единства по вопросу количественной характеристики малых доз ИИ. Так, по мнению И.Я. Василенко, к малым следует относить дозы, в 10–100 раз превышающие фоновое облучение [41]. При изучении действия ИИ на организмы к малым дозам стали относить такие, которые не вызывают заметных нарушений жизнедеятельности. В радиобиологии к малым дозам разные авторы относятся дозы менее 0,5–1 Гр, так как при этом не наблюдается значительных нарушений клинико-гематологических показателей организма, отсутствует клиника лучевой реакции, нет видимых проявлений радиационного воздействия [210, 276]. С этих позиций другие авторы чаще используют дозы менее 500 мГр для млекопитающих и менее 200 мГр для человека [231, 253].

В практике под малыми понимают дозы ИИ, не приводящие к развитию клинически очерченных эффектов (до 0,5–1 Гр) [335].

Проведя обзор ближайших и отдаленных нестохастических гематологических последствий малых доз ИИ, Е.Г. Жилиев и соавт. сделали заключение, что при малых уровнях излучений (в диапазоне 0,05–0,5 Гр) ущерб здоровью по генетическим, тератогенным и канцерогенным эффектам будет социально приемлемым, хотя данную проблему нельзя полностью игнорировать [26, 469].

По эпидемиологическому критерию до 2000-х гг. официальная граница малых доз радиации с низкой ЛПЭ составляла 200 мГр (0,2 Гр) независимо от мощности дозы и имела следующее обоснование: в качестве эталонной зависимости «доза–эффект» использовалась частота смертности от солидных раков в японской когорте [465]. Начиная с 2000-х гг., граница малых доз в документах МКРЗ [437] и других источниках [459] снижена до 100 мГр (0,1 Гр), в результате чаще приводятся значения малой дозы в границах до 0,1–0,2 Гр (0,1–0,2 Зв) [151, 434]. С.П. Ярмоненко, приняв за основу критерий состояния здоровья человека, обращает внимание на то, что к малым дозам целесообразно относить дозы 0,1 Зв и менее, а низкой считать мощность дозы 0,1 Зв/год и менее [388].

Планируемое повышенное облучение у лиц, работавших в 30-километровой зоне ЧАЭС за период работ в аварийной зоне, по согласованию министерства здравоохранения СССР с министерством обороны СССР, ограничивалось 250 мЗв. В последующем доза была снижена до 50–150 мЗв в зависимости от вида работ, а с 1988 г. – для всех ЛПА, кроме специального согласования, она не должна была превышать 50 мЗв [74, 142, 227].

Таким образом, «малые дозы» (уровень облучения), которым подверглись большинство ЛПА на ЧАЭС, участвующих в восстановительных работах начиная со второго периода (конец мая 1986 г.), с позиций представленного обзора претерпели изменения и в свете последних регламентирующих документов МКРЗ и НКДАР больше соответствуют критерию «средние или промежуточные дозы». Об этом имеются пояснения авторов, рассматривающих данную проблему [150, 152, 389, 466], и такое разделение доз используется, например, в работе Д.З. Шибковой [367].

Тем не менее, мы сохранили в работе термин «малые дозы», который изначально употребляется большинством исследователей, занимающихся изучением эффектов ИИ у ЛПА на ЧАЭС в постчернобыльский период, понимая под этим дополнительные дозы ИИ к радиационному фону, эффективной дозе, которым подверглись ЛПА на ЧАЭС.

Все последствия действия ионизирующего излучения на человека принято разделять на детерминированные и стохастические [289]. Изучение последствий атомной бомбардировки г. Хиросима и г. Нагасаки, крупномасштабных радиационных аварий, таких как санкционированный сброс в бассейне р. Теча (в период 1949–1952 гг.), жидких радиоактивных отходов производства атомного комбината «Маяк», термохимический взрыв (разрушение) емкости, содержащей высокоактивные жидкие радиоактивные отходы того же комбината в 1957 г., авария на четвертом энергоблоке Чернобыльской АЭС 26 апреля 1986 г., ядерные испытания на Семипалатинском полигоне, позволило сформировать основные представления о детерминированных эффектах радиационного воздействия и сформулировать главные постулаты радиационной медицины в отношении средних и высоких уровней облучения [155]. Детерминированные – это клинически значимые эффекты, которые проявляются в виде явной патологии, например острой или хронической лучевой болезни, лучевых ожогов (так называемые местные лучевые поражения), катаракты хрусталика глаз, клинически регистрируемых нарушений гемопоэза, временной или постоянной стерильности и т.д. Главной отличительной особенностью детерминированных эффектов является их пороговый характер. Степень тяжести таких эффектов напрямую зависит от поглощенной дозы облучения: чем больше доза, тем тяжелее поражения. Детерминированные эффекты возникают в основном за счет гибели большей части клеток в поврежденных органах или тканях [75, 76]. Основанная на этом пороговая модель действия радиации предполагает, что излучение в малых дозах ниже определенного предела является безвредным для организма.

Для стохастических эффектов, к которым относят злокачественные новообразования и генетические дефекты у потомков облученных лиц, в отличие от детерминированных, не существует дозового порога. Это означает, что реализация стохастических эффектов теоретически возможна при сколь угодно малой дозе облучения (беспороговая модель), при этом вероятность их возникновения тем меньше, чем ниже доза [27, 386].

Для оценки лучевой нагрузки у ЛПА на ЧАЭС регистрировалась поглощенная доза γ -излучения (в рентгенах или Гр – в системе СИ). При переходе от поглощенной дозы к эквивалентной (учитывающей вид излучения) используют коэффициент качества для γ -излучения, равный 1, поэтому эквивалентная доза (измеряемая в Зв) соответствует поглощенной.

Оценка эффективной дозы (сумма вкладов внешнего и внутреннего облучения) для большинства ЛПА включает только дозу за счет внешнего облучения [74].

При облучении организма различают острое и пролонгированное (протрагированное), однократное и многократное (фракционированное) облучение. Под острым понимают кратковременное облучение при высокой мощности дозы, под пролонгированным – облучение при низкой мощности дозы. Кроме того, известно хроническое облучение, которое можно рассматривать как разновидность фракционированного, но проводящегося очень длительно и в малых дозах [389].

Острая лучевая болезнь – это «группа клинических синдромов, развивающихся после кратковременного (от секунд до 3 суток) воздействия проникающего излучения в дозах, превышающих среднюю на тело в 1 Гр» [76]. Хроническая лучевая болезнь развивается в результате длительного непрерывного или фракционированного облучения организма в дозах 0,1–0,5 сГр/сут при суммарной дозе, превышающей 0,7–1 Гр.

Отдаленные последствия облучения – проявляющиеся через длительное время (несколько месяцев или лет) после одноразового или в результате хронического облучения. Принято различать два типа отдаленных последствий – соматические, развивающиеся у облученных индивидуумов, и генетические – наследственные заболевания, развивающиеся в потомстве облученных родителей [203].

1.2. Эволюция нормирования допустимых доз облучения для человека

По мере расширения научных знаний о биологических эффектах и механизмах действия ИИ прослеживается отчетливая тенденция снижения

допустимой дозы как для работников атомного производства, так и для населения (табл. 1) [161].

Известным фактом к настоящему времени является то, что нормирование радиационного воздействия прошло путь от «кожной эритемной дозы», принятой первоначально в узком кругу рентгенологов и радиологов в начале XX в. и вызывающей через 8 суток местный ожог кожи (доза 5–7 Гр), до эффективной дозы для населения 1 мЗв (0,001 Гр) в год в конце XX в. (НРБ-99, Россия).

Таблица 1

Этапы нормирования дозового предела

Год	Дозовый предел		Страна, организация, нормативный документ
	для работников атомного производства	для населения	
1	2	3	4
1902	10 Р/сут	–	Великобритания (предложено)
1925	100–200 мР/сут	–	Радиологи ряда стран (предложено)
1925	1 Р/нед или 10 кР/с	–	СССР. Постановление Наркомата труда
1934	200 мР/сут или 1200 мР/нед	–	Рекомендация Международной комиссии по защите от рентге- новского излучения и радия
1936	100 мР/сут или 600 мР/нед	–	Рекомендация Международной комиссии по защите от рентге- новского излучения и радия

1	2	3	4
1943	10 мР/сут	–	США. Национальный консультативный комитет по защите от рентгеновского излучения и радия
1948	300 мР/нед (50 мР/сут)	–	Рекомендации МКРЗ
1955	0,3 бэр/нед	–	Рекомендация Международной комиссии по защите от рентгеновского излучения и радия
1956	0,05 Р/ день	–	СССР. Временные предельно допустимые уровни ионизирующих излучений
1959	100 мбэр/нед (5 бэр/год)	Удвоенная доза ЕРФ	Рекомендации МКРЗ, Мюнхен 1959 г.
1969	5–15–30 бэр/год по группам критических органов	Контроль радиоактивности среды, не превышение пределов для профессионалов	СССР. НРБ-69
1976	« – »	« – »	СССР. НРБ-76
1987	« – »	« – »	СССР. НРБ-76/87
1995	20 мЗв/год с 01.01.2000 г.	1 мЗв/год с 01.01.2000 г.	Россия, Федеральный закон «О радиационной безопасности населения»
1996	« – »	« – »	Россия, НРБ-96
1999	« – »	« – »	Россия, НРБ-99

Такая стремительная эволюция допустимых уровней облучения для человека даже за непродолжительный период – от предложенной в 1990 г.

допустимой эффективной дозы облучения в 350 мЗв за период жизни в 70 лет до 1 мЗв в год (70 мЗв за 70 лет, по НРБ-99) и линейной беспороговой концепции свидетельствует о том, что воздействие дополнительных доз ИИ нельзя считать малозначительным для здоровья человека.

На данном этапе развития радиационной медицины все эффекты малых доз ИИ исследователи чаще рассматривают с позиций стохастических эффектов, которые могут реализовываться в виде онкологических заболеваний либо генетических нарушений. Однако, как показывают данные литературы, это не все эффекты, которые можно наблюдать у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ [5, 307, 341, 365].

1.3. Основные биологические эффекты малых доз ионизирующего излучения и механизмы их влияния на человека

К настоящему времени исследователями в области радиационной биологии накоплен огромный эмпирический материал, радиобиологическими проблемами занимаются специалисты разных профилей, поэтому систематизация полученных результатов проводится на основании присущей каждой области исследования методологии.

Вопрос о биологических эффектах малых доз ИИ остается предметом многочисленных дискуссий и полярных мнений по поводу их опасности для человека.

Существует несколько основных гипотез последствий воздействия малых доз радиации на организм [27, 35, 173, 257, 276]:

- эффект облучения прямо пропорционален величине дозы (линейная беспороговая концепция);
- малые дозы обладают относительно более сильной повреждающей способностью, чем большие;
- малые дозы обладают относительно более слабой повреждающей способностью, чем большие;
- малые дозы (близкие к уровню естественного радиационного фона) оказывают положительный биологический эффект – явление гормезиса.

Не вдаваясь в подробный анализ этих гипотез, отметим лишь, что наименее обоснованным и потому вызывающим наибольшую критику считается второе из указанных выше положений [106, 386].

В радиобиологии к настоящему времени описан целый ряд эффектов, характерных для воздействия радиации в малых дозах и названных «немишенными», так как они могут не являться прямым результатом начальных повреждений ДНК, вызванных облучением. К этим эффектам, например, можно отнести: радиоадаптивный ответ, гормезис, нестабильность генома, эффект свидетеля (bystander effect), экспрессию генов, приводящую к индукции целого ряда синтезов (белков, факторов транскрипции и т.д.), активацию ферментов [404].

Наиболее известные эффекты малых доз ИИ, такие как гормезис, выявляются при облучении в дозах, составляющих доли природного радиационного фона [159], а индукция адаптивного ответа, установленного на клетках млекопитающих экспериментальным путем, в пределах 0,01–0,05 Зв [215].

После Чернобыльской аварии в литературе и в практической деятельности доминирует мнение, что классическая радиобиология высоких доз ИИ способна описать эффекты действия на человека облучения в малых дозах. Поэтому на начальном этапе изучения данной проблемы наблюдаемые отклонения в состоянии здоровья у ЛПА на ЧАЭС, выполнявших восстановительные работы в условиях повышенного радиационного фона, чаще связывали с напряженными условиями труда, психоэмоциональным стрессом [201]. В то же время ряд исследователей указывают на недостаточность данных оценки истинных медицинских последствий аварии на ЧАЭС, уменьшение значения радиационного фактора [5, 118, 214].

Сложность оценки повреждающего действия малых доз ИИ на ткани человека связана с рядом причин. Ответные реакции организма на лучевое воздействие зависят от величины и мощности поглощенной дозы, энергии и качества излучения [182, 230, 387]. Кроме того, необходимо учитывать отсутствие специфичности действия ИИ. Кроме физической, качественной

характеристики излучений, необходим выбор критических структур организма, в полной мере характеризующих степень повреждения, а также доступных количественных морфологических методов определения выраженности патологического процесса [53, 229].

Целесообразно рассматривать эффекты малых доз исходя из сложившихся в клинической радиобиологии основных методологических приемов в оценке ожидаемых радиационных последствий [157, 203, 223, 386].

Уже с 20-х гг. прошлого столетия начали формироваться основные принципы биологического действия ИИ. Фундаментальный вклад в количественную радиобиологию внес первый принцип попаданий, который исходит из физических свойств ИИ. В основе второго принципа – принципа мишеней заложено также не требующее доказательств утверждение о гетерогенности биологических структур и многообразии их функций и, следовательно, их различной радиочувствительности. Третий принцип – это принцип усиления повреждений структур мишеней, т.е. динамики лучевых нарушений, нарастания их во времени после облучения. Четвертым принципом энергодинамики ИИ можно назвать принцип системного ответа клетки и организма на облучение – ответа, включающего механизмы защиты и репарации повреждений ДНК и биологических мембран. Изложенные идеи позволили сформулировать единую концепцию четырех принципов в радиобиологии [157, 158].

Излучение – это вид передачи энергии. Когда излучение обладает достаточной энергией, чтобы удалить орбитальный электрон атома, образуется ионизированный атом. Радиация, способная это сделать, называется ионизирующей радиацией. Первичный эффект радиации заключается в индукции свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК). Все молекулы в каждой клетке тела представляют собой потенциальные мишени, но конечный эффект радиации будет преимущественно зависеть от того, является ли поврежденная молекула критической для жизни. АФК образуются в результате аэробного дыхания (метаболические АФК) в гораздо большем количестве, чем от

естественного радиационного фона. В процессе эволюции природа создала мощный контроль и механизмы восстановления, которые способствуют минимизации рисков, связанных с генерацией свободных радикалов и АФК. При малых дозах радиации вероятность риска пропорциональна дозе. Это принцип Международной программы по медицинским последствиям Чернобыльской аварии IPHECA (International Programme on the Health Effects of the Chernobyl Accident), являющийся в настоящее время основой политики радиозащиты, который будет поддерживаться до тех пор, пока не появятся научные факты, позволяющие изменить существующее положение [470].

Накопленный в радиобиологии и радиационной медицине опыт позволяет анализировать лучевые эффекты, исходя из различной радиопоражаемости тканей [85, 203, 387, 443].

В 1903 г. французские исследователи И. Бергонье и Л. Трибондо в ходе экспериментов впервые обнаружили разную чувствительность к излучению отдельных видов клеток. На основании проведенных исследований были сформулированы положения, вошедшие в историю под названием закона, или правила, Бергонье и Трибондо. Суть этих положений состоит в том, что клетки тем более радиочувствительны, чем больше у них способность к размножению и чем менее определено выражены их морфология и функция, т.е. чем менее они дифференцированы [230, 386].

По радиочувствительности с учетом пролиферативной потенции и степени дифференцировки различают пять классов клеток млекопитающих [162, 203].

Класс 1 – вегетативные интермитотические клетки. Это быстро делящиеся, короткоживущие радиочувствительные клетки, дочерние клетки которых или дифференцируются или образуют клетки, подобные родительским. В этот класс входят наиболее радиочувствительные клетки: гемоцитобласты, лимфобласты, эритробласты, миелобласты, клетки крипт кишечника, сперматогонии типа А, эпидермальные клетки, клетки слизистой оболочки желудка и голокриновых желез и лимфоциты. Лимфоциты принадлежат к этому классу не потому, что они

быстро пролиферируют, а благодаря их высокой радиочувствительности, лежащей в основе интерфазной гибели при низких дозах радиации.

Класс 2 – дифференцирующиеся интермитотические клетки. Эти клетки менее радиочувствительны по сравнению с клетками первого класса. Они обладают весьма быстрой скоростью пролиферации. Образующиеся дочерние клетки дифференцируются и становятся более радиорезистентными. К этому классу относятся клетки промежуточных стадий миелопоэза и эритропоэза, сперматогонии типа В.

Класс 3 – мультипотентные соединительнотканые клетки. Эти клетки делятся нерегулярно в ответ на повреждение и раздражение. К ним относятся эндотелий, фибробласты и мезенхимальные клетки, например мезотелий.

Класс 4 – покоящиеся постмитотические клетки. Эти клетки относительно радиорезистентные и в норме не делятся. Данный класс представлен эпителиальными клетками слюнных желез, печени, почек, поджелудочной железы и легких, паренхиматозными клетками потовых и эндокринных желез, интерстициальными клетками семенников и яичников, септальными клетками в легких и ретикулярными клетками кроветворной ткани.

Класс 5 – фиксированные постмитотические клетки. Эти клетки не делятся, они высокорезистентные. К ним относятся зрелые нервные и мышечные клетки, сперматозоиды и эритроциты.

В клинической радиобиологии клеточные популяции во взрослом организме также разделяют на несколько групп, выделив в первую очередь системы клеточного обновления – быстро и медленно обновляющиеся и системы, обновление которых в этот период жизни не происходит [387]. К системам быстрого клеточного обновления относят костный мозг, эпителий кишечника, сперматогенный эпителий и др. Медленно обновляются эндотелий сосудов и фибробласты; практически не обновляются в обычных условиях популяции паренхиматозных клеток печени, почек, легких, хотя пролиферация этих клеток может быть стимулирована дополнительными воздействиями. Промежуточное положение между быстро и медленно обновляющимися системами занимает

кожный эпителий. В настоящее время не известны методы стимуляции пролиферации *in vivo* нервной и мышечной ткани, и они должны рассматриваться как системы, не способные во взрослом организме к клеточному обновлению.

Системы быстрого клеточного обновления (например, кроветворения) наиболее изучены, они обычно построены по так называемому иерархическому типу – иерархии клеток от стволовых до функциональных элементов, их реакцию на облучение А. Michalowsky (1981) предложил называть реакцией Н-систем (или иерархических клеточных популяций, *hierarchical cell population*) [449]. Менее изучены системы медленного клеточного обновления (например, эндотелий сосудов), которые было предложено называть F-системами (последовательность функционально приспособленных клеток, *flexible cell lineage*) и которые состоят из однородной популяции функционально компетентных клеток, пребывающих преимущественно в G₀-фазе клеточного цикла. Хотя по своей радиочувствительности Н- и F-системы отличаются мало, картина лучевого поражения и последующей репарации у них значительно различается [387].

В здоровых тканях существует точно сбалансированный гомеостатический механизм, в соответствии с которым значительное уменьшение числа клеток ниже нормального уровня компенсируется повышением скорости их образования. Это может осуществляться различными путями, например, сокращением продолжительности клеточного цикла (в тонкой кишке и коже) или за счет дополнительного деления клеток (в костном мозге или в тонкой кишке) [145, 230].

Скорость, с которой в разных тканях проявляются эффекты облучения, зависит от темпа обновления составляющих их клеток, динамики роста, дифференцировки, старения и потери этих клеток в популяциях. Данные показатели сильно отличаются в различных тканях. Быстро пролиферирующие ткани, как правило, имеют отдельный пул стволовых клеток. Из него клетки поступают в пул пролиферирующих клеток, а затем в пулы дифференцирующихся и функционирующих постмитотических клеток.

Время проявления радиационного повреждения зависит от продолжительности жизни зрелых сравнительно радиоустойчивых клеток и поэтому мало зависит от дозы. При длительных или фракционированных воздействиях пролиферация может компенсировать гибель клеток и уменьшить эффективность облучения.

Лучевые повреждения в клетках не проявляются до тех пор, пока последние не начинают делиться. С этой точки зрения можно объяснить повышение радиочувствительности тканей с увеличением количества фракций, т.е. первоначальные дозы могут стимулировать клетки к делению и, соответственно, повышать ее радиочувствительность к последующему облучению [313].

В медленно обновляющихся паренхиматозных клетках печени, почек, нервной ткани, в эндотелии сосудов регенеративная или компенсаторная пролиферация выражена значительно меньше, чем в быстро обновляющихся тканях.

Анализ проблемы патогенеза поздних лучевых поражений клеточных популяций во взрослом организме свидетельствует о том, что субстратом преимущественно являются F-системы [144, 450].

В последнее время в радиационной медицине и радиобиологии повысилось внимание исследователей к нарушениям, возникающим в медленно обновляющихся, стабильных (в цитокинетическом отношении) высокодифференцированных тканях, не ответственных за непосредственный исход лучевого поражения [37, 123, 190].

Исследование радиочувствительности клеток сосудов показало, что клетки интимы чувствительнее клеток средней и наружной оболочек, и ключевым моментом в патогенезе сосудистых нарушений является прямое радиационное повреждение эндотелиоцитов [141, 203, 407, 408, 458, 462, 475]. Относительно эндотелия сосудов справедливо было бы говорить не о высокой толерантности этих тканей к лучевому повреждению, а о своеобразии его проявления. Она может длительно сохраняться в «скрытом» (латентном) состоянии, медленно и неполно его репарировать почти исключительно на внутриклеточном уровне, без

восполнения клеточной убыли, поздно его проявлять в явной форме, усиливаться при неблагоприятных условиях и функциональных нагрузках [53].

По данным литературы, выделяют две основные формы ответа центральной нервной системы (ЦНС) на радиационное воздействие:

1) функциональный, или рефлекторный, ответ в виде неспецифической ориентировочной реакции при восприятии облучения как раздражителя. Диапазон доз при этом достаточно широк: от крайне низких (сотые и тысячные доли Гр) до уровней, трансформирующих указанную физиологическую реакцию в повреждения;

2) прямое повреждение нервной системы при воздействии высоких доз. Следует особо подчеркнуть, что при способности к физиологической реакции на воздействие малых доз нервная система в целом традиционно считается весьма радиорезистентной [77].

Анализируя механизмы поражения мозговой паренхимы, исследователи исходят из радиочувствительности трех основных категорий клеток: нейронов, клеток нейроглии и эндотелия сосудов [107, 246]. Нейроны не способны к делению и, следовательно, отличаются высокой радиорезистентностью. Нейроглия представлена в ЦНС олигодендроцитами, астроцитами, микроглией, а в периферической нервной системе – шванновскими клетками. Клетки нейроглии являются, вероятно, основной мишенью в мозговой паренхиме при воздействии ИИ, так как по сравнению с нейронами они не только обладают большей радиочувствительностью, но и популяция их более чем в 10 раз превышает популяцию нейронов [77]. Поэтому, если учесть непосредственную связь уровня радиационного повреждения с критическим числом сохранившихся клеток-мишеней, то олигодендроциты и шванновские клетки, составляющие миелиновую оболочку, заслуживают особого внимания. Астроциты и микроглия при этом менее значимы, так как после повреждения они могут пролиферировать.

Значительную сложность представляет проблема оценки эффектов длительного воздействия ИИ в диапазоне малых доз. Сегодня стало очевидно, что

реакции тканей на облучение не предопределяются только мощностью и дозой облучения. Они могут быть модифицированы различными биологическими факторами (антиоксидантами, простаглан-динами, белками теплового шока, факторами роста), а также являются генетически детерминированными. Соотношение процессов повреждения и адаптации в динамике хронического облучения в конечном счете определяет интегральный ответ ткани на радиационное воздействие [3].

Эффекты, вызванные инкорпорированными β - и γ -излучающими радионуклидами, обычно сопоставимы по типу и степени с теми, которые вызываются внешним облучением с низкой мощностью дозы при сравнимых средних тканевых дозах, α -излучающие радионуклиды обладают значительно большей биологической эффективностью [203]. Повреждения при инкорпорации радионуклидов зависят от особенностей распределения их в организме, энергии и вида излучения, распределения поглощенной энергии во времени [42, 75].

Решение проблемы отдаленных последствий действия радиации в малых дозах в значительной степени сводится к пониманию механизмов этих эффектов.

Ведущая роль свободных радикалов в повреждении макромолекул и гибели клеток в остром периоде после радиационного воздействия считается доказанной [157]. Результаты многочисленных экспериментальных исследований, посвященных выявлению биологических эффектов радиации в связи с аварией на ЧАЭС, где в основном изучались продукты окислительной деструкции липидов, во многом противоречивы [97]. Гетерогенность показателей при неизменных условиях эксперимента рассматривается как проявление ответа сложной биологической системы на действие химических и физических факторов в малых дозах [371, 405]. Установлено также, что в процессе свободнорадикального окисления (СРО) свободные радикалы чрезвычайно активны, но обладают коротким временем полужизни и очень низкой концентрацией в устойчивом состоянии [47]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что основной вклад в обеспечение радиорезистентности организма при низких дозах острого

облучения вносят состояние мембранных структур и исходное состояние антиоксидантного статуса клеток [371].

Наиболее изученным повреждающим эффектом свободных радикалов сегодня является ПОЛ, обусловленное инициацией цепи липидной пероксидации ненасыщенных жирных кислот, фосфо- и сфинголипидов. Данный процесс сопровождается внутримолекулярными перестройками с образованием кетоновых диен (КД), ряда карбонильных продуктов ПОЛ, среди которых ведущими являются малоновый диальдегид (МДА) и гидроксиналенали [47].

Антиоксидантная система инактивирует свободные радикалы независимо от того, являются ли они продуктами естественного метаболизма, обусловлены ли радиацией или воздействием других повреждающих агентов. Измерение основных компонентов антиоксидантной системы сыворотки крови (супероксиддисмутаза, каталаза) позволяет следить за ее состоянием и регистрировать уровень окислительного дисбаланса [151].

На примере клеток бактерий и млекопитающих предполагается, что инициацией эффектов малых доз ИИ может быть неспецифическая реакция в виде повреждения плазматических мембран [377, 405]. В последующем ведущую роль в постлучевых ответах при воздействии малых доз ИИ могут играть неспецифические компенсаторно-приспособительные реакции самого организма [34].

Повышение концентрации токсичных продуктов ПОЛ способствует нарушению микровязкости липидного бислоя и белок-липидных взаимодействий в мембранах клеток [388, 463, 480].

При воздействии ИИ 5'НТ используется как маркерный фермент состояния плазматических мембран [190, 383, 480].

Представляют интерес экспериментальные исследования, в которых в диапазоне малых доз ИИ (0,25–0,5 Гр) выявлены ультраструктурные элементы цитопатологии в эндотелии кровеносных сосудов, гладкой мускулатуре сосудистой стенки, эпителии почечных канальцев крыс – «немишенные» эффекты, не являющиеся прямым результатом начальных повреждений ДНК, вызванных

облучением. На этом основана предложенная альтернативная эпигеномная теория соматических повреждающих эффектов малых доз ИИ в тканях с медленным клеточным обновлением [37].

В исследованиях обнаружена обратная коррелятивная связь уровня высокой первичной суммарной заболеваемости среди ЛПА на ЧАЭС с содержанием в их крови незрелых лимфоидных элементов, что обусловлено, по мнению авторов, нарушением репаративной регенерации, механизмов участия лимфоцитов в обеспечении трофической функции соматических тканей [118].

1.4. Анализ лучевой нагрузки у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Авария на Чернобыльской АЭС в 1986 г. явилась одной из самых крупных экологических катастроф в мире за последние десятилетия [108]. Огромное количество радионуклидов – в 1000 раз больше, чем при взрыве атомной бомбы в Хиросиме, было выброшено в атмосферу [360]. Взрыв и механический выброс диспергированных топливных масс, радиоактивных паров и газов из разрушенной активной зоны четвертого энергоблока станции привел к возникновению уникального по своим свойствам чернобыльского аэрозоля, в основном состоящего из частиц выгоревшего ядерного топлива. В состав этих частиц входили более 30 химических элементов – компонентов топлива АЭС [171, 359]. При этом различные радионуклиды имели неодинаковую продолжительность периода полураспада, разнообразные виды излучений и другие характеристики. Основными дозообразующими радионуклидами были ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{95}Zr , ^{103}Ru , ^{106}Ru , ^{132}Te , ^{131}I , ^{139}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{140}Ba , ^{144}Ce , ^{154}Eu , ^{239}Np , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Pu , ^{242}Pu , ^{241}Am , ^{242}Cm , ^{244}Cm [439]. Частицы отработанного радиоактивного топлива за счет своей высокой температуры соединялись с атмосферной и строительной пылью, осели в почве и внутри помещений.

В соответствии с классификацией лиц, подвергшихся аварийному радиационному воздействию, облучению подверглись гражданский персонал и военнослужащие, принимавшие участие в противоаварийных мероприятиях и

ликвидации последствий аварии на промышленной площадке атомной электростанции и на загрязненных территориях [155]. Из их общего числа (примерно 600 тыс. человек, получивших официальный статус ликвидаторов) были выделены 226 тыс. человек в возрасте от 25 до 65 лет, которые принимали участие в работах в 30-километровой зоне ЧАЭС в 1986–1987 гг., так как именно в этот период были получены наибольшие дозы [186]. Начиная с июня-июля 1986 г., контроль за индивидуальными дозами гражданских ликвидаторов проводился с помощью термолюминесцентных дозиметров (ТЛД), а для военнослужащих – пленочных или ТЛД, которые выдавались одному из членов группы, или расчетным путем (измеренные уровни γ -излучения в местах проведения работ умножались на длительность работы) [155]. Средняя доза облучения по когорте ликвидаторов связана с продолжительностью пребывания в аварийной зоне. Чем раньше был осуществлен въезд в 30-километровую зону ЧАЭС, тем более ликвидаторы подвергались облучению (доза более 50 мЗв) [155] (табл. 2).

Таблица 2

Распределение участников ЛПА (%) по диапазонам индивидуальных доз

Доза, мЗв	Год участия в ликвидации последствий аварии	
	1986	1987
Менее 50	10	18
50–250	85	80
250–500	5	1,5
Средняя доза за период работы	165	130

В соответствии с действующими на тот период нормами радиационной безопасности (НРБ-76), новыми наработками, накопленным опытом ликвидации последствий радиационных аварий, а также первыми результатами медицинского наблюдения и обследований был обоснован дозовый предел облучения для военнослужащих, равный 25 бэр (250 мЗв), который введен приказом министра

обороны СССР от 21 мая 1986 г. № 110 [227]. С изданием этого документа санитарный надзор за обеспечением радиационной безопасности при выполнении работ в районе ЧАЭС приобрел правовую основу. В последующем дозовый предел снижался: в 1987 г. до 10 бэр (100 мЗв), в 1988 г. – до 5 бэр (50 мЗв) [142].

Дозовая нагрузка у ЛПА строго регламентировалась и не должна была превышать 25 сГр. При этом речь шла прежде всего о внешнем облучении, обусловленном наличием γ -излучающих компонентов [319].

Исследования, проведенные в Научном центре при Оперативной группе Министерства обороны СССР по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, показали, что вклад в облучение организма, обусловленный радионуклидами, поступившими ингаляционно, составляет единицы процентов, и суммарная доза в процессе выполнения работ на радиоактивно загрязненной территории формируется в основном за счет внешнего облучения. Профилактика попадания в организм радионуклидов с пищей и питьевой водой достигалась путем обеспечения привозным экологически чистым продовольствием, запрета использовать продукты питания местных заготовок и строгого контроля качества продовольствия, поступающего через торговые организации [227].

Вместе с тем, ряд авторов свидетельствуют о том, что ликвидаторы получили дополнительные дозы внешнего и внутреннего облучения сверх установленных норм [193]. Командировочное время у большинства ликвидаторов пришлось на второй этап чернобыльской катастрофы – период ликвидации последствий аварии, который начался во второй половине мая 1986 г. В этот период главную роль в загрязнении приземной атмосферы играло вторичное пылеобразование, обусловленное естественными процессами ветрового подъема и деятельностью людей на загрязненных территориях (механическое воздействие на почву загрязненной территории, передвижение автотранспорта, земляные работы, дезактивация оборудования и т.п.) [69, 234]. В связи с чем одним из дополнительных путей облучения ЛПА на ЧАЭС явилось ингаляционное поступление радионуклидов. Данный факт подтвержден обнаружением фрагментов чернобыльской пыли (или «горячих частиц») в

легочной ткани лиц, погибших в течение первого года после участия в ликвидации аварии на ЧАЭС [54, 184, 365].

Радиоактивные «горячие частицы» в виде аэрозолей и пыли попадали в воздухоносные пути и легкие людей, участвовавших в восстановительных работах на ЧАЭС [68, 89]. В силу малых размеров фрагментов чернобыльской пыли они плохо задерживались фильтрами и переносились ветром на значительное расстояние, осаждались в трахее и бронхах, легочной ткани, а также в желудочно-кишечном тракте ЛПА [233].

В последующем взаимодействие радионуклидов с тканями легких обусловлено двумя факторами: дисперсностью частиц, определяющей их осаждение в различных отделах органов дыхания, и транспортабельностью вдыхаемых соединений радионуклидов, определяющей скорость прохождения радионуклидов через барьер «воздух – легочный интерстиций – внутренняя среда организма (кровь)». Фильтрующая способность легких такова, что практически в любых условиях средний аэродинамический диаметр частиц, которые задерживаются в легких человека, не превышает 1–2 мкм. Время, в течение которого такие частицы могут удерживаться в легких, зависит от их химических свойств. Для частиц, состоящих из веществ, относящихся к классу нетранспортабельных в легких (класс Г – «годовиков»), среднее время задержки в альвеолярной части легких достигает двух лет. Именно факту длительной персистенции частиц чернобыльской пыли в легочных структурах у ЛПА отводится ведущая патогенетическая роль в возникновении заболеваний органов дыхания в отдаленные сроки [324, 366].

Позже было уточнено, что в респираторные отделы легких проникают лишь частицы размером от 0,2 до 1,0 мкм [438, 457]. Более крупные частицы оседают на поверхности слизистой оболочки воздухоносных путей, выводятся при помощи мукоцилиарного клиренса и, как правило, заглатываются, попадая в желудочно-кишечный тракт. Перемещаясь с пищей или слюной, эти частицы способны облучать стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, всасываются в кровь.

С инкорпорированием радионуклидов некоторые исследователи связывают повышенную заболеваемость органов пищеварения у ЛПА на ЧАЭС [95, 132].

Первоначально относительно β -излучения после аварии на промплощадке ЧАЭС было сделано лишь предположение о том, что оно в 10–20 раз больше поглощенных доз γ -излучения [23]. По уточненным после 1986 г. данным, считается, что при аварии на ЧАЭС из 7,2 Мки накопившегося ^{137}Cs выброшено в атмосферу около 2 Мки, свыше 0,5 Мки ^{134}Cs и 0,22 Мки ^{90}Sr . Диспергированные на поверхности земли в виде выпадений основные дозообразующие радионуклиды находились в количественном отношении $\text{Cs} : \text{Sr} = 9 : 1$ [147]. ^{137}Cs является одним из наиболее долгоживущих продуктов деления урана и представляет собой смешанный β - и γ -излучатель. ^{90}Sr , при распаде которого образуется ^{90}Y , является чистым β -излучателем [99].

Для персонала АЭС основной дозовый предел облучения всего тела был установлен равным 5 бэр/год, кожи – 30 бэр/год [229], т.е. они различаются в 6 раз. Отсюда следует, что при отношении мощностей доз β - и γ -излучений (β/γ) более 6, облучение кожи является фактором, ограничивающим пребывание персонала на загрязненной территории [23].

Характер выполняемых работ ЛПА позволяет говорить, что часть из участвовавших в восстановительных работах подверглись сочетанному воздействию мягкого, слабо проникающего β -излучения, жесткого γ -излучения в малой дозе и внутреннего облучения [23, 63, 171, 193].

Необходимо отметить, что неопределенности оценки индивидуальных доз у ЛПА на ЧАЭС, полученных различными способами, составляли: 50% для инструментального метода; до 300% – в случаях групповой инструментальной дозиметрии и до 500% – для расчетного метода [155].

Проведенная верификация дозиметрических данных 1986 г. свидетельствует о том, что около 7% ЛПА получили более 25 сГр вместо предполагаемого 1% [340].

1.5. Заболеваемость внутренних органов у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения, в отдаленном периоде

Анализ большого количества литературных источников, посвященных оценке состояния здоровья лиц, подвергшихся облучению в малых (до 50 сГр) дозах, прежде всего ЛПА на ЧАЭС, показал, что часто имеются диаметрально противоположные точки зрения разных авторов на данную проблему [167].

К настоящему времени накоплен достаточно большой материал, характеризующий состояние здоровья ЛПА на ЧАЭС. Наиболее убедительными представляются данные, опубликованные специалистами Национального радиационного регистра Министерства здравоохранения РФ (головная организация - Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск), включающего сведения о большинстве лиц подвергшихся облучению [10, 265]. Анализ показателей здоровья ликвидаторов – чрезвычайно сложная проблема. Наблюдаемый контингент до аварии не подвергался соответствующему медицинскому обследованию, не могли не отразиться на формировании показателей здоровья и изменении социальной ситуации в целом по РФ [69]. Выявленные закономерности в формировании отдельных показателей рассматриваются как статистические и полученные результаты могут служить основой для изучения более глубоких причинно-следственных зависимостей.

По результатам исследования установлено, что, начиная с 1990-х гг., отмечается увеличение первичной заболеваемости ЛПА по сравнению с аналогичными показателями в когорте мужского населения России по заболеваниям эндокринной, костно-мышечной и нервной систем, органов кровообращения, дыхания и пищеварения [174, 361].

1.5.1. Изменения системы крови

Оценивая динамику заболеваемости системы крови, специалисты отметили, что она в некоторые годы превышала заболеваемость по России в 3,6 раза [185]. О росте заболеваемости ЛПА болезнями крови свидетельствуют результаты

наблюдения ликвидаторов на Украине [126], а также данные Национального регистра Украины [454].

Кроветворная система является одной из самых радиочувствительных в организме [90], она доступна для изучения эффектов облучения, поэтому может являться индикатором тяжести поражения организма ИИ при лучевой болезни [57, 75].

Сразу после выхода из зоны аварии у ликвидаторов имелись умеренные проходящие сдвиги гематологических показателей: транзиторная цитопения, уменьшение количества больших гранулодержающих лимфоцитов – морфологического гомолога естественных киллеров, изменение ферментативной активности и ультраструктуры лейкоцитов [103].

Через 5–7 лет после аварии значительных отклонений в показателях крови и костного мозга от нормы не выявлено, в некоторых случаях были выявлены умеренные признаки раздражения костномозгового кроветворения [131], изменения объема эритроцитов [189] и появление их аномальных форм (стомато-, сферо-, шизоцитов) [138], снижение активности ряда ферментов в лимфоцитах и нейтрофилах [341].

Анализ взаимосвязи показателей периферической крови и дозы внешнего облучения в двух дозовых группах не выявил зависимости между полученной дозой и значением отдельных показателей крови в группе ЛПА на ЧАЭС с дозами менее 20 сГр. Кроме того, обнаружено угнетение лейко- и лимфопоэза, не выходящее за границы диапазона нормы в группе, где доза превышала 20 сГр [338].

По данным гематологического обследования профессиональных работников выявлены тенденции к снижению количества лейкоцитов, тромбоцитов, увеличение числа лимфоцитов. Степень отклонения гематологических показателей была связана со стажем работы [98].

Известно, что механизмы адаптации при воздействии неблагоприятных факторов, в том числе радиации, развиваются по типу неспецифической реакции [88, 392]. В кроветворной ткани адаптивный ответ формируется по типу

клеточной и внутриклеточной регенерации с преобладанием той или иной ее формы в зависимости от исходной скорости обновления клеток [90].

С современных позиций компенсаторное функционирование системы гемопоэза при действии малых доз ИИ в эритроидном и миелоидном ростках достигается несколькими путями: уменьшением периода генерации клеток, увеличением количества делений, уменьшением времени прохождения клеток через пул и другими механизмами [71, 90, 105].

При супрессирующих гемопоэз воздействиях, включая радиационное облучение, существуют хорошо сбалансированные дальноранговые и локальные механизмы обеспечения физиологической и репаративной регуляции кроветворной ткани, которые следует рассматривать в совокупности [89].

Механизмы локальной регуляции кроветворной ткани осуществляются посредством трех морфологических компонентов: 1) микроциркуляторного, представленного артериолами, капиллярами, венулами (вся система отвечает за регуляцию поступления и выхода клеток, равно как за рН и оксигенацию); 2) тканевого, состоящего из волокон основного вещества и клеток (система связана с переносом клеточных метаболитов, которые вовлекаются в измененные клеточные реакции и ответы); 3) нервных элементов, связанных с кровеносными сосудами и со стромой [392, 414, 415, 447, 470, 472]. Локальная регуляция гемопоэза осуществляется через взаимодействие этих трех компонентов [64, 348].

Система крови включает в себя костный мозг и органы лимфопоэза, совокупность красных и белых клеток, циркулирующих в кровотоке, а также популяции зрелых клеточных форм (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки), оседающих во внутренних органах и выполняющих там свои специализированные функции. Характерные признаки кровяной клетки любого типа исходно заложены в геноме стволовой клетки. Полипотентные стволовые кроветворные клетки (ПСКК) способны к дифференцировке и специализации в направлении любого из кровяных ростков. По мере деления и под действием внешних стимулов дифференцировки ПСКК становятся «коммитированными» к

созреванию в том или ином направлении. Полипотентные клетки-предшественники высоко чувствительны к действию ИИ [90]. Этот факт имеет важнейшее значение для клинической радиобиологии.

В настоящее время не вызывает сомнений утверждение о том, что развивающиеся изменения в стволовой системе облученных являются определяющими для исхода лучевого поражения. Лучевое воздействие вызывает гибель некоторой доли стволовых кроветворных клеток, причем величина ее зависит от дозы излучения [145]. Кривые доза–эффект имеют общеизвестный вид кривых с «плечом» в области малых доз. Наличие «плеча» на кривой выживаемости означает, что до потери репродуктивной способности клетки должны накопить определенный объем сублетальных повреждений. Характеризующая радиочувствительность величина D_{63} (доза, вызывающая гибель 63% клеток) существенно не различается у млекопитающих разных видов в костном мозге, полученном из разных костей, и варьирует от 0,5 до 1 Гр [145]. Для кроветворных колониеобразующих клеток селезенки (КОЕс) D_{63} находится в пределах 0,75–1,5 Гр [203]. В силу высокой пролиферативной активности имеется определенный лимит устойчивости системы родоначальных клеток, позволяющий справляться с последствиями однократного, повторного или хронического лучевого воздействия [52, 428].

Внутрикостные полости покрыты стромальными клетками и пронизаны сетью мелких сосудов, кровеносных капилляров и синусов. Сосудистые образования выстланы изнутри слоем эндотелия, который контактирует с циркулирующей кровью, а снаружи они покрыты ретикулярными клетками [217]. Таким образом, лишь два клеточных слоя отделяют кровоток от гемопоэтической ткани. Предшественники гемопоэза находятся в близком контакте с фибробластами и эндотелием сосудистой сети. Относительная проницаемость костномозгового барьера обеспечивает возможность миграции зрелых элементов в кровоток. Гемопоэтическое микроокружение включает в себя те сопутствующие клеточные популяции в кроветворных органах, которые необходимы для

нормальной пролиферации и созревания миелокариоцитов. Фибробласты, эндотелий сосудов и макрофаги создают благоприятные условия – «кондиционируют» микросреду для пребывания кроветворных клеток и поддерживают их нормальный рост и деление [64, 435, 472, 473].

Величина До стволовых клеток эндотелия капилляров подкожной клетчатки при воздействии излучений с низкой ЛПЭ (рентгеновское и γ -излучение) несколько больше, чем стволовых кроветворных клеток, и составляет 1,68 Гр [145]. Этот факт, а также исследование радиочувствительности фибробластов (КОЕф) позволяют считать, что кроветворное микроокружение более радиорезистентно, чем паренхиматозные клетки [52].

По общепринятому мнению, время обновления клеток эндотелия составляет от 2 до 24 мес [203]. Это может быть причиной того, что лучевые повреждения сосудов требуют более значительного времени для проявления [455].

Данные литературы, посвященные гематологическим эффектам ИИ у лиц, профессионально связанных с радиацией, в основном свидетельствуют об отсутствии сдвигов в морфологическом составе крови при воздействии излучения в пределах допустимых доз. В целом наблюдаемые на разных этапах нормирования профессионального облучения радиационные повреждения паренхимы костного мозга обратимы, а изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, считаются во многом неспецифическими и рассматриваются с позиций адаптационной сущности протекающих в кроветворной ткани процессов [90].

Таким образом, если принять, что радиационные повреждения паренхимы костного мозга обратимы, то и количественные показатели периферической крови должны возвращаться к нормальному уровню, в связи с чем по данному критерию совсем необязательно будут регистрироваться поздние эффекты. Обоснована гипотеза, что наряду с тканевыми компенсаторными реакциями, типичными для высоко поражаемой ткани с возможностью истинной репарации, при облучении имеют место и другие механизмы повреждения кроветворения.

Патофизиологические механизмы участия лимфоидной ткани при воздействии ИИ нуждаются в дальнейшем изучении [20, 200, 387], здесь процессы клеточного обновления являются более сложными и определяются пролиферацией различных по радиочувствительности популяций лимфоцитов в системе гемопоэза и на периферии [75, 105, 386].

1.5.2. Изменения иммунной системы

Одним из наиболее значимых последствий воздействия ИИ на организм человека является изменение состояния иммунной системы, тесно связанной с функционированием кроветворной системы и также обладающей высокой радиочувствительностью [2, 3, 351, 376].

Состояние иммунной системы при облучении в значительной степени определяется изменением в лимфоидной ткани [206, 386]. Радиационное поражение иммунокомпетентных клеток приводит к формированию вторичного иммунодефицита, выраженность которого зависит от характера облучения и его дозы [179].

Имеются данные о различной радиочувствительности популяций и субпопуляций лимфоцитов. Наиболее радиочувствительными являются $CD8^+$ Т-клетки, а наиболее радиорезистентными $CD4^+$ Т-лимфоциты. Отмечено, что при воздействии ИИ страдает, прежде всего, клеточный иммунитет, антигенрапознающее звено [137, 183, 398].

У участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, обследованных в 1990 г., наблюдалось слабо выраженное снижение общего количества Т-лимфоцитов с увеличением доли молодой популяции – лимфоцитов, активно образующих розетки, а также угнетение поглотительной способности нейтрофилов, в то время как показатели В-клеточного звена иммунитета существенно не изменялись [304].

Анализ иммунологических показателей у ЛПА на ЧАЭС через 5–10 лет после участия в восстановительных работах позволил выделить наиболее значимые эффекты: супрессию гуморального звена иммунитета; активацию

Т-клеточного звена, преимущественно Т-хелперов, при воздействии дозы в пределах 25 сГр; развитие Т-клеточной иммунологической недостаточности через 1–2 года после выхода из зоны радиационного воздействия; дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, снижение показателей и индекса иммуномодуляции [81, 167, 179].

Результаты проведенных исследований через 10–12 лет после выхода из зоны повышенной радиационной опасности у ЛПА на ЧАЭС не обнаружили существенных изменений общего количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов, а также статистически значимых изменений относительного содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови. Однако в этот же период по сравнению с контрольными группами у обследованного контингента отмечается достоверное снижение абсолютного количества $CD8^+$ и $CD20^+$ лимфоцитов, увеличение количества клеток вступающих в апоптоз, (экспрессирующих Fas-рецептор), изменение количества клеток, спонтанно синтезирующих и продуцирующих некоторые цитокины, и уменьшение внутриклеточного уровня дефензимов (катионных белков) в нейтрофильных гранулоцитах периферической крови [305, 330].

По результатам мониторинга здоровья и иммунологического статуса у ЛПА на ЧАЭС, проживающих в г. Москве, Московской и Ленинградской областях, а также в Красноярском крае, выявлен дисбаланс основных звеньев иммунитета с формированием у части ликвидаторов иммунологического фенотипа лимфопролиферативного синдрома. На основе многолетних наблюдений у исследованного контингента отмечено сходство в динамике иммунологических отклонений, не зависящее от характера регистрируемой хронической патологии, что объясняется полиорганным поражением и наличием синдрома полиморбидности [228].

Наблюдение в течение 20 лет за 2200 ЛПА на ЧАЭС с дозами внешнего облучения до 10 сГр (32,9% обследованных) и 11–20 сГр (13,7% обследованных) в Научном центре радиационной медицины Министерства здравоохранения Республики Армения (центр, сотрудничающий со Всемирной организацией

здравоохранения) показало наличие количественных и функциональных отклонений в иммунной системе – дефицит преимущественно Т-звена иммунитета, угнетение супрессорных механизмов, увеличение концентрации основных классов иммуноглобулинов, умеренное подавление фагоцитарной и системы комплемента [113].

Установлено повышение частоты лимфоцитов несущих мутации по генам Т-клеточного рецептора (TCR) у части ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (до 25 лет) [200]. При этом величина эффекта не зависела от дозы облучения.

Механизмом возникновения и поддержания описанных изменений в иммунной системе может быть нарушение процесса апоптоза – генетически детерминированной программированной клеточной гибели [403]. Термин «апоптоз» был предложен в 1972 г. J.F.R. Kerr и соавт. [442] для описания морфологически стереотипной последовательности событий в процессе клеточной гибели, которая включает внутриядерную фрагментацию, образование апоптотических частиц и последующее поглощение их фагоцитами.

Исследования в системе *in vitro* выявили, что воздействие малых доз ИИ может индуцировать гибель лимфоцитов периферической крови по типу апоптоза [443, 456].

Также рядом исследователей показано, что воздействие ИИ изменяет уровень синтеза иммунокомпетентными клетками медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокинов. Известно, что при этом запускается целый каскад реакций в цитокиновой сети, которые обуславливают изменение экспрессии Fas-антигена, опосредующего апоптоз [416, 418, 426]. Установлено, что ИИ усиливает продукцию ФНО- α (фактора некроза опухолей) и ИЛ-6 (интерлейкина-6) мононуклеарами периферической крови *in vitro* [48].

При изучении экспрессии Fas-антигена (CD95⁺), посредующего процесс апоптоза, на клеточной мембране иммунокомпетентных клеток периферической крови было выявлено, что количество лимфоцитов, несущих на поверхности антиген CD95⁺, у ликвидаторов достоверно выше, чем у здоровых лиц [305].

Нарушение процессов апоптоза в иммунной системе, характеризующееся увеличением числа лимфоцитов с $CD95^+$, вносит вклад в формирование вторичных иммунодефицитов, выявляемых у ЛПА на ЧАЭС [173].

Предполагается и другой механизм уменьшения количества Т-лимфоцитов, а именно мембранные перестройки в лимфоцитах со снижением их миграционной способности [196, 386]. Вероятно, этот же механизм может лежать в основе снижения поглотительной способности нейтрофилов.

Результаты исследований некоторых авторов показывают снижение уровня иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgM и IgA) у ЛПА на ЧАЭС, однако другие исследователи отмечают его повышение либо нормальное значение [180].

Усиление синтеза противотканевых аутоантител – характерное проявление пострadiационного синдрома [280]. У половины обследованных ЛПА на ЧАЭС с дозой облучения менее 0,25 Гр через 11 лет выявлено повышение уровня аутоантител к антигенам щитовидной железы, хрусталику глаза, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [17].

Установлено, что в основе ряда хронических болезней внутренних органов (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, некоторых васкулитов) лежит иммунокомплексный механизм с поражением богато васкуляризированных тканей (серозных оболочек, суставов, миокарда и др.). В последующем клиническая симптоматика поддерживается развитием генерализованного (системного) воспаления, характеризующегося обилием провоспалительных медиаторов (цитокины, прежде всего, ФНО- α , ФНО- β ИЛ-1, ИЛ-6, простагландины, лейкотриены, комплемент, кислородные радикалы и др.) [208].

В то же время повышенная продукция ЦИК у ЛПА на ЧАЭС может свидетельствовать о перегрузке моноцитарно-макрофагальной системы – превышении «порога емкости» лейкоцитов, циркулирующих и тканевых макрофагов [56].

Установлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов при дозах 0,25 Гр, которые особенно влияют на подвижность и переваривающую способность фагоцитов [22].

Проведенный анализ имеющихся данных не выявил какой-либо зависимости изменений отдельных показателей иммунного статуса от дозы облучения в диапазоне малых доз ИИ, а также грубых нарушений иммунитета. Это позволило авторам сделать заключение, что при дозах облучения человека 0,2–0,5 Гр или при хроническом воздействии примерно за десять лет с мощностью дозы 0,05–0,15 Гр в год возникают изменения в иммунологическом статусе, которые можно охарактеризовать как иммунологическую недостаточность [179]. Выявленные сдвиги в иммунной системе у ЛПА на ЧАЭС обусловлены сочетанием действия излучения, физической и психоэмоциональной нагрузок [280].

1.5.3. Патология органов дыхания

Спецификой радиационного поражения лиц, принимавших участие в ликвидации последствий чернобыльской аварии, было одновременное сочетанное воздействие на них нескольких поражающих радиационных факторов, возможность ингаляционного поступления в организм частиц с высокой удельной активностью [7]. В альвеолярных макрофагах пациентов найдены сложные инородные частицы, содержащие элементы ядерного топлива и композиционных материалов станции (плутоний, цезий, америций, церий, цирконий и др.), попавшие аэрозольным путем при ликвидации последствий аварии – так называемая чернобыльская пыль [54, 167, 184, 366].

Современные знания о метаболизме радионуклидов в легких свидетельствуют о том, что имеют значения такие их свойства, как транспортабельность (отношение к классу растворимых или трудно растворимых) и активный медианный аэродинамический диаметр (определяющий фильтрующую способность легких), которые обуславливают разные клинические варианты поражения легких [93, 110].

По данным ряда авторов, у ЛПА на ЧАЭС, проживающих в некоторых регионах Российской Федерации, патология органов дыхания с 1991 г. вышла на 1-е место, ее частота превосходит иногда в 2 раза таковую в когорте здоровых лиц [11, 365]. Легкие функциональные расстройства, фиксируемые в первые годы после аварии, уступили место хронической патологии с явно выраженной симптоматикой [174, 357]. Эпидемиологические исследования позволили выявить высокую заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями легких (хронический бронхит (ХБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА)) у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в сопоставлении с контрольной группой [12, 385]. В группе курящих ЛПА на ЧАЭС, по сравнению с курящими контрольной группы, не подвергавшимися дополнительному облучению, достоверно чаще отмечались как бронхолегочные симптомы, так и заболеваемость ХБ и пневмонией [236].

Установлено, что среди лиц, подвергшихся воздействию ИИ, ХОБЛ дебютировала в более молодом возрасте, протекает тяжелее, с частыми обострениями, требующими стационарного лечения [128]

Общепринятыми и наиболее часто используемыми параклиническими методами исследования бронхолегочной системы, в том числе и у ЛПА на ЧАЭС, являются спирография, бодиплетизмография (определение структуры общей емкости легких) и рентгенологическое исследование легких [225, 285, 287]. Исследование диффузионной способности легких, определение параметров газового состава крови, метод форсированных осцилляций и исследование биомеханики дыхания проводятся далеко не всегда, так как не в каждой лаборатории имеется соответствующее оборудование. Однако общеизвестно, что вышеперечисленные методы являются наиболее информативными при выявлении патологии легких [70, 192, 327].

Известно, что характерным последствием воздействия ИИ на систему аппарата внешнего дыхания является лучевой фиброз, который вызывает

рестриктивные нарушения вентиляции легких и снижение их диффузионной емкости [70, 285, 343].

Одни авторы при исследовании функции внешнего дыхания у ЛПА на ЧАЭС, анализируя легочные объемы, отмечают тенденцию к уменьшению жизненной емкости легких (ЖЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ), общей емкости легких (ОЕЛ) [273, 281, 333, 350].

Другими исследователями был определен обструктивный тип нарушения вентиляции, сочетавшийся с различной степенью гипервоздушности – снижением объема форсированного выхода за первую секунду (ОФВ₁), пиковой объемной скорости (ПОС), увеличением ООЛ, увеличением минутного объема дыхания (МОД), снижением максимальной вентиляции легких (МВЛ) [11, 184, 381]. В группе курящих ЛПА снижение ОФВ₁ отмечено почти в 3 раза чаще, чем у курящих контрольной группы. Это указывает, что причиной бронхиальной обструкции помимо курения могут являться и другие факторы [11, 381].

И, наконец, в третьем случае показатели вентиляционной функции легких оставались в пределах нормы [160, 350].

По данным литературы, при рентгенологическом исследовании легких у ЛПА были отмечены усиление легочного рисунка, повышение прозрачности легочной ткани, расширение и тяжесть корней легких, пневмосклеротические изменения [184, 236, 281], т.е. признаки, характерные для пневмофиброза и эмфиземы легких.

Публикаций, детально описывающих анализ рентгенологической картины легких у ЛПА (распространенность эмфиземы или пневмофиброза, их встречаемость в группе ЛПА), мы не встретили.

Анализ газового состава крови у ЛПА показал, что средние показатели были в пределах нормы [273].

Как можно видеть, результаты исследования показателей функции внешнего дыхания у ЛПА противоречивы, так как выделение изменений в легких, которые происходят у лиц, подвергшихся лучевому воздействию, из

изменений, характерных для хронического бронхита и эмфиземы легких, не связанных с воздействием радиационного поражения, представляет большие затруднения. Следует также отметить, что большинство ЛПА длительно и много курят, а также профессионально до и после работ по ликвидации аварии подвергались другим факторам риска развития обструктивной болезни легких. Поэтому традиционно применяемые легочные функциональные тесты не показали себя достаточно информативными в определении радиационно-индуцированных повреждений.

Достаточно большой опыт радиационной медицины свидетельствует о сложности диагностики нарушения здоровья при воздействии малых доз ИИ, в том числе при поступлении в организм радиоактивных изотопов в дозах, близких к допустимым, или несколько их превышающих [75, 422]. Вероятность поступления ингаляционным путем радионуклидов и депонирования их в «барьерном» органе – легких у ЛПА на ЧАЭС обосновывает тщательное исследование бронхолегочной системы.

Показатели биомеханики дыхания являются наиболее точными и информативными, так как они учитывают только внутрилегочные факторы, позволяют дифференцировать компоненты эластического и неэластического сопротивления легких, при исследовании отсутствует необходимость в каких-либо маневрах, т.е. результаты не зависят от сотрудничества исследуемого и исследователя [30, 111].

Характерным признаком рестриктивных нарушений механики дыхания является снижение растяжимости легких. Так как рестриктивным нарушениям механики дыхания весьма часто сопутствуют обструктивные, то может отмечаться увеличение и неэластического сопротивления легких в связи с повышением бронхиального сопротивления [327].

Исследование биомеханики дыхания у ЛПА на ЧАЭС показало значительное увеличение общей работы дыхания за счет эластической фракции, увеличение процентного отношения эластической фракции работы дыхания к общей, снижение динамической и статической растяжимости, увеличение

эластической тяги легких и коэффициента ретракции легких, а также увеличение тканевого неэластического сопротивления, при нормальных величинах аэродинамического сопротивления за счет увеличения тканевого трения (ТТ) [160].

Причина увеличения ТТ у данной категории лиц была неясной. Повышение ТТ могло быть результатом изменения легочной гемодинамики, вероятно, на уровне микроциркуляции, так как в рекомендациях МКРЗ дозовый предел для легочной ткани установлен с учетом чувствительности клеток эндотелия кровеносных сосудов [229].

Измерение диффузионной способности легких у больных с легочными заболеваниями обычно проводят на втором этапе оценки функции внешнего дыхания после форсированной спирометрии или пневмотахометрии и определения легочных объемов [70]. Исследование диффузионной способности легких рекомендовано НИИ пульмонологии ФМБА России (г. Москва) в качестве диагностического теста выявления поражения органов дыхания у ЛПА на ЧАЭС [365].

В настоящее время Европейским респираторным обществом приняты правила стандартного измерения диффузии с помощью трансфер-фактора TLCO [311]. Для этого создано специальное оборудование.

Существуют две основные причины снижения TLCO: уменьшение площади диффузионной поверхности (вентиляционная дисфункция) и возможность альвеолярно-капиллярного барьера обеспечивать должный эффект диффузии (мембранный компонент) [111, 221]. Выделение мембранного компонента снижения TLCO представляет большие методические сложности [111].

Диффузионная способность легких оказалась наиболее специфично измененным компонентом респираторной функции у лиц, подвергшихся радиационному воздействию во время ликвидации последствий аварии на ЧАЭС [11, 184, 273, 365]. Были выявлены различные варианты диффузионных расстройств. Сочетание неизменной общей диффузии и снижение отношения

DLCO/Va, зарегистрированное в группе ликвидаторов, по мнению авторов, обусловлено спецификой радиационного поражения легочной ткани, подвергшихся радиационному воздействию во время ликвидации последствий аварии на ЧАЭС [82].

При гистологическом исследовании трансторакальных биоптатов у ЛПА на ЧАЭС в отдаленные сроки после участия в восстановительных работах на ЧАЭС, в отличие от больных ХОБЛ, отмечались признаки легочного васкулита [235]. Типичные для ЛПА на ЧАЭС патогистологические изменения сосудов характеризуются поражением микроциркуляторного русла системы бронхиальной и легочной артерий, в виде их гиалиноза или мускуляризации в сочетании с пролиферацией эндотелиоцитов, что обусловлено, по мнению авторов, как прямым повреждающим действием ингалированной пыли на эпителий дыхательных путей, так и опосредованной активацией макрофагов и системы цитокинов [249].

Результаты исследований с использованием эхокардиографии, бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией легочной ткани показали, что у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих ХБ, даже при отсутствии функциональных респираторных нарушений развивается легочная гипертензия, что, вероятно, связано с инкорпорацией радионуклидсодержащих пылевых частиц в ткани легкого и формированием радиационно-обусловленного легочного васкулита [169].

Выраженные структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) выявлены у работников горно-химического предприятия при патоморфологическом исследовании трансбронхиальных биоптатов [252].

Известно, что трансбронхиальная биопсия является высокоинформативным методом исследования легких, требующим соответствующего оборудования и выполнения в специализированных торакальных отделениях хирургического профиля, в связи с чем ее проведение ограничено.

Настороженность в отношении развития новообразований легких при воздействии ИИ [7, 467] оправдывает необходимость использования лучевых методов их ранней диагностики. Использование компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и перфузионной сцинтиграфии позволяет детализировать структурные изменения легких, а также оценить соответствие вентиляции и кровотока, состояние регионарного кровенаполнения верхних и нижних отделов легких – Upper/Low (U/L) [51, 143].

Ранее была показана достоверная положительная корреляция коэффициентов (U/L) с общелегочным сосудистым сопротивлением при катетеризации правых отделов сердца [270], возможность использовать показатель для неинвазивной диагностики изменений легочной гемодинамики [172, 320].

Публикаций, посвященных анализу данных компьютерной томографии и сцинтиграфического исследования легких у ЛПА на ЧАЭС, мы не встретили.

1.5.4. Патология системы кровообращения

Ткани, входящие в структуру сердечно-сосудистой системы, в отличие от радиочувствительной ткани организма – кроветворной, имеют меньшую способность к регенерации и меньшую радиочувствительность [163].

Экспериментальными, клиническими и морфологическими данными показано, что радиационно-индуцированная болезнь сердца развивается в результате повреждения микроциркуляторного русла с последующей сниженной или патологически измененной репарацией эндотелиоцитов и развитием ишемических изменений, обуславливающих в дальнейшем формирование фиброза в различных структурах сердца, т.е. в основе нарушений микроциркуляции лежит повреждение эндотелиоцитов [203, 388, 448].

По экспериментальным данным, изменение функции капилляров выявлено в результате однократного облучения в дозах от 1 до 3,5 Гр [342, 390, 448]. Крупные сосуды являются более радиорезистентными [170].

Данные о заболеваемости, исходах патологии системы кровообращения среди облученных людей противоречивы. Согласно результатам многолетнего наблюдения за персоналом радиохимического производства ПО «Маяк» (1948–1992 гг.), специалистами Южно-Уральского института биофизики (г. Озерск) не выявлен избыточный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при длительном воздействии малых доз ИИ [453].

В отдаленном периоде хронического профессионального облучения (3 сГр – 9 Гр) не обнаружено статистически значимой связи характера и выраженности морфологических изменений коронарных артерий, аорты, мозговых артерий с величиной суммарной дозы облучения (по данным аутопсии) [117]. Напротив, в другом исследовании удалось выявить дозозависимый эффект для проявлений раннего церебрального атеросклероза у мужчин, подвергавшихся внешнему облучению в диапазоне доз 0,9–9,1 Гр [318].

Показано, что в механизмах формирования острого инфаркта миокарда у персонала предприятий атомной индустрии важная роль принадлежит условиям формирования дозовой нагрузки (скорость накопления дозы облучения, возраст начала работы в контакте с источниками ИИ) на фоне традиционных факторов риска (ФР) (артериальная гипертензия, гиподинамия, гиперхолестеринемия, наследственные отягощения) [294]. Установлено, что профессиональное внешнее γ -облучение может выступать как в качестве агента, взаимодействующего с нерадиационными ФР путем потенцирования их негативного влияния [294], так и увеличивать риск заболеваемости ИБС с нарастанием суммарной дозы внешнего облучения (после введения поправки на не радиационные факторы) [275].

Американские исследователи обнаружили увеличение относительного риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 8 раз среди лиц, контактирующих с источниками ИИ, по результатам наблюдения за персоналом атомной промышленности США (53698 человек) за 18-летний период. Обращает на себя внимание средний возраст наблюдавшихся – 45 лет на момент завершения исследования. Увеличение относительного риска получено уже для дозовой группы 50 мЗв при внешнем облучении [397].

По данным, опубликованным специалистами Российского государственного медико-дозиметрического регистра, с 1991–1992 гг. отмечается увеличение заболеваний системы кровообращения в когорте ЛПА на ЧАЭС [319]. Длительное (в течение 5–10-лет) наблюдение за ликвидаторами последствий аварии показало широкую распространенность ИБС, вегетососудистой дистонии, артериальной гипертензии, частота которых, по данным различных авторов, в 1,5–2 раза превышала соответствующие показатели контрольной группы лиц той же возрастной категории [83, 131, 187, 214, 316].

Отмечено, что ИБС протекает с тенденцией к скрытому течению, высокой частотой нарушения сердечного ритма, нередко приводит к развитию инсультов на фоне нормального артериального давления или незначительных его колебаний [69, 173].

Результатами когортного исследования радиационных рисков неонкологической заболеваемости системы кровообращения у ЛПА на ЧАЭС в период с 1986 по 2000 г. подтверждено наличие статистически значимых рисков для цереброваскулярных заболеваний и для эссенциальной гипертензии (ранее полученных авторами по аналогичной когорте за 1986–1996 гг.) и установлен радиационный риск ИБС [100].

На сегодняшний день превалирует мнение, что наблюдаемые изменения системы кровообращения у ЛПА на ЧАЭС в большей степени обусловлены психологическим стрессом [163].

Наиболее часто используемыми параклиническими методами исследования сердечно-сосудистой системы, в том числе и у ЛПА на ЧАЭС, являются электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография.

Различные ЭКГ-признаки нарушения основных функций сердца, в том числе гипертрофия левого желудочка, диффузные изменения миокарда в течение 10 лет после окончания аварийно-восстановительных работ, при отсутствии ИБС и гипертонической болезни (ГБ) регистрировались у ликвидаторов, работавших с середины 1986 г., в 1987 г. в 30-километровой зоне ЧАЭС [191].

При ЭКГ-обследовании в первые годы диспансерного наблюдения у ликвидаторов регистрировали нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности – преобладание тонуса блуждающего нерва [134]. На значительную частоту вегетативной дисфункции указывают и другие авторы [121, 219].

Гиперкинетический тип центральной гемодинамики встречается у ликвидаторов почти в 3 раза чаще, чем в популяции [135, 244]. По данным ЭхоКГ, фракция выброса (ФВ) у ЛПА на ЧАЭС была выше показателей группы сравнения и контроля, что может быть обусловлено гиперкинетическим типом кровообращения [104, 326].

Через 15–16 лет у ликвидаторов (средний возраст $(43,5 \pm 3,7)$ года) с дозой облучения от 16 до 290 мЗв у 27 человек и у 18 – с не установленной дозой, выявлялись регуляторные нарушения сердечно-сосудистой системы в виде фазового синдрома гипердинамии миокарда, укорочения фазы изометрического сокращения [135], отмечалось преобладание гиперкинетического типа центральной гемодинамики [178].

В отдаленном периоде, через 13–14 лет после аварии, частота нейроциркуляторной дистонии уменьшалась, но возрастала заболеваемость ИБС и гипертонической болезнью [339].

При ЭхоКГ-исследовании 839 ЛПА на ЧАЭС с нормальным артериальным давлением установлен относительно высокий индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по сравнению с данными, приведенными в литературе [14]. Увеличение ИММЛЖ по отношению к здоровым выявлено при исследовании ликвидаторов в работе [104], а также по сравнению со здоровыми лицами и больными, имеющими мягкую артериальную гипертонию [232].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению диастолической функции левого желудочка, нарушения которой имеют важное значение при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы [24]. Нарушение диастолического наполнения левого желудочка рассматривается как наиболее ранний предвестник гипертрофии миокарда левого желудочка [400, 440], которая в свою очередь является фактором риска развития застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти [62].

В последние годы доказано, что нарушения диастолического наполнения левого желудочка развиваются задолго до возникновения систолической дисфункции и расцениваются как начальные признаки поражения органов-мишеней, в частности миокарда, при артериальной гипертензии [62, 429].

По результатам доплерэхокардиографии установлено снижение диастолической функции левого желудочка у ЛПА на ЧАЭС с нормальными значениями артериального давления [205]. У ликвидаторов, больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, имеется выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка в виде нарушения процессов расслабления, снижения скорости трансмитрального кровотока в фазу ранней диастолы и увеличения вклада систолы предсердий в структуру диастолического наполнения левого желудочка [232].

Особенность патологии сердечно-сосудистой системы у ЛПА на ЧАЭС заключается в высокой частоте атипичных или субклинических проявлений заболевания [380]. Эта особенность выдвигает на первый план специальные методы выявления ИБС. Опыт наблюдения за ликвидаторами показал, что все ЛПА в возрасте 40 лет и старше должны подвергаться комплексному кардиологическому обследованию с использованием современных клинико-функциональных диагностических методов, включающих фармакологические пробы, пробы с физической нагрузкой (велоэргометрия, предсердная электрическая стимуляция), суточное мониторирование, ЭхоКГ и стресс-эхокардиографию. По результатам этого обследования решается вопрос о проведении более сложных инвазивных методов (сцинтиграфия, коронарография) [173].

Представляют интерес результаты исследования ЛПА на ЧАЭС с неизменными, по данным коронарографии, венечными артериями [79, 323].

После исследований Н.Д. Керр и соавт. такой клинический вариант в кардиологической литературе определяется как кардиальный (коронарный) синдром Х [441] и выделяется в самостоятельную форму ИБС [298]. В ряде работ была доказана возможность наличия ишемии миокарда у больных с

неизменными коронарными артериями [297, 406, 424]. Среди механизмов ишемии, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, обсуждается патогенетическая роль эндотелина, хронического воспаления, активации растворимых молекул адгезии и свободных пероксидных радикалов [247].

По мере изучения микроциркуляции миокарда у пациентов без атеросклероза коронарных артерий было предложено использовать термин «микровазкулярная стенокардия» [411, 413]. Недавно специалисты рабочей группы Европейского общества кардиологов, изучающие проблему коронарной патофизиологии и микроциркуляции, проанализировав и обобщив установленные факты и наблюдения, предложили считать коронарный синдром X коронарной микровазкулярной болезнью сердца [394].

Место иммунопатологических (иммуновоспалительных) процессов в сложной системе патологических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день окончательно не определено. Активация клеток эндотелия, воспалительные изменения сосудистой стенки повышают риск развития кардиоваскулярных заболеваний [207, 369].

Показано, что у жителей г. Киева, заболевших системной красной волчанкой после 1986 г., данная патология протекала значительно тяжелее, чем у заболевших ранее за счет большей частоты поражения почек, сердца и перикарда [9].

Воспалительные изменения сосудов в результате воздействия ИИ описаны при высоких дозах облучения или у онкологических больных как осложнение лучевой терапии [99, 256]. Несмотря на то, что в клинической практике исследование сосудов в биоптате кожно-мышечного лоскута включено в алгоритм диагностики воспалительных изменений сосудов, при изучении эффектов малых доз ИИ на сердечно-сосудистую систему это исследование не проводится.

Имеются единичные сообщения об исследовании сосудов МЦР в биоптатах кожи и миокарда правого желудочка у ЛПА на ЧАЭС, свидетельствующие о наличии распространенной микроангиопатии [323]. Патоморфологические исследования сосудов МЦР у практически здоровых работников

исследовательского ядерного реактора типового (ИРТ) в доступной литературе нам не встречались.

Вклад малых доз ИИ в патогенез заболеваний системы кровообращения на данный момент не вполне ясен и является предметом многочисленных исследований и дискуссий. Такие радиационно-индуцированные изменения у ЛПА возможны, несмотря на сложившееся мнение о радиорезистентности сосудистой системы, и должны рассматриваться не только в связи с известными факторами риска болезней системы кровообращения [37, 53, 325, 445].

1.5.5. Патология системы пищеварения

Радиационная патология пищеварительного тракта может развиваться в результате воздействия внешних источников радиации и инкорпорации радионуклидов, для которых органы пищеварения являются одним из важнейших путей их поступления и экскреции из организма.

Наибольшей радиопоражаемостью обладает тонкая кишка, затем в убывающем порядке следуют ротовая полость, слюнные железы, пищевод, желудок, ободочная и прямая кишка, поджелудочная железа и печень [203].

Вклад внутреннего облучения у ЛПА на ЧАЭС мог составить 5–10% от суммарной дозы [41, 446].

При рассмотрении вопросов о патогенности инкорпорированных радионуклидов учитывают их нуклидный состав, биологическую доступность, ритм, путь поступления в организм и состояние последнего [216, 267]. Токсичность отдельных нуклидов различна. На суммарный биологический эффект влияют энергия излучения, период полураспада, величина всасывания, накопление и скорость выведения из организма [33]. Основные β -излучающие нуклиды (^{90}Sr , ^{90}Y , ^{106}Ru , ^{131}I , ^{144}Ce и др.) по своей токсичности различаются в несколько раз [91]; токсичность α -излучающих нуклидов (^{239}Pu , ^{237}Np , ^{252}Cf и др.) в сотни раз выше токсичности первых [112]. Для нуклидов с большим эффективным периодом выведения (^{90}Sr , ^{144}Ce , ^{147}Pm) и особенно для долгоживущих α -излучающих (^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{241}Am , ^{237}Np , ^{252}Cf , ^{244}Cm) различия

между острыми, подострыми и хроническими эффективными дозами весьма значительны [346].

Необходимо отметить, что для возникновения сколько-нибудь заметного острого биологического эффекта воздействия на отдельные органы поглощаемые дозы должны значительно превышать дозы облучения организма [182].

По данным Государственного регистра, имел место рост показателей заболеваемости ЛПА с 1986 по 1990 г. [69]. В структуре болезней органов пищеварения у ликвидаторов Чернобыльской аварии преобладают заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. Они составляют до 60–70% всех болезней пищеварительной системы. Хронические гастриты и дуодениты диагностируются в 42% случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – в 26%. Третье место (17%) занимают заболевания желчных путей и печени [178].

Результаты диспансеризации ЛПА на ЧАЭС, проживающих на территории Московской области, показали, что наиболее частой патологией в период с 1990 по 1995 г. были заболевания желудка (46,3%), а среди них – хронический гастрит и хронический эрозивный гастродуоденит. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки составила 3,7% [272].

На высокую частоту эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, возникающих через 3–3,5 г. после аварии, указывают ряд авторов [132, 202, 245, 254]; в 30% случаев имелись хронические эрозии [66] и их длительное заживление [202].

В отдаленные периоды (свыше 5 лет) у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, отмечались значительно более частое поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с преобладанием эрозивного и атрофического хронического гастродуоденита, астенический синдром, высокая распространенность иммунозависимой патологии [316]. В 1999 г. в общей структуре заболеваемости ЛПА на ЧАЭС патология ЖКТ стоит на пятом месте, составляя 5,3% случаев [356].

Данные литературы свидетельствуют о преобладании при воздействии малых доз ИИ эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, склонных к рецидивированию, бессимптомном течении в половине случаев, сочетании с умеренно выраженным латентным иммунодефицитом и вегетососудистой патологией [84, 173, 237, 396].

Среди факторов, имеющих значение в развитии эрозий, изучается роль *Helicobacter pylori*, дуоденогастрального рефлюкса, соляной кислоты, снижения цитопротекторных свойств слизистого геля желудка, иммунных нарушений, а также некоторых гормонов [50, 403]. Эрозивные поражения желудка являются частым спутником заболеваний не только ЖКТ, но и сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем [44].

Большое значение придается нарушениям микроциркуляции в патогенезе эрозий слизистой оболочки желудка [45, 358]. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка у всех больных с хроническими эрозиями обнаружены морфологические признаки нарушения микроциркуляции, наиболее выраженные в антральном отделе желудка: полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (капилляров и венул), периваскулярные геморрагии, периваскулярный отек и стаз эритроцитов [181].

По данным литературы известно, что печень является органом депонирования радионуклидов [42], вторым крупным барьером после кишечного эпителия на пути токсических веществ из просвета кишки во внутреннюю среду организма [310].

Анализ структуры распространенности и первичной заболеваемости, проведенный Всероссийским центром экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (ВЦЭРМ) за 18 лет, прошедших со дня аварии, показал, что патология билиарного тракта составляет 15,8% среди болезней органов пищеварения и стоит на третьем месте после гастродуоденита и язвенной болезни. Отмечена тенденция к нарастанию у ликвидаторов частоты хронического воспаления желчных путей (в среднем у 19% страдающих

гастроудоденальными заболеваниями, с колебаниями в различных подгруппах от 8,2 до 40%, в контроле этот показатель составил 2,4%) [173].

Материалы по патологии печени немногочисленные. Изменения в печени обнаруживались у 29% ликвидаторов в 1991 г. и у 43% – в 1995 г. [102].

Малочисленность наблюдений позволяет высказать только предположение о радиационном поражении печени у ЛПА на ЧАЭС [212]. Поражение печени как результат комплексного воздействия негативных факторов – физических (наружное и внутреннее ионизирующее излучение), химических (тяжелые металлы, гербициды, техногенные загрязнители), стресса и образа жизни (употребление алкоголя) – выделено некоторыми исследователями у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, в особую группу – «пострадиационные» гепатиты [130, 263].

1.5.6. Состояние центральной нервной системы и неврологического статуса

С 1991–1992 гг. отмечается увеличение заболеваемости ЛПА на ЧАЭС болезнями нервной системы [167]. Наиболее характерен рост частоты психоневрологических расстройств, проявляющихся астеническими симптомами (нарушения концентрации внимания, быстрая умственная и физическая утомляемость, сенсорная и эмоциональная гиперестезия, нарушение сна и т.д.) и неврозоподобными симптомами неврастенического (эмоциональный дискомфорт, угнетенность, повышенная тревожность, снижение жизненного тонуса, неуверенность в себе и т.д.) и обсессивно-фобического (радио-, канцеро-, кардиофобии) типа; экспрессивными состояниями с тоскливо-тревожными и анксиозными эффектами (преобладание тревоги, страхов и вегетативной симптоматики (сердцебиение, потливость, тремор)), апатией, анестопатией (неопределенные тягостные ощущения в теле) [154, 261, 306, 354].

На начальном этапе после аварии интерпретация выявленных психопатологических нарушений производилась на синдромальном уровне в связи с отсутствием разработанных критериев нозологической диагностики данных расстройств у ЛПА на ЧАЭС [331].

Были выделены пять психопатологических синдромов, характерных для ликвидаторов: астенический, психовегетативный, неврозоподобный, экспрессивный и психоорганический, при этом последний (наиболее часто встречающийся) представлен в основном непсихотическими, т.е. не достигающими уровня деменции, вариантами – церебрастеническим и дистимическим [261, 262].

В последующем структура синдромальных расстройств изменялась за счет нарастания различной степени выраженности «органического оттенка» симптоматики (ухудшение памяти, внимания, мышления), что, очевидно, является следствием динамики психопатологических расстройств, связанной с радиационным воздействием и прогрессированием соматической патологии [331]. Клиническая характеристика непсихотических (пограничных) психических расстройств проводилась согласно диагностическим критериям МКБ-10 (класс V, «Психические расстройства и расстройства поведения»). Группа органических психических расстройств образована нозологическими рубриками, которые соответствовали диагностическим критериям психических расстройств ранее используемой МКБ-9, включая рубрики: «невротические расстройства и неврозоподобные состояния экзогенной этиологии, обусловленные соматическими заболеваниями», «другие непсихотические расстройства вследствие сосудистых заболеваний» [175].

Психические расстройства у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде представлены, с одной стороны, невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами, с другой стороны, органическими, включая симптоматические психические расстройства.

Психическая патология, выявляющаяся после аварии, состояла из симптомов двух противоположных полюсов: экзогенно-органического и психогенного. Стрессзависимые реакции и состояния отмечаются у всех контингентов и на всех этапах поставарийного периода. Экзогенно-органические (прежде всего, сосудистые) расстройства формируются у тех участников аварии, которые были подвержены большим радиационным воздействием [266]. Под

экзогенно-органическими заболеваниями понимаются психические расстройства, «развивающиеся спустя некоторое время после экзогенных воздействий, основной причиной которых являются уже не сами экзогении, а вызванное ими и сформировавшееся органическое поражение головного мозга» [258].

Наблюдаются различные сочетания астенических (церебрастенических), психовегетативных, аффективных (депрессивных, тревожных, дисфорических), интеллектуально-мнестических нарушений, формирование непсихотических психических расстройств органического регистра [283, 284, 295].

Психические расстройства у ликвидаторов почти всегда сочетаются с неврологическими и соматическими нарушениями. Более того, с течением времени происходит утяжеление именно неврологических (дисциркуляторной энцефалопатии или хронической ишемии мозга) и соматических расстройств (чаще патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем) [295].

До настоящего времени нет единства взглядов в оценке патогенеза психических расстройств у ЛПА на ЧАЭС, вклада различных факторов (радиационных, психогенных, профессиональных, экологических, возрастных, иммунологических сдвигов, наличие полисистемных и полиорганных заболеваний) в формирование, динамику, прогрессивность клинических проявлений психических расстройств. Отсутствует единая концепция закономерностей становления и последующей динамики психических расстройств у ЛПА. Остаются расхождения в распознавании, клинической и экспертной оценке взаимосвязи имеющихся психических нарушений с сопутствующей полисистемной и полиорганный соматической патологией [292].

Делая выводы о динамике психопатологических расстройств у участников ЛПА на ЧАЭС за время, прошедшее после их пребывания в 30-километровой зоне Чернобыльской станции, С.В. Титиевский отмечает роль психогенного фактора на ранних этапах, с наличием отчетливых астенических проявлений в клинической картине, которые, имея различную степень выраженности, были характерны для всех обследованных. В дальнейшем психогенные воздействия перестали играть

столь очевидную роль, и в клиническом аспекте наиболее важным стал появившийся «органический» оттенок симптоматики, изменивший синдромальную структуру выявленной патологии [331].

К настоящему времени, несмотря на большое число исследований нервной системы у ЛПА на Чернобыльской АЭС, причины наблюдаемых отклонений также являются предметом дискуссии [73].

У ЛПА на ЧАЭС выявлены изменения в неврологическом статусе, преобладание дисциркуляторной энцефалопатии по сравнению с пациентами, имеющими аналогичный риск сосудистой патологии [238, 240].

Считается, что диагностическую значимость при дисциркуляторной энцефалопатии имеют следующие параметры компьютерной томографии (магнитно-резонансной томографии (МРТ)): 1) размеры желудочков мозга; 2) размеры субарахноидальных пространств и выраженность корковой атрофии; 3) наличие лейкоареоза; 4) наличие очаговых изменений [352, 393].

При рентгеновской компьютерной томографии зафиксированы признаки атрофии головного мозга, органических изменений в области его подкорковых структур [115, 211, 261].

Анализ магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у ЛПА на ЧАЭС показал увеличение размеров ликворных пространств – третьего и бокового желудочков, отражающее как развитие атрофии мозга, так и наличие внутричерепной гипертензии [173]. Выявленное авторами расширение желудочковой системы, причины которой не до конца ясны, могут отражать уменьшение объема вещества мозга и повышение податливости измененных стенок желудочков к ликвородинамическим воздействиям. Расширение боковых желудочков влияет на регуляторные функции, связанные с деятельностью лобных долей, и на общую выраженность когнитивных нарушений [132].

Другими авторами не всегда обнаруживалась зависимость когнитивных нарушений от выраженности наружной атрофии, не наблюдалось полного соответствия между нейровизуализационной картиной и клиническими стадиями дисциркуляторной энцефалопатии у ЛПА на ЧАЭС [129, 178].

Патоморфологической основой гетерогенности нейровизуализационных изменений и морфологической основой клинических проявлений может быть не только поражение собственно кортикального слоя серого вещества, но и вовлечение в патологический процесс субкортикальных структур – белого вещества и базальных ганглиев, приводящих к развитию синдрома разобщения [129].

Результаты исследований в радиобиологии позволили выделить две основные формы ответа ЦНС на радиационное воздействие: 1) функциональный, или рефлекторный, ответ в виде неспецифической ориентировочной реакции при восприятии облучения как раздражителя. Диапазон доз при этом достаточно широк: от крайне низких (сотые и тысячные доли Гр) до уровней, трансформирующих указанную физиологическую реакцию в повреждении; 2) прямое повреждение нервной системы при воздействии высоких доз. Следует особо подчеркнуть, что при способности к физиологической реакции на воздействие малых доз ИИ нервная система в целом традиционно считается весьма радиорезистентной [77].

При рассмотрении механизмов поражения мозговой паренхимы руководствуются, исходя из разной радиочувствительности структур, при этом выделяют три основные категории клеток: нейроны, клетки нейроглии и клетки эндотелия сосудов [246]. Нейроны не способны к делению и, следовательно, отличаются высокой радиорезистентностью. Нейроглия представлена в ЦНС олигодендроцитами, астроцитами, микроглией, а в периферической нервной системе – шванновскими клетками. Клетки нейроглии являются, вероятно, основной мишенью в мозговой паренхиме при воздействии ионизирующего излучения, так как по сравнению с нейронами они не только обладают большей радиочувствительностью, но и популяция их более чем в 10 раз превышает популяцию нейронов. Поэтому, если учесть непосредственную связь уровня радиационного повреждения с критическим числом сохранившихся клеток-мишеней, то олигодендроциты и шванновские клетки, составляющие

миелиновую оболочку, заслуживают особого внимания. Астроциты и микроглия при этом менее значимы, так как после повреждения они могут пролиферировать [77].

Органическая природа регистрируемых психических нарушений при дозах менее 10 Гр считается маловероятной при облучении [75]. Напротив, более чувствительны и имеют более четкое морфологическое проявление реакции миелина, глиальных клеток в различных зонах мозга [73, 444].

Результаты исследования в радиобиологии также свидетельствуют о том, что наибольшей радиочувствительностью обладает соматосенсорная (включая соматовисцеральную) афферентная система [218]. Эта система имеет также наибольшее информационное значение [374].

Сложность анатомо-физиологической организации соматовисцеральной чувствительности и двигательной активности определяет чрезвычайную гетерогенность характера и места приложения действия альтернирующих факторов, вызывающих количественные и качественные изменения.

Известно, что в основе проводниковых форм нарушения может лежать, прежде всего, патология периферических нервов, спинальных ганглиев, задних корешков спинного мозга в случаях развития невритов, невром, ишемии, гипоксии, травмы, сдавления указанных структур, а также демиелинизация нервных волокон [156, 256].

Клинические и электронейромиографические (ЭНМГ) признаки поражения периферической нервной системы у ЛПА на Чернобыльской АЭС описаны в ряде работ [88, 303, 337].

Обнаружена значительная распространенность дисфункции сенсорного и моторного звеньев периферической нервной системы у ЛПА на Чернобыльской АЭС [177, 204], периферической и вегетативной нервной системы у операторов АЭС [166, 318, 336].

1.5.7. Полиморбидность соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Сочетание нескольких болезней в клиническом диагнозе может определяться понятиями «конкурирующие заболевания», «сочетанные заболевания», «фоновое заболевание», «ассоциированные заболевания и состояния», «полиморбидность» [25, 67, 302]. В зарубежной научной литературе чаще применяются термины «коморбидные заболевания» или «коморбидные состояния» (comorbid diseases, comorbid conditions), «коморбидность» (comorbidity), «мультиморбидность» (multimorbidity) [395].

Многолетний клинический и научный опыт, анализ многочисленных исследований позволили сформулировать основные положения клинического диагноза и позиции по проблеме коморбидности [40, 260, 328, 334, 362].

При наличии у пациента нескольких болезней, одна из них – основная, та нозологическая форма, которая сама или вследствие осложнений вызывает в данное время первоочередную необходимость лечения в связи с наибольшей угрозой жизни и трудоспособности; в случаях смерти пациента само основное заболевание или его осложнения являются ее непосредственной причиной.

Фоновое заболевание – это нозологическая форма, которая способствует возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышает его опасность для трудоспособности и жизни, способствует развитию осложнений и потому требует вместе с основным заболеванием лечения в данное время.

Сопутствующее заболевание – нозологическая единица, которая не связана этиологически и патогенетически с основным заболеванием и существенно не влияет на его течение.

Конкурирующие заболевания – имеющиеся одновременно у больного нозологические единицы, взаимонезависимые по этиологии и патогенезу, но в равной мере отвечающие критериям основного заболевания.

Закономерные сочетания болезней называют синтропиями. Самая частая из них – наличие у пациента ИБС, ГБ, ожирения, сахарного диабета, желчно-каменной болезни, деформирующего остеоартроза. Другая синтропия – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гастродуоденит, ассоциированный с хеликобактериозом, грыжа отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит, хронический холецистит, хронический панкреатит. Знание синтропий облегчает диагностический поиск, ограничивает круг дорогостоящих обследований [199].

В общеклинической практике начало заболеваний, формирующих синдромы полиморбидности, и их хронизация приходится на возраст 30–45 и 46–60 лет, а результат их суммарного накопления, период яркой клинической демонстрации начинает проявлять себя соответствующим образом в пожилом возрасте (61–75 лет) [164].

Анализ заболеваемости ликвидаторов аварии на ЧАЭС, облученных в дозах более 5 сГр, через четыре года показал, что имел место достоверный рост заболеваемости по следующим классам болезней: болезни нервной системы, психические расстройства, болезни крови и кроветворных органов, болезни органов пищеварения [132, 355, 380]. Клинические данные об изменениях в основных системах организма указывают на то, что они чаще всего носят полисиндромный характер. Были выделены следующие синдромы: гематоиммунный, сердечно-сосудистый, гастроэнтеральный, бронхолегочный и полинейропатический [179].

Анализ 214 выписок из историй болезни участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986–1887 гг. (в возрасте от 38 до 58 лет), проходивших стационарное обследование и лечение в отделе радиационной медицины Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ в 2000 г., показал, что количество установленных диагнозов на одного пациента составило 10,6, что в 2,4 раза выше этого показателя в контрольной группе [354].

Высокая частота полиморбидности (сочетания хронических соматических заболеваний) у ЛПА на ЧАЭС отмечена в ряде работ [124, 239, 271, 309].

Клиническая симптоматика у ЛПА на ЧАЭС меняется в связи с протекающими компенсаторно-восстановительными процессами и присоединением возрастных изменений [173, 363]. Динамика клинической картины характеризуется этапностью, включающей инициальный этап (вегетативная дисфункция, психосоматические заболевания) и последующий этап, в котором на первый план в клинической картине выходят признаки органического поражения головного мозга и сердечно-сосудистой системы [173].

Авторы, изучающие проблему здоровья ЛПА на ЧАЭС, обращают внимание на раннее развитие у них сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний опорно-двигательного аппарата – структуры патологий, которые встречаются в более преклонном возрасте [124, 354].

Клинические исследования показывают, что нельзя полностью объяснить высокую распространенность сочетания заболеваний только математическим сложением частот. Можно предложить следующую типологию коморбидности заболеваний [25]:

- случайная – случайное сочетание;
- причинная – общая причина вызывает обе болезни;
- осложненная – основное заболевание вызывает другое;
- неуточненная – состояния связаны, но причинные отношения точно не определены.

Неслучайный характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и неспецифическими патофизиологическими механизмами. Такие известные факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, диабет и курение, являются общими факторами риска ИБС, ишемического инсульта, перемежающейся хромоты, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, эректильной дисфункции.

Универсальные неспецифические патофизиологические механизмы играют важную роль в развитии полиморбидности. Объяснить повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хроническими воспалительными

болезнями только влиянием традиционных факторов риска не удастся [419]. Выяснено, например, что воспаление играет важную роль в развитии не только артритов и системных заболеваний соединительной ткани, но и атеросклероза сосудов [15, 43, 46, 120, 423].

Анализ особенностей психических и психосоматических расстройств у ЛПА на ЧАЭС позволяет считать, что в клинико-патогенетическом смысле более оправданно говорить не о коморбидности различных заболеваний, а об их сопряженности, и тем самым рассматривать выявляемые заболевания в единстве их психических и психосоматических проявлений [173].

1.5.8. Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем организма и функции плазматических мембран при воздействии малых доз ионизирующего излучения

В качестве основного физического фактора, способного индуцировать образование активных форм кислорода и СРО в организме, рассматривают ИИ, в том числе и в диапазоне малых доз [157, 405].

Установлено, что в процессе СРО свободные радикалы постоянно образуются в организме и необходимы для метаболической, сигнальной функции внутриклеточных систем. Однако в случае их гиперпродукции или недостаточности антирадикальной защиты все компоненты клетки – липиды, белки, нуклеиновые кислоты и углеводы – могут быть повреждены свободными радикалами, что приводит к расстройствам клеточного метаболизма и структуры [198].

Наиболее изученным повреждающим эффектом свободных радикалов сегодня является ПОЛ, обусловленное инициацией цепи липидной пероксидации ненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов и других мембранных липидов. Этот процесс сопровождается внутримолекулярными перестройками с образованием КД и продукта перекисного окисления жирных кислот – МДА являющегося основным индикатором ПОЛ [47].

Антиоксидантная система инактивирует свободные радикалы независимо от того, являются ли они продуктами естественного метаболизма, обусловлены ли радиацией или воздействием других повреждающих агентов. Помимо внутриклеточного компартмента антиоксидантной защиты существует и внеклеточный – антиоксидантная система биологических жидкостей, в частности, сыворотки крови. Данная система, кроме защиты гомеостаза собственно биологических жидкостей и наружных клеточных мембран, является также интегральным комплексом, в который вносят вклад как внеклеточные, так и (отчасти) внутриклеточные соединения, всегда поступающие в кровеносное русло в каком-то количестве [151]. Измерение вклада основных компонентов антиоксидантной системы сыворотки крови (супероксиддисмутазы, каталазы) позволяет следить за ее состоянием и регистрировать уровень окислительного метаболизма [16].

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, посвященных выявлению биологических эффектов радиации в связи с аварией на ЧАЭС, где изучались продукты окислительной деструкции липидов, во многом противоречивы [97]. Отмечено повышение продукции активных форм кислорода у ликвидаторов с кардиальной патологией [116]. Напротив, выявлено снижение МДА у ликвидаторов через 5 лет после окончания работ в 30-километровой зоне Чернобыльской АЭС, связанное, вероятно, с угнетением функциональной активности нейтрофилов [307].

При воздействии малых доз ИИ повреждение свободными радикалами происходит на фоне компенсаторно-приспособительных механизмов и в значительно большей степени может быть модифицировано различными биологическими факторами (антиоксиданты, простагландины, белки теплового шока, факторы роста и др.), а также генетически детерминировано [3, 5].

В концепции механизма действия радиации в малых дозах биологическим мембранам уделяется первоочередное внимание: они, как и ядерный аппарат, являются ее основными мишенями [157, 405] и главной причиной пострадиационного нарушения активности мембраносвязанных ферментов [288].

5'-НТ является ферментом плазматической мембраны клеток. Функция энзима заключается в гидролизе внеклеточного аденозинмонофосфата (АМФ) с образованием внутриклеточного аденозина, участии в обмене пуриновых нуклеотидов согласно кинетической схеме АМФ $\xrightarrow{\text{нуклеотидаза}}$ аденозин $\xrightarrow{\text{аденозиндезаминаза}}$ инозин $\xrightarrow{\text{пурипнуклеозидфосфарилаза}}$ гипоксантин [384, 402]. Каталитическая активность 5'-НТ проявляется по отношению к 5'-АМФ, 5'-ЦМФ, 5'-ГМФ и 5'-ИМФ, однако преимущественным субстратом для фермента служит 5'-АМФ [409].

Известны четыре формы 5'-НТ: экто-формы мембранная и растворимая, АМФ- и ИМФ-цитозольные, которые отличаются по специфичности к субстратам, по распространению в тканях и физико-химическим свойствам. Уровень 5'-нуклеотидазы варьирует в различных тканях, инактивация фермента может быть следствием усиления ПОЛ [480].

На примере клеток бактерий и млекопитающих доказано, что одним из первичных эффектов малых доз ИИ становится повреждение плазматической мембраны клеток [378]. Повышение концентрации токсичных продуктов ПОЛ способствует нарушению микровязкости липидного бислоя и белок-липидных взаимодействий в мембранах клеток, при этом 5'-НТ используется как маркерный фермент состояния плазматических мембран [383, 463, 480].

При воздействии ИИ показано как повышение, так и снижение активности 5'-НТ [190, 321, 383, 384]. Это связывают с тем, что выход ферментов из клеток определяется, с одной стороны, свойствами самих ферментов, их топологией в органе и внутриклеточной локализацией, характером их синтеза, а, с другой стороны, состоянием органа, типом его поражения [383].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Согласно целям и задачам работы в период с 1996 по 2002 г. были обследованы три группы пациентов. Вид исследования – ретроспективное (исследование случай–контроль).

Основная группа – лица, подвергшиеся воздействию малых доз ИИ. В нее вошли 117 ЛПА на ЧАЭС и 24 работника исследовательского ядерного реактора (типового).

ЛПА на ЧАЭС находились на стационарном лечении и обследовании в клинике пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, а также в ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН и на диспансерном наблюдении в областном организационно-методическом и реабилитационном центре «Чернобыль» (г. Томск).

Исследование показателей врожденного и приобретенного иммунитета проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и лаборатории клинической психонейроиммунологии ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН.

Состояние окислительных процессов и функцию плазматических мембран исследовали на кафедре биохимии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

При обследовании ЛПА на ЧАЭС у части выявлена патология бронхолегочной, у части – сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения. По поводу сопутствующей патологии у части проведено углубленное психоневрологическое обследование.

Все работники ИРТ – практически здоровые лица, находились на диспансерном наблюдении в поликлинике №7 г. Томска, семь из них для обследования госпитализированы в клинику пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Включенные в обследование работники ИРТ имели индивидуальные дозиметрические данные и медицинские документы за весь период наблюдения.

Использованы следующие источники информации: 1) сведения о зарегистрированных индивидуальных дозах внешнего γ -облучения (годовые и суммарные дозы); 2) данные о состоянии здоровья, взятые из медицинской документации (результаты предварительного медицинского осмотра до начала работы, результаты ежегодных осмотров в течение всего дальнейшего периода наблюдения с использованием клинико-лабораторных методов исследования, плановых обследований в стационаре).

Протокол исследования был согласован с этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 3508). Все пациенты в соответствии с Хельсинской декларацией по правам человека были уведомлены о целях и задачах исследования и подписали информированное согласие на проведение исследования.

Уровень психоэмоционального напряжения у ЛПА на ЧАЭС и работников ИРТ оценивали с помощью вопросника психологического стресса Ридера (Reeder L.G. et al., 1969). Он рекомендован Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины Минздрава Российской Федерации для населения городов России (Копина О.С., Сулова Е.А., Заикин Е.В., 1996): «Оцените, пожалуйста, насколько Вы согласны с каждым из перечисленных ниже утверждений и отметьте кружочком номер соответствующей категории ответа»:

№ п/п	Утверждения	Ответы			
		Да, согласен	Скорее, согласен	Скорее, не согласен	Нет, не согласен
1.	Пожалуй, я человек нервный	1	2	3	4
2.	Я очень беспокоюсь о своей работе	1	2	3	4
3.	Я часто ощущаю нервное напряжение	1	2	3	4
4.	Моя повседневная деятельность вызывает большое напряжение	1	2	3	4
5.	Общаясь с людьми, я часто ощущаю нервное напряжение	1	2	3	4
6.	К концу дня я совершенно истощен физически и психически	1	2	3	4
7.	В моей семье часто возникают напряженные отношения	1	2	3	4

При значениях среднего балла от 1 до 2 для мужчин и от 1 до 1,82 для женщин уровень стресса расценивался как высокий, от 2,01 до 3 для мужчин и от 1,83 до 2,82 для женщин – как средний, от 3,01 до 4 для мужчин и от 2,83 до 4 для женщин – как низкий (Копина О.С. и соавт. 1989).

Группы сравнения состояли из 147 пациентов, не подвергавшиеся облучению сверх радиационного фона. Данные группы была созданы для установления собственного влияния ИИ и как ЛПА на ЧАЭС имели одинаковую степень выраженности действия поведенческих факторов и факторов риска (курение, ожирение, профессиональные вредности, уровень глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови) на исследуемые параметры. Определяли индекс курящего человека (пачка/лет), индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). Для исключения лиц, злоупотребляющих алкоголем, использовали апробированный и адаптированный для российской популяции опросник «CAGE». Название вопросника составлено из первых букв английских ключевых слов четырех следующих вопросов (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener):

1. Вы когда-либо чувствовали, что вам необходимо меньше (Cut down) пить? (да/нет)
2. Вас раздражают (Annoyed) люди, которые осуждают ваше пристрастие к спиртному? (да/нет)
3. Вы когда-нибудь испытывали чувство вины (Guilty) по поводу вашего пристрастия к алкоголю? (да/нет)
4. У вас когда-нибудь возникало желание выпить с утра, как только вы проснулись (Eye-opener), чтобы привести в порядок нервы и взбодриться? (да/нет)

Кроме того, пациенты групп сравнения были сопоставимы с ЛПА на ЧАЭС по полу и возрасту, имели такой же процент соотношения нозологических форм заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и органов пищеварения, как и группа ЛПА на ЧАЭС.

Контрольная группа была сформирована из 178 здоровых лиц, не подвергавшихся облучению, сопоставимых по полу и возрасту с группой ЛПА на ЧАЭС и пациентами группы сравнения. Отсутствие в этих группах заболеваний основывалось на сборе анамнеза, физическом и параклинических методах исследования (общий анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов живота).

2.2. Объект и объем выполненных исследований

2.2.1. Общая характеристика группы ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Группу ЛПА на ЧАЭС составили мужчины в возрасте от 28 до 61 года (в среднем $(43,1 \pm 0,7)$ года), 49 человек имели заболевание легких, 61 – заболевание сердечно-сосудистой системы, 61 – заболевание органов пищеварения (у 7 в виде основного заболевания, у 54 – в качестве сопутствующей соматической патологии). Профессиональная занятость до участия в восстановительных работах на ЧАЭС включала в себя: водители – 33 человека, строители (штукатуры) – 17, электросварщики – 16, трактористы – 15, слесари – 23, прочие – 13 человек. Все ЛПА на ЧАЭС с июня 1986 г., в 1987 и 1988 гг. в течение 0,5–4,5 мес (в среднем $(3,1 \pm 0,9)$ мес) выполняли разную по характеру (дезактивация, уборка территории, строительство, администрирование) и месту проведения (в помещении, на технике, на открытой местности) работу в 30-километровой зоне ЧАЭС. В 1986 г. в ликвидации последствий аварии были задействованы 59 участников исследования, 1987 г. – 40, 1988 г. – 18. Паспортизированная поглощенная доза относительно кратковременного внешнего γ -излучения составила от 30,0 до 270,0 мГр (в среднем $(143,10 \pm 6,83)$ мГр), у 4 была неизвестна.

Критерием включения в исследование ЛПА на ЧАЭС было отсутствие первичных лучевых реакций во время проведения работ на территории станции и после их окончания в виде:

– изолированных или сочетанных цитопений;

- реакций со стороны кожи (эритема, дерматит);
- реакции со стороны ЖКТ – гастроинтестинального синдрома (тошнота, рвота, понос);
- реакции со стороны верхних дыхательных путей, специфической для лучевой патологии легких – лучевого пульмонита;
- удовлетворительное самочувствие и отсутствие каких-либо существенных отклонений в состоянии здоровья непосредственно после окончания работ.

Критериями исключения из исследования являлись:

- период обострения имеющихся соматических заболеваний на момент исследования;
- наличие заболеваний, протекающих с гематологическими симптомами (хронические гепатиты и циррозы печени с синдромом гиперспленизма, хронические кровопотери при осложненном течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, резекции желудка, сопровождающиеся анемией);
- систематический прием нестероидных и (или) стероидных противовоспалительных препаратов, статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов, антигипертензивных препаратов;
- наличие варикозной болезни, сосудистого тромбоза, патологии эндокринной системы (в том числе сахарного диабета).

Все представители этой группы подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем ЛПА на ЧАЭС проведено клиническое обследование: сбор анамнеза (обращали внимание на начало развития заболевания, профессиональный маршрут), а также физическое обследование, которое включало выделение преобладающих симптомов / синдромов. Параклинические методы обследования соответствовали медико-экономическим стандартам для соответствующих нозологических форм. Формулировка диагнозов соответствовала Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10).

Группу ЛПА на ЧАЭС с заболеваниямими бронхолегочной системы составили 49 человек: у 18 при обследовании выявлена ХОБЛ, у 19 – ХБ и 12 ЛПА не имели заболевания легких, но по табакокурению были «безусловными курильщиками». Диагноз ХОБЛ, ХБ устанавливали на основании общепринятых стандартов диагностики заболеваний в пульмонологии [133]. Количественная оценка одышки у больных проводилась во время повседневной активности по шкале Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale:

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка только при очень интенсивной нагрузке
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе, небольшом подъеме
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 м
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при переодевании

В этой группе проведено:

- 49 ликвидаторам – спирография и бодиплетизмография; 32 – исследование биомеханики дыхания, 15 – исследование диффузионной способности легких; 12 – КТВР и перфузионная сцинтиграфия и 15 – определение газового состава артериальной крови.

Группу ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы составил 61 человек: 14 ликвидаторов с микроциркуляторной формой ИБС; 10 – ИБС стенокардия напряжения 1–3-го ФК; 2 – ИБС ПИКС; 2 – ИБС нарушение сердечного ритма; 2 – ИБС хроническая сердечная недостаточность; 22 – гипертоническая болезнь 1–3-й стадии, у 9 ЛПА выявлена соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы сердца и сердечно-сосудистой системы (СДВНС).

Диагноз ИБС и ГБ устанавливался на основании общепринятых классификации и критериев [209, 282]. Диагноз СДВНС устанавливался совместно с неврологом и психиатром.

В этой группе проведено:

- 19 ликвидаторам – ЭхоКГ в двухмерном и М-модальном режимах; 14 – кардиологическое обследование, включающее биопсию миокарда правого желудочка с последующим морфологическим исследованием, в ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН.

Группа ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями органов пищеварения состояла из 61 пациента: у 7 заболевание органов пищеварения выявлено в качестве основного, у остальных 54 (18 – ЖКТ и у 36 – гепатобилиарной системы) сочеталось с различной соматической патологией. Диагноз заболеваний органов пищеварения устанавливался на основании общепринятых классификации и критериев согласно клиническим рекомендациям [312].

В этой группе проведено:

- 61 ликвидаторам – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и 38 – УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек; биохимическое исследование крови, дуоденального содержимого, исследование кала на яйца гельминтов.

Для установления психического состояния ЛПА на ЧАЭС проведен анализ результатов их обследования в отделении пограничных состояний клиники ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН.

Исследование психического состояния по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) и оценка неврологического статуса проведены у 19 ликвидаторов с симптомами поражения нервной системы.

В этой группе также проведено:

- 13 ликвидаторам – МРТ головного мозга; 19 – ЭНМГ периферических двигательных нервов; 9 – морфологическое исследование терминальных нервных окончаний в биоптате кожно-мышечного лоскута.

Анализ результатов ежегодного исследования периферической крови в динамике в течение 5 лет (до 2000 г.), через 9–14 лет после участия в восстановительных работах проведен у 83 ЛПА на ЧАЭС: у 30 ликвидаторов, принимавших участие в восстановительных работах с июня 1986 г.; у 32 – в 1987 г. и 21 ЛПА – в 1988 г.

Клеточный состав костного мозга исследован у 28 ликвидаторов через 12–14 лет.

Морфологическое исследование сосудов МЦР в биоптате кожно-мышечного лоскута проведено 36 ЛПА на ЧАЭС в 1996–2000 гг.

Исследование показателей врожденного и приобретенного иммунитета выполнено у 49 ЛПА на ЧАЭС.

Состояние окислительных процессов и функцию плазматических мембран в организме исследовали у 7 ЛПА.

2.2.2. Характеристика группы работников ядерного реактора

Данная группа была сформирована из 24 профессиональных работников ИРТ (20 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 31 до 57 лет, средний возраст ($47,1 \pm 1,4$) года), которые подвергались внешнему γ -излучению в диапазоне предельно допустимых доз в соответствии с нормами радиационной безопасности (НРБ-79/87), действовавшими до 2000 г. Производственный стаж на момент исследования составил от 8 до 27 лет (в среднем ($17,6 \pm 1,6$) года), суммарные дозы от 24,25 до 279,97 мГр (в среднем ($78,93 \pm 11,84$) мГр).

Все включенные в исследование работники ИРТ имели индивидуальные дозиметрические данные и медицинские карты диспансерного наблюдения. В 2 случаях был диагностирован хронический холецистит, в 2 – хронический поверхностный гастрит, в 1 – гипертоническая болезнь 2 ст., в 1 случае – хронический бронхит и в 18 – остеохондроз позвоночника самостоятельно или в сочетании с патологией ЛОР-органов и органов зрения (хронический ларингит, хронический фарингит, легкая степень тугоухости, нетяжелая миопия).

Работники ИРТ были практически здоровыми лицами, т.е. в соответствии с определением – лицами, не состоящими на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования, и которые на момент обследования выполняли полный объем своих профессиональных обязанностей и вели привычный для них образ жизни [255].

Средний балл психоэмоционального напряжения не отличался от показателя лиц контрольной группы ($3,09 \pm 0,04$ и $3,03 \pm 0,02$ соответственно; $p > 0,05$).

Критерии включения в исследование:

– практически здоровые лица обоего пола, длительно подвергающиеся воздействию внешнему γ -облучению в пределах профессионально регламентированных доз;

– информированное согласие на исследование.

Критерии исключения из исследования:

– наличие острого заболевания;

– период обострения имеющихся соматических заболеваний.

Однократное исследование периферической крови проведено 24 работникам. Двум мужчинам (52 и 56 лет) с суммарными дозами облучения 111,84 мГр за 15 лет и 74,09 мГр за 22 года соответственно и двум женщинам (44 и 48 лет) с суммарными дозами облучения 24,25 мГр за 11 лет и 103,96 мГр за 14 лет соответственно по амбулаторным картам проведен анализ показателей периферической крови в динамике за весь период работы и исследован клеточный состав костного мозга через 15 лет и 22 года после начала профессиональной деятельности у мужчин и через 11 и 14 лет у женщин.

Состояние адаптивного и естественного иммунитета исследовано у 14 работников ИРТ, состояние окислительных процессов и функция плазматических мембран – у 13 человек, 7 работникам проведена биопсия кожно-мышечного лоскута с целью изучения сосудов МЦР.

2.2.3. Характеристика групп сравнения

Группы сравнения состояли из 147 пациентов с нозологическими формами, аналогичными выявленным в группе ЛПА на ЧАЭС.

Критерии включения в группу:

- мужчины в возрасте 28–61 года;
- наличие информированного согласия на проведение обследования.

Критерии исключения:

- возраст менее 28 и более 61 лет;
- отсутствие информированного согласия.

Были выделены следующие группы.

Группу с заболеваниями бронхолегочной системы составили 57 человек: у 18 была диагностирована ХОБЛ, у 21 – ХБ, 12 человек были «безусловными курильщиками» табака.

В этой группе проведено:

- 57 пациентам – спирография и бодиплетизмография; 28 – исследование биомеханики дыхания; 12 – определение диффузионной способности; 15 – КТВР и перфузионная сцинтиграфия легких, 23 – определение газового состава артериальной крови.

Группу с заболеваниями сердечно-сосудистой системы составили 50 человек: у 21 была ИБС стенокардия напряжения 1–3-го ФК, у 1 – ИБС ПИКС, 5 – ИБС с нарушением сердечного ритма; 16 – гипертоническая болезнь 1–3-й стадии и у 7 пациентов СДВНС.

В этой группе проведено:

- 21 пациенту – ЭхоКГ в двухмерном и М-модальном режимах в ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН.

Группу с заболеваниями органов пищеварения составили 64 пациента: 29 (45%) имели заболевания ЖКТ и 35 (55%) – гепатобилиарной системы.

В этой группе проведено ЭГДС, УЗИ органов живота (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек), а также исследование дуоденального содержимого и кала на яйца гельминтов.

Группу, с поражением нервной системы состояла из 25 пациентов, которым проведено исследование психического состояния по шкале MMSE и оценка неврологического статуса.

В этой группе также проведено:

- 14 пациентам – МРТ головного мозга; 24 – ЭНМГ периферических двигательных нервов.

В качестве группы сравнения для сопоставления показателей периферической крови взяты результаты исследования 87 лиц – работников предприятий г. Томска, проходивших диспансерное обследование.

Группу сравнения для сопоставления результатов морфологического исследования сосудов МЦР в биоптате кожно-мышечного лоскута составил 21 мужчина.

Группу сравнения для показателей врожденного и приобретенного иммунитета была сформирована из 61 пациента.

Группу сравнения для анализа состояния окислительных процессов и функции плазматических мембран в организме составили 10 пациентов.

2.2.4. Характеристика контрольных групп

Группы контроля составляли 178 практически здоровых лиц. Отсутствие в этих группах заболеваний основывалось на сборе анамнеза, физическом и параклинических методах исследования (общий анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ЭКГ).

Критерии включения в группы:

- возраст 28–61 лет;
- наличие информированного согласия на проведение обследования.

Критерии исключения:

- возраст менее 28 и более 61 лет;
- отсутствие информированного согласия.

Среди здоровых лиц были выделены следующие группы контроля.

Группу контроля для ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения с заболеваниями бронхолегочной системы составили 50 мужчин.

В этой группе проведено:

- 50 – спирография и бодиплетизмография, 50 – исследование биомеханики дыхания, 8 – определение диффузионной способности легких, 6 – КТВР и перфузионная сцинтиграфия легких.

В качестве нормальных показателей газового состава крови использованы приводящиеся в литературе результаты исследования здоровых лиц [111].

Группу контроля для ЛПА на ЧАЭС и для пациентов группы сравнения, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы, составили 19 человек, которым проведена ЭхоКГ в двухмерном и М-модальном режиме в отделении функциональных методов исследования ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН.

Для выявления изменений в системе кроветворения у ЛПА на ЧАЭС использовали представленные в литературе результаты исследования периферической крови здоровых лиц [65, 286]. Во всех случаях использовали рекомендованную норму, ограниченную пределами $M \pm 1,5\sigma$ от средней величины.

Показатели клеточного состава костного мозга у ЛПА на ЧАЭС сравнивали с миелограммой жителей г. Томска и определялись у мужчин и женщин отдельно [322].

Исследование показателей врожденного и приобретенного иммунитета проведено у 106 здоровых лиц.

Состояние окислительных процессов и функция плазматических мембран представлены результатами исследования 13 лиц.

Для морфологического контроля сосудов МЦР исследованы кожно-мышечные образцы, полученные при аутопсии 16 здоровых лиц (12 мужчин и 4 женщин) в возрасте от 27 до 57 лет, средний возраст ($47,4 \pm 3,2$) года), погибших вследствие острых травм.

Анамнез собирали со слов родственников, исключались образцы лиц, у которых при полном судебно-медицинском вскрытии выявлялась существенная соматическая патология.

2.3. Методы клинического и лабораторно-инструментального обследования

2.3.1. Методы общего клинического обследования

Для изучения выраженности клинических признаков заболеваний у всех ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения при поступлении в стационар и в периоде госпитализации ежедневно исследовались субъективные и физические симптомы/синдромы систем организма.

У ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения с ХБ, ХОБЛ определяли индекс курильщика, частоту обострений заболевания, выявляли начало и продолжительность заболевания, наличие одышки, кашля, признаков воспаления. При физическом исследовании определяли форму грудной клетки, изменение перкуторного звука и дыхания, наличие дополнительных шумов и признаков легочной гипертензии. Параклинические методы обследования включали общий анализ крови и мочи; микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты, у части – рентгенологическое исследование легких, по показаниям фибробронхоскопия (ФБС).

У ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения с ИБС, ГБ, СДВНС определяли индексы массы тела и курения, выявляли и анализировали кардиальные симптомы: боль в сердце, сердцебиение, головную боль, головокружение, признаки сердечной недостаточности по большому и малому кругам кровообращения. При физическом исследовании выявляли изменение границ и тонов сердца, симптомы сердечной недостаточности. Параклинические методы обследования включали общий анализ крови и мочи, определение уровня холестерина в крови, глюкозы крови, показатели трансаминаз крови, ЭКГ, измерение артериального давления (АД). Влияние вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую систему оценивали с помощью индекса Кердо.

Пациентам с микроваскулярной формой ИБС диагноз устанавливался при обследовании в ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. Для верификации атипичной стенокардии им проведено углубленное кардиологическое обследование, включающее определение липидного спектра, толерантности к физической

нагрузке, селективную коронарографию и вентрикулокардиографию с биопсией миокарда правого желудочка.

У ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения с заболеваниями органов пищеварения выявляли и анализировали болевой и диспептический синдромы.

При физическом исследовании определяли наличие малых «печеночных» признаков, воспалительные изменения желчного пузыря, печени, изменение границ органов. Параклинические методы исследования включали общий анализ крови и мочи, исследование кала на яйца гельминтов, дуоденальное зондирование, определение билирубина, трансаминаз, альфа-амилазы и глюкозы крови.

Исследование когнитивной сферы

Исследование когнитивной функции проводили с помощью теста MMSE с оценкой результата в баллах [55, 430]. Исследование включало шесть пунктов.

1. Ориентация во времени: назовите год, время года, число, день недели, месяц (0–5 балла).
2. Ориентация в месте: где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж) (0–5 балла).
3. Восприятие: повторение трех слов: яблоко, стол, монета (0–3 балла).
4. Концентрация внимания и счет: серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз, либо: произнесите слово «земля» наоборот (0–5 балла).
5. Память: вспомните 3 слова (яблоко, стол, монета) (0–3 балла);
6. Речевые функции:
 - а) называние предметов (ручка, часы) (0–2 балла);
 - б) повторение сложного предложения: «Никаких если, и или, но» (0–1 балл);
 - в) 3-этапная команда: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол» (0–3 балла);
 - г) Прочтите и выполните: «Закройте глаза» (0–1 балл);
 - д) Напишите предложение (0–1 балл);
 - е) Срисуйте рисунок (0–1 балл).

Оценка результатов теста получается путем суммирования результатов по каждому из пунктов, в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

Результаты теста имеют следующее значение: 28–30 баллов – нарушения когнитивных функций отсутствуют; 24–27 баллов – легкие (преддементные) когнитивные нарушения; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – деменция тяжелой степени выраженности.

2.3.2. Показатели вентиляционной функции легких

Показатели вентиляции АД определяли с помощью прибора «Masterlab Pro» (Erich Jaeger, Германия). Рассчитывали минутный объем дыхания (МОД); структуру общей емкости легких (ОЕЛ): жизненную емкость легких (ЖЕЛ), функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ); объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁); показатели петли поток–объем: пиковую объемную скорость (ПОС), максимальную объемную скорость (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅); бронхиальное сопротивление (Raw_{tot}). Полученные результаты выражали в процентах к должным величинам.

Нарушение вентиляционной функции легких (ВФЛ) оценивали по интегральным показателям – ЖЕЛ и ОФВ₁. Снижение ЖЕЛ либо ОФВ на 15–35% от нормы расценивалось как нарушение ВФЛ I ст. по рестриктивному либо обструктивному типу соответственно [28]. Снижение ЖЕЛ, ОФВ₁ на 36–55% от нормы было отнесено ко II ст. нарушения ВФЛ, снижение этих показателей более чем на 55% – к III ст. нарушения ВФЛ. Снижение ОФВ₁ при нормальной ЖЕЛ рассматривалось как обструктивный тип нарушения ВФЛ. Снижение ЖЕЛ расценивалось как рестриктивные нарушения вентиляции легких, при этом ОФВ₁ мог снижаться параллельно уменьшению ЖЕЛ. Изолированное снижение ЖЕЛ рассматривалось как рестриктивный тип. Смешанный тип нарушения ВФЛ определялось по преобладанию обструктивных

нарушений над рестриктивными (ЖЕЛ – I ст., ОФВ₁ – II ст.; ЖЕЛ – I ст., ОФВ₁ – III ст.)

По показателям петли поток–объем (ППО) определяли уровень обструктивных изменений – ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀ МОС₇₅ – степень нарушения определяли по стандартной схеме [285].

Бронхиальное сопротивление ($R_{aw_{tot}}$) определяли методом общей бодиплетизмографии и оценивали в процентах к должным величинам.

Расчеты объемных величин газа выполнялись в системе ВTPS и выражались в абсолютных цифрах и в процентах к должным величинам по Р.Ф. Клементу [125].

2.3.3. Биомеханика дыхания

Показатели биомеханики дыхания записывали путем одновременной регистрации спирограммы, пневмотахограммы и транспульмонального давления (ТПД) с помощью методики зондирования пищевода на пневмотахографе («Медфизприбор», г. Казань) [327].

Измеряли минутный объем дыхания, по циклу спокойного дыхания строили дыхательную петлю, по стандартной методике рассчитывали общую (ОРД), удельную (УРД) и эластическую работу дыхания (ЭРД), отношение ЭРД к ОРД, общую неэластическую работу дыхания на вдохе (ОНРД_{вд}) и выдохе (ОНРД_{выд}), динамическую растяжимость (C_{dyn}) определяли по стандартной методике в условиях прерывания воздушного потока на 0,5 с три раза на вдохе и выдохе, измеряли соотношение разницы объема между двумя прерываниями и давления, статическую растяжимость (C_{st}), которая определялась путем прерывания воздушного потока на 0,5 с. Эластическую тягу легких (ЭТЛ) – максимальное отрицательное статическое ТПД – измеряли на высоте резервного вдоха при открытой голосовой щели, на кривой ТПД брали расстояние от уровня атмосферного давления до плато [327, 329]. Коэффициент ретракции (КР) рассчитывали по стандартной формуле – ЭТЛ/ОЕЛ, общая растяжимость легких (ОР) равна обратному соотношению – ОЕЛ/ЭТЛ. Общее неэластическое

сопротивление (ОНС) измеряли отношением динамического компонента ТПД при спонтанном дыхании к средней скорости воздушного потока на вдохе и выдохе. Аэродинамическое сопротивление (АС) определяли отношением альвеолярного давления, измеренного по динамическому компоненту ТПД в условиях прерывания воздушного потока на 0,5 с к соответствующей скорости воздушного потока [327, 329]. Тканевое трение (ТТ) составляло разницу между ОНС и соответствующего АС на вдохе или на выдохе [329].

2.3.4. Диффузионная способность легких

Диффузионную способность легких исследовали в общей клинической лаборатории с использованием универсальной бодикамеры «Masterlab Pro» (Erich Jaeger, Германия), с помощью трансфер-фактора (ТЛСО), методом однократной задержки дыхания (single breath method) с использованием СО [70]. Дополнительно определяли отношение ТЛСО к альвеолярному объему (ТЛСО/VA) – «удельную диффузию», индекс альвеолярного распределения – отношение альвеолярной вентиляции к ОЕЛ (Va/TLC), диффузию, скорректированную по гемоглобину (ТЛСО_{SB}) [311].

2.3.5. Исследование газового состава артериальной крови

Газовый состав крови определяли с помощью программы «Stat Profile» на приборе «Nova Biomedical» (США) в ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. В качестве контрольной группы были взяты референтные значения здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с представителями основной группы и группы сравнения. Определяли парциальное давление кислорода (pO₂), углекислого газа (pCO₂), насыщение крови кислородом (SaO₂) [285].

Состояние функции аппарата внешнего дыхания анализировали по классификации, предусматривающей выделение функциональных классов по газовому составу капиллярной (артериальной) крови и вентиляционным показателям. Для Ia ФК характерно снижение вентиляционной функции легких 1–3-й степени обструктивного, рестриктивного или смешанного типа, газы крови в норме. Для Ib ФК свойственны те же нарушения вентиляционной функции

легких и нормальные показатели насыщения кислородом (93–98%), отмечается снижение парциального давления PaO_2 (менее 80 мм рт. ст.) или парциального давления PaCO_2 (менее 35,5 мм рт. ст.). II и III ФК характеризуются развитием гипоксемии [111].

Для дыхательной недостаточности анализировали газометрические показатели (PaO_2 менее 80 мм рт. ст. и SaO_2 менее 95%) [274].

2.3.6. Компьютерная томография легких по методике высокого разрешения

КТВР органов грудной полости проводили на односрезовом спиральном компьютерном томографе Toshiba Xpress GX (Япония) по стандартной программе, с толщиной томографического слоя 7.0 мм, в фазу вдоха [51, 143].

Проводилась денситометрическая оценка плотности легочной ткани (ед. НУ) на 3 уровнях: 2 см выше дуги аорты, на уровне бифуркации трахеи, 2 см выше уровня купола диафрагмы. Зона интереса включала легочную ткань от прикорневых отделов легкого, исключая зону корня легкого с его структурами, до субплевральных отделов.

На аналогичных уровнях выполнялась серия «тонких срезов» с толщиной томографического слоя 1,0 мм и восстановлением изображения по алгоритму высокого разрешения для выявления и оценки структурных изменений легочной ткани (сосуды, эмфизема легких, пневмофиброз, его характер). Оценка данных изменений проводилась визуально.

2.3.7. Перфузионная сцинтиграфия легких

Перфузионная сцинтиграфия легких проводилась на гамма-камере «Searle Scintiscan» (США) с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – микросферами альбумина.

Количественную оценку регионарных сцинтиграмм каждого легкого выполняли путем определения коэффициента Upper/Low (U/L), апикально-базального градиента перфузии, отражающего соотношение радиоактивности в верхних и нижних отделах легких [119, 172].

2.3.8. Магнитно-резонансная томография головного мозга

МРТ головного мозга была выполнена на аппарате «Magnitom Open» (Siemens). Оценивали размеры ликворосодержащих емкостей головного мозга (боковые желудочки, третий желудочек, мостомозжечковые углы), интенсивность ликвора и белого вещества [352].

2.3.9. Эхокардиография

Эхокардиография выполнялась на ультразвуковой системе Ultramark – 9 (HDI) фирмы ALI (США) в отделе функциональных методов исследования ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. Во время ЭхоКГ регистрировались ЭКГ и АД с помощью автоматической системы Bosotron-2 (фирмы “Bosch+Sohn”, Германия). ЭхоКГ проводилась в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси ЛЖ). Конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) вычислялись с использованием метода Simpson из апикальной позиции на уровне 4 и 2 камер [370]. Измерение толщины стенки и размеры полостей сердца в фазы систолы и диастолы проводились в М-режиме [370].

Масса миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux [421] и критериям ASE [460]. За ГЛЖ принимали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), оцениваемый в М-режиме, более 95 г/м^2 – у женщин и более 115 г/м^2 – у мужчин.

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась согласно EAE/ASE рекомендациям [460]. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному кровотоку на уровне 4 камер из апикального доступа в импульсно-волновом режиме. Определяли максимальные скорости раннего (E_{mitr}), позднего наполнения (A_{mitr}), их отношения (E/A_{mitr}) и времени изоволюмического расслабления (IVRT) (период между окончанием кровотока в выносящем тракте и началом кровотока в приносящем тракте ЛЖ при одновременной регистрации митрального и аортального потоков), время замедления раннего диастолического

наполнения левого желудочка (DT, мс). За нарушение глобальной диастолической функции ЛЖ принимали: $E/A_{mitr} < 1,0$ и (или) IVRT 90 мс и более [349]. Показатели определялись при нормальной частоте сердечных сокращений [24].

2.3.10. Иммунологические методы исследования

Определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов, популяций лимфоцитов с использованием моноклональных антител к антигенам $CD16^+$, $CD72^+$ клеток в лимфоцитотоксическом тесте, к антигенам $CD4^+$, $CD8^+$ клеток – иммунофлюоресцентным методом [242].

Концентрацию иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, ЦИК – методом селективной преципитации с полиэтиленгликолем 6000 [464]. Показатели системы нейтрофильного фагоцитоза оценивались по фагоцитарной активности нейтрофилов – проценту активных нейтрофилов (ПАН), проценту завершенности фагоцитоза (ПЗФ), фагоцитирующих клеток (ФИ, фагоцитарный индекс) и поглотительной способности нейтрофилов (ПСН, Фч, фагоцитарное число) [242].

Исследование проводилось в лаборатории клинической психонейроиммунологии ФГБУ НИИ психического СО РАМН и в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ.

2.3.11. Электронейромиографическое исследование

Для верифицированного сравнения количественных характеристик, описывающих основные функциональные параметры нервной системы (возбудимости, раздражимости и проводимости) проведено исследование порога возбудимости, измерение амплитуды вызванного потенциала и скорости проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов.

В каждой из групп сравнения проводилось электронейромиографическое исследование четырех нервных проводников верхних (*n. medianus dexter*, *n. medianus sinister*) и нижних (*n. peroneus dexter*, *n. peroneus sinister*) конечностей

с помощью электромиографа фирмы «Микромед» (Венгрия) по методике, предложенной Л.О. Бадалян и И.Л. Скворцовой [21]. Для этого использовали два накожных биполярных электрода с расстоянием между пластинами 20 мм и проводили стимуляцию соответствующего нерва прямоугольными импульсами постоянного электрического тока различной силы длительностью 0,5 с.

При ЭНМГ-исследовании *n. medianus* и *n. perioneus* справа и слева статистически значимых различий в показателях у ЛПА на ЧАЭС и в группе сравнения не выявлено.

При сравнении порога возбудимости и амплитуды М-ответа асимметрии при исследовании *n. medianus* и *n. perioneus* одной стороны также не выявлено, поэтому в данном случае приведены показатели при исследовании *n. medianus dexter*.

2.3.12. Исследование показателей прооксидантной и антиоксидантной систем организма и функции плазматических мембран

Содержание конъюгированных диеновых и триеновых структур гидроперекисей липидов оценивали методом, основанным на их способности поглощать ультрафиолетовый свет, уровень ТБК-реактивных продуктов, основным из которых является МДА – по образованию окрашенного триметинового комплекса с тиобарбитуровой кислотой [47].

Активность антиоксидантных ферментов определяли спектрофотометрическими методами [16]: каталазы – методом, основанным на способности H_2O_2 к образованию окрашенного комплекса с солями молибдата аммония, супероксиддисутазы (СОД) – методом, основанным на торможении автоокисления эпинефрина при $pH = 10,2$.

Активность растворимой формы фермента плазматических мембран 5'НТ определяли путем регистрации неорганического фосфата, освобождаемого при гидролизе 5'-АМФ [446].

Исследование проводилось на кафедре биохимии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ.

2.4. Морфологические методы

2.4.1. Исследование сосудов микроциркуляторного русла

Биопсия кожно-мышечного лоскута из области задней поверхности внешне неизменной кожи голени в условиях хирургической клиники ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ проведена у 36 ЛПА на ЧАЭС, 7 добровольцев – работников ИРТ (4 мужчин и 3 женщин), в группе сравнения и контроля.

Взятый при биопсии материал фиксировался в 12%-м растворе нейтрального формалина, обезживался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, толуидиновым синим. Среди выявляемых структурных сдвигов в системе МЦР выделяли собственно сосудистые и внесосудистые патологические морфологические изменения [391]. Обращалось внимание на тип воспалительной реакции, глубину поражения сосудистой стенки и калибр измененных сосудов, подсчитывалась плотность инфильтрата из расчета на 1 мм^2 среза [315]. При описании морфологической картины поражения сосудов воспалительного характера использовали более часто употребляемый термин «вакулит», эквивалентный термину «ангиит» [251]. Под васкулитом понимали повреждение сосудистой стенки с ее инфильтрацией клеточными элементами [146].

Васкулит выраженной степени характеризовался густой мононуклеарной клеточной инфильтрацией сосудистой стенки, периваскулярной соединительной ткани с распространенным (более 75%) поражением элементов МЦР, вовлечением сосудов мышечной ткани, наличием периваскулярного склероза и облитерации просвета сосудов.

Продуктивный васкулит минимальной степени проявлялся негустой клеточной инфильтрацией сосудистой стенки с вовлечением менее 25% элементов МЦР. Пролиферация эндотелия при отсутствии клеточной воспалительной реакции расценивались как проявление пролиферативной васкулопатии [264].

Для изучения влияния малых доз внешнего γ -излучения на систему МЦР, исключения преимущественного местного изменения сосудов МЦР ног от радионуклидов, выпавших на землю, одновременно проведена кожно-мышечная биопсия из области внешне неизменной кожи голени и внешне неизменной поверхности кожи плеча у 5 ЛПА на ЧАЭС с последующей подготовкой и окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, толуидиновым синим.

2.4.2. Исследование нервных проводников

Исследование нервных проводников проводилось в биоптате кожно-мышечного лоскута из области задней поверхности внешне неизменной кожи голени в условиях хирургической клиники ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ. Для выявления нервного аппарата кожи был использован материал, фиксированный в 12%-м нейтральном формалине, срезы готовили на замораживающем микротоме, затем импрегнировали 20%-м раствором азотнокислого серебра по Бильшовскому–Грос.

2.4.3. Исследование миокарда правого желудочка

В порядке верификации атипичного болевого синдрома 14 ЛПА на ЧАЭС без гемодинамически значимых изменений коронарных артерий по данным селективной коронарографии во время кардиовентрикулографии проведен забор биопсийного материала из верхушки и свободной стенки правого желудочка.

Взятые в процессе кардиовентрикулографии кусочки эндомиокарда правого желудочка фиксировались в формалине, после проводки заливались в парафин, и срезы толщиной в 5–7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону и исследовались с применением световой и поляризационной микроскопии на микроскопе МБИ-15.

Исследование проводилось в патоморфологической лаборатории ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН.

2.4.4. Исследование клеточного состава костного мозга

Исследование клеточного состава костного мозга проведено у 28 ЛПА на ЧАЭС и 4 добровольцев – работников ИРТ.

Костный мозг получали при госпитализации пациентов в клинику пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, пункцией грудины по методу Аринкина с помощью иглы Кассирского с последующим морфологическим исследованием.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Ins., США). Количественные характеристики групп представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое выборочной совокупности, m – ошибка среднего арифметического. При характере распределения количественных данных, отличном от нормального, числовые характеристики групп представлены в виде медианы Me , верхнего и нижнего квартилей ($Q1-Q3$).

Статистическая значимость различий средних значений количественных признаков между группами оценивалась с помощью непараметрического теста Манна–Уитни для независимых выборок.

При сравнении средних значений показателей трех и более групп учитывалась поправка Бонферрони на множественность сравнений. Для сравнения частот встречаемости качественных признаков в исследуемых группах использовали критерий χ^2 [31, 61]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями бронхолегочной системы

Группу исследованных ЛПА на ЧАЭС составили 49 мужчин в возрасте от 38 до 61 лет (средний возраст $(50,1 \pm 0,9)$ года). До участия в восстановительных работах на ЧАЭС ликвидаторы имели следующие профессии: водитель – 23 человека, строитель (штукатур) – 7, электросварщик – 5, тракторист – 5, слесарь – 3, прочие профессии – 6 человек (табл. 3).

Таблица 3

Профессии у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения до участия в восстановительных работах, абс. (%)

Профессия	ЛПА на ЧАЭС (n = 49)	Группа сравнения (n = 57)
Водитель	23 (47)	28 (49)
Штукатур	7 (14)	7 (12)
Электросварщик	5 (10)	4 (7)
Тракторист	5 (10)	4 (7)
Слесарь	3 (7)	5 (9)
Прочее	6 (12)	9 (16)

Исследуемые лица с июня 1986 г., в 1987 и 1988 гг. выполняли разную по характеру и месту работу в 30-километровой зоне ЧАЭС. Из этой группы в 1986 г. в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС участвовали 12 человек, в 1987 г. – 19, в 1988 г. – 8 человек.

Паспортизированная доза внешнего γ -облучения составила $(130,0 \pm 10,0)$ мГр. Характер аварийных работ и основное место проведения работ, выполнявшихся ликвидаторами на ЧАЭС, представлены в табл. 4, 5.

Небольшая часть (6%) ЛПА, работавших на территории станции с июня 1986 г., отмечали наличие во время работ на ЧАЭС сухого кашля, першения в горле – симптомов острого ларингита, трахеобронхита. У большинства (94%) ЛПА симптомы острого поражения верхних дыхательных путей отсутствовали.

Таблица 4

Характер работ, выполнявшихся ЛПА на ЧАЭС

Вид выполняемых работ	%
Дезактивация	41
Строительство	27
Администрирование	8
Прочее	24

Таблица 5

Место проведения работ (основное), выполнявшихся ЛПА на ЧАЭС

Место проведения работ	%
В помещении	8
На технике (автомобиль, трактор)	25
На открытой местности	67

Средний возраст представителей группы сравнения (57 человек) составил $(49,0 \pm 1,3)$ лет. Профессиональная занятость лиц группы сравнения представлена в табл. 3. Водителями работали 28 человек, штукатурами – 7, электросварщиками – 4, трактористами – 4, слесарями – 5, прочие профессии имели 9 человек.

Клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в табл. 6. ХБ был выявлен у 19 (39%) ЛПА на ЧАЭС, ХОБЛ – у 18 лиц (37%), «безусловными курильщиками» были 12 человек (24%). Средняя продолжительность заболеваний бронхолегочной системы составила $(5,4 \pm 1,0)$ лет. Прием алкогольных напитков не отрицали 15 человек (31%).

ХБ был выявлен у 21 представителя группы сравнения (36%), ХОБЛ отмечалась у 18 (32%), «безусловными курильщиками» были 18 человек (32%).

Средняя продолжительность заболеваний бронхолегочной системы составила ($7,6 \pm 1,0$) лет (табл. 6). Прием алкогольных напитков не отрицали 17 человек (30%).

Таблица 6

Клиническая характеристика группы ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями бронхолегочной системы и группы сравнения

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 49)	Группа сравнения (n = 57)
Возраст, лет	$50,1 \pm 0,9$	$49,0 \pm 1,3$
Диагноз, абс. (%):		
ХБ	19 (39)	21 (36)
ХОБЛ	18 (37)	18 (32)
«безусловные курильщики»	12 (24)	18 (32)
Индекс курильщика, пачка/лет	$18,8 \pm 4,8$	$21,4 \pm 3,0$
Частота обострений в год	3–5	1–3
Средняя продолжительность заболевания бронхолегочной системы, лет	$5,4 \pm 1,0$	$7,6 \pm 1,0$
Паспортизированная доза облучения, мГр	$130,0 \pm 10,0$	–

Сопутствующие заболевания выявлялись у 46 (96%) ЛПА на ЧАЭС, что было чаще, чем у пациентов группы сравнения – 44 (75%) ($\chi^2 = 5,72$; $p = 0,0167$). Сопутствующая патология, имеющаяся у исследуемых лиц, представлена в табл. 7. Установлены статистически значимые различия у ликвидаторов, имеющих гипертоническую болезнь и ИБС, и лиц группы сравнения (15 (30%) и 3 (5%) соответственно, $\chi^2 = 12,01$; $p = 0,0005$), хронический гастрит – 11 (22%) против 4 (7%) ($\chi^2 = 5,16$; $p = 0,0231$), хронический холецистит – 37 (75%) против 29 (51%) ($\chi^2 = 6,80$; $p = 0,0091$), дисциркуляторную энцефалопатию – 18 (37%) против 8 (14%) ($\chi^2 = 7,33$; $p = 0,0068$), остеохондроз позвоночника – 38 (77%) против 21 (37%) ($\chi^2 = 17,69$; $p < 0,0001$) и деформирующий остеоартроз – 9 (18%) против

2 (3%) ($\chi^2 = 4,76$; $p = 0,0291$). Также в группе ЛПА чаще встречалась сочетанная патология (4 и более заболеваний).

Таблица 7

Сопутствующие заболевания у ЛПА на ЧАЭС и в группе сравнения, абс, (%)

Нозологическая форма	ЛПА на ЧАЭС (n = 49)	Группа сравнения (n = 57)	χ^2	p
ГБ	7 (15)	6 (10)	0,08	0,7708
ИБС	4 (8)	1 (2)	1,19	0,2747
ГБ + ИБС	15(30)	3 (5)	12,01	0,0005
ГБ + ИБС + ЯБ ДПК	1 (2)	0 (0)	0,01	0,9394
ГБ + ИБС + СД	1 (2)	0 (0)	0,01	0,9394
Хронический пиелонефрит	1 (2)	1 (2)	0,37	0,5433
ЯБ желудка, ДПК	1 (2)	6 (10)	1,85	0,1733
Хронический гастрит	11 (22)	4 (7)	5,16	0,0231
Анемия	1 (2)	0 (0)	0,01	0,9394
Хронический холецистит	37 (75)	29 (51)	6,80	0,0091
ЖКБ	1 (2)	1 (2)	0,37	0,5433
Хронический панкреатит	0 (0)	1 (2)	0,01	0,9394
Дисциркуляторная энцефалопатия	18 (37)	8 (14)	7,33	0,0068
Остеохондроз позвоночника	38 (77)	21 (37)	17,69	<0,0001
Деформирующий артроз	9 (18)	2 (3)	4,76	0,0291

3.1.1. Данные анамнеза, объективного и параклинического исследования

Частота встречаемости клинических симптомов у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения представлена в табл. 8. Отмечалась большая

выраженность одышки в группе ликвидаторов ($(2,37 \pm 0,09)$ балла), чем в группе сравнения ($(1,82 \pm 0,08)$ балла, $p < 0,05$).

Таблица 8

Частота встречаемости клинических симптомов у ЛПА на ЧАЭС и в группе сравнения, абс. (%)

Симптом	ЛПА на ЧАЭС (n = 49)	Группа сравнения (n = 57)	χ^2	p
Кашель	28 (57)	41 (72)	1,93	0,1651
Слизисто-гнойная мокрота	35 (71)	39 (68)	0,02	0,9012
Слабость	34 (69)	28 (49)	3,66	0,0557
Потливость	16 (33)	20 (35)	0,00	0,9536
Повышение T° тела	18 (37)	11 (19)	3,20	0,0736
Увеличение СОЭ	10 (20)	13 (23)	0,00	0,9502
Тахикардия	5 (10)	5 (9)	0,01	0,9349
Бочкообразная грудная клетка	10 (20)	11 (19)	0,01	0,9192
Коробочный перкуторный звук	9 (18)	11 (19)	0,02	0,8991
Везикулярное жесткое дыхание	13 (26)	20 (35)	0,55	0,4604
Везикулярное ослабленное дыхание	14 (29)	7 (12)	3,44	0,0638
Хрипы сухие, высокие	23 (47)	24 (43)	0,09	0,7616

На ЭКГ, УЗИ сердца и рентгенограмме органов грудной клетки признаков хронического легочного сердца (увеличение правого желудочка, выбухание легочного конуса) ни у кого из исследуемых лиц выявлено не было.

Также среди обследованных пациентов не было больных с сердечной декомпенсацией вследствие наличия ИБС и гипертонической болезни.

Рентгенологически в группе ЛПА на ЧАЭС и в группе сравнения одинаково часто выявлялась эмфизема – у 2 (4%) и 2 (3%) соответственно ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,7212$), пневмофиброз – у 12 (24%) и 16 (28%) ($\chi^2 = 0,00$; $p = 0,9455$) и отсутствие изменений в легких – 9 (19%) и 19 (34%) ($\chi^2 = 2,32$; $p = 0,1281$) (табл. 9).

Таблица 9

Рентгенологическая картина легких у ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения, абс.(%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 49)	Группа сравнения (n = 57)	χ^2	<i>p</i>
Эмфизема	2 (4)	2 (3)	0,13	0,7212
Пневмофиброз	12 (24)	16 (28)	0,00	0,9455
Эмфизема + пневмофиброз	26 (53)	19 (33)	5,08	0,0242
Нет изменений	9 (19)	19 (34)	2,32	0,1281

Распространенность эмфиземы легких в сочетании с пневмофиброзом была больше в группе ликвидаторов ($\chi^2 = 5,08$, $p = 0,0242$). Признаки эмфиземы и пневмофиброза у ликвидаторов были умеренными. Так, у трети ликвидаторов при наличии признаков эмфиземы на рентгенограмме структура общей емкости легких на бодиплетизмограмме не была изменена. У 65% ликвидаторов и 50% пациентов группы сравнения при наличии признаков пневмофиброза на рентгенограмме не отмечалось уменьшение ЖЕЛ, ОЕЛ.

Частота эндоскопических признаков катарального обструктивного эндобронхита, атрофического обструктивного эндобронхита, катарального атрофического эндобронхита, атрофического эндобронхита в группах не различалась (табл. 10).

Результаты фибробронхоскопии у ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения, абс. (%)

Эндоскопическое заключение	ЛПА на ЧАЭС (n = 12)	Группа сравнения (n = 14)	χ^2	<i>p</i>
Катаральный обструктивный эндобронхит	3 (25)	4 (29)	0,06	0,8113
Атрофический обструктивный эндобронхит	4 (33)	3 (21)	0,06	0,8113
Катаральный атрофический эндобронхит	3 (25)	4 (29)	0,06	0,8113
Атрофический бронхит	2 (17)	3 (21)	0,04	0,8478

3.1.2. Показатели вентиляционной функции легких

Анализ вентиляционной функции легких показал (табл. 11), что в целом у ликвидаторов отмечалось достоверное увеличение МОД по сравнению с таковым в группах сравнения ($p < 0,05$) и контроля ($p < 0,001$), а также снижение МОС₅₀ ($p < 0,05$) I степени и МОС₇₅ ($p < 0,001$) II степени по сравнению с контрольной группой. ПОС ($p < 0,01$) и ОФВ₁ ($p < 0,001$) также были снижены, но оставались в пределах нормы.

Выявленные изменения вентиляционных показателей в целом в обеих группах мы расценивали как обструктивный тип, не более, так как бронхиальное сопротивление у исследованных лиц не было повышено. Обструктивные изменения были функциональными и выявлялись только при маневрах с форсированным выдохом. Увеличение МОД у больных обеих групп также нельзя связывать с обструктивными нарушениями, поскольку не обнаружено повышения бронхиального сопротивления. Однако увеличение МОД могло быть обусловлено повышением других видов сопротивления, которые не позволяли определить использованные методики.

Показатели вентиляции легких у ЛПА на ЧАЭС,
группах сравнения и контроля ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 49)	Группа сравнения (2) (n = 57)	Контрольная группа (0) (n = 50)	p_{1-0}	p_{2-0}	p_{1-2}
ЖЕЛ, %	108,9 ± 2,2	107,5 ± 2,2	103,4 ± 2,0	–	–	–
ОФВ ₁ , %	95,4 ± 3,0	89,9 ± 4,0	111,7 ± 1,9	< 0,001	< 0,001	–
МОД, л/мин	11,6 ± 0,5	10,5 ± 0,3	8,7 ± 0,3	< 0,001	< 0,001	< 0,05
ООЛ, %	110,9 ± 5,7	109,8 ± 4,8	107,1 ± 8,5	–	–	–
ОЕЛ, %	110,1 ± 2,8	108,1 ± 2,0	108,8 ± 4,4	–	–	–
ФОЕ, %	106,1 ± 4,4	107,5 ± 4,6	110,8 ± 5,1	–	–	–
ПОС, %	100,6 ± 3,7	98,2 ± 4,3	112,4 ± 1,8	< 0,01	< 0,01	–
МОС ₂₅ , %	78,8 ± 4,9	74,5 ± 5,4	85,0 ± 9,4	–	–	–
МОС ₅₀ , %	59,8 ± 3,7	58,9 ± 4,7	85,0 ± 9,4	< 0,05	< 0,05	–
МОС ₇₅ , %	37,3 ± 3,2	36,6 ± 3,3	85,0 ± 9,4	< 0,001	< 0,001	–
Raw _{tot} %	85,8 ± 3,4	85,6 ± 6,5	60,4 ± 16,4	–	–	–

В группе ЛПА на ЧАЭС с ХОБЛ выявлены обструктивные нарушения (Raw_{tot} (118,1 ± 12,7)%), однако статистически значимых различий между группами при сравнении соответствующих нозологических форм не выявлено (табл. 12).

Следовательно, по показателям вентиляции легких невозможно судить о наличии проявлений радиационного повреждения легких (в том числе и лучевого пневмофиброза).

Показатели вентиляции легких у исследуемых лиц внутри групп по нозологическим формам ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 49)			Группа сравнения (n = 57)		
	«Безусловные курильщики» (n = 12)	ХБ (n = 19)	ХОБЛ (n = 18)	«Безусловные курильщики» (n = 18)	ХБ (n = 21)	ХОБЛ (n = 18)
ЖЕЛ, %	114,1 ± 3,7	108,7 ± 3,3	105,7 ± 4,2	113,5 ± 2,0	110,4 ± 2,9	98,2 ± 5,0
ОФВ ₁ , %	105,7 ± 4,5	101,9 ± 2,7	75,4 ± 5,5	102,7 ± 3,0	101,7 ± 4,1	63,2 ± 8,8
МОД, л/мин	11,5 ± 0,7	10,8 ± 0,6	13,4 ± 0,8	10,0 ± 0,5	10,7 ± 0,5	13,0 ± 0,7
ООЛ, %	104,0 ± 7,3	97,7 ± 6,3	128,2 ± 12,1	99,4 ± 8,7	105,7 ± 5,7	129,1 ± 9,7
ОЕЛ, %	112,8 ± 6,3	105,2 ± 3,4	112,7 ± 4,8	107,1 ± 3,5	106,3 ± 3,3	111,6 ± 3,8
ФОЭ, %	103,6 ± 5,0	106,5 ± 5,9	107,5 ± 9,8	94,6 ± 6,7	105,4 ± 6,5	124,6 ± 9,9
ПОС, %	113,1 ± 3,5	112,2 ± 5,4	80,7 ± 5,3	117,5 ± 5,1	107,6 ± 3,4	67,9 ± 8,2
МОС ₂₅ , %	89,0 ± 7,8	97,0 ± 7,1	53,9 ± 6,5	89,7 ± 7,9	88,8 ± 6,1	42,6 ± 10,1
МОС ₅₀ , %	69,8 ± 6,0	72,0 ± 5,0	41,2 ± 5,0	70,4 ± 5,6	72,0 ± 7,0	32,1 ± 8,5
МОС ₇₅ , %	45,6 ± 5,6	44,4 ± 5,4	24,8 ± 4,0	43,4 ± 4,3	46,4 ± 5,4	18,5 ± 4,9
Raw _{tot} , %	71,0 ± 8,4	73,1 ± 7,5	118,1 ± 12,7	80,6 ± 7,6	69,6 ± 6,0	121,3 ± 20,4

3.1.3. Показатели биомеханики дыхания

Результаты исследования работы дыхания и ее фракций приведены в табл. 13. В группе сравнения, как и в основной группе по сравнению с контролем отмечалось увеличение МОД ($p < 0,05$; $p < 0,001$), ОРД ($p < 0,05$; $p < 0,001$), УРД ($p < 0,05$; $p < 0,01$), ЭРД ($p < 0,05$; $p < 0,001$), ОНРД_{вд} ($p < 0,01$; $p < 0,001$); у ликвидаторов была увеличена и ОНРД_{общ} ($p < 0,05$).

Выявлены статистически значимые различия увеличения МОД ($p < 0,05$), ОРД ($p < 0,05$) и ЭРД ($p < 0,05$) у ликвидаторов относительно этих показателей в группе сравнения (табл. 13).

Таблица 13

Работа дыхания и ее фракции у ЛПА на ЧАЭС,
в группах сравнения и контроля ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 32)	Группа сравнения (2) (n = 28)	Контроль- ная группа (0) (n = 50)	p_{1-0}	p_{2-0}	p_{1-2}
МОД, л/мин	12,8 ± 0,9	9,4 ± 0,3	8,7 ± 0,3	< 0,001	< 0,05	< 0,05
ОРД, кг·м/мин	0,64 ± 0,08	0,41 ± 0,06	0,28 ± 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,05
УРД, кг·м/л	0,050 ± 0,005	0,040 ± 0,007	0,030 ± 0,003	< 0,01	< 0,05	–
ЭРД, кг·м/мин	0,41 ± 0,05	0,27 ± 0,04	0,18 ± 0,01	< 0,001	< 0,05	< 0,05
ЭРД/ОРД, %	72,6 ± 4,3	69,5 ± 7,4	60–70	–	–	–
ОНРД _{вд} , кг·м/мин	0,17 ± 0,04	0,15 ± 0,03	0,06 ± 0,01	< 0,001	< 0,01	–
ОНРД _{ввд} , кг·м/мин	0,18 ± 0,04	0,14 ± 0,03	0,12 ± 0,02	–	–	–
ОНРД _{общ} , кг·м/мин	0,35 ± 0,07	0,24 ± 0,04	0,18 ± 0,03	< 0,05	–	–

Увеличение ОРД происходило преимущественно за счет МОД, однако была повышена и УРД, что указывало на повышение механической стоимости 1 л вентиляции, т.е. повышение суммарного внутрилегочного сопротивления.

Увеличение ЭРД у ЛПА относительно такового в группе сравнения могло быть обусловлено наличием у ликвидаторов пневмофиброза, выраженного в большей степени. Так, рентгенологически пневмофиброз в сочетании с эмфиземой легких у ЛПА встречался чаще.

Сравнительный анализ показателей работы дыхания внутри групп по нозологическим формам представлен в табл. 14.

В группе ЛПА «безусловных курильщиков» увеличение ОНРД_{выд} статистически значимо различалось ($p < 0,05$) относительно «безусловных курильщиков» группы сравнения.

В группе ЛПА с ХБ было выявлено увеличение МОД ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами, страдающими ХБ, в группе сравнения. В этой же подгруппе отмечена большая встречаемость одышки.

В группе ЛПА с ХОБЛ соотношение ЭРД/ОРД равнялось ($70,9 \pm 5,4$) %, что соответствовало норме, однако оно статистически значимо различалось от идентичного показателя лиц группы сравнения с ХОБЛ ($p < 0,05$), где ЭРД/ОРД было равно ($53,2 \pm 5,1$) %. Для обструктивной патологии характерно снижение ЭРД/ОРД, поэтому увеличение данного соотношения в группе ликвидаторов с ХОБЛ указывает на большую степень выраженности рестриктивных изменений (по-видимому, пневмофиброза) у данной категории лиц, в пользу этого факта свидетельствует и увеличение ЭРД ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей эластического сопротивления легких внутри групп по нозологическим формам представлен в табл. 15.

Анализ показателей эластического сопротивления легких внутри групп по нозологическим формам выявил снижение статической растяжимости в подгруппе ЛПА с ХБ относительно показателей группы сравнения (табл. 15).

Работа дыхания и ее фракции у ЛПА на ЧАЭС и пациентв группы сравнения по нозологическим формам ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 32)			Группа сравнения (n = 28)		
	«Безусловные курильщики» (n = 8)	ХБ (n = 10)	ХОБЛ (n = 14)	«Безусловные курильщики» (n = 6)	ХБ (n = 9)	ХОБЛ (n = 13)
МОД, л/мин	13,22 ± 1,66	13,90 ± 1,80**	11,70 ± 1,20	8,93 ± 0,89	8,59 ± 1,87	11,9 0± 1,30
ОРД, кг·м /мин	0,59 ± 0,13	0,64 ± 0,14	0,61 ± 0,11	0,32 ± 0,08	0,37 ± 0,08	0,51 ± 0,08
УРД, кг·м /л	0,04 ± 0,006	0,05 ± 0,008	0,05 ± 0,005	0,04 ± 0,007	0,04 ± 0,008	0,04 ± 0,007
ОНРД _{вд} , кг·м /мин	0,16 ± 0,04	0,15 ± 0,05	0,18 ± 0,05	0,08 ± 0,04	0,08 ± 0,03	0,23 ± 0,05
ОНРД _{выд} , кг·м /мин	0,20 ± 0,09*	0,15 ± 0,07	0,18 ± 0,07	0,05 ± 0,01	0,11 ± 0,04	0,10 ± 0,02
ОНРД _{общ} , кг·м /мин	0,36 ± 0,12	0,31 ± 0,12	0,38 ± 0,12	0,13 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,34 ± 0,06

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$), ** – статистически значимые различия между группами ($p < 0,01$). Нозологическая форма сравнивается с идентичной нозологической формой.

Эластическое сопротивление легких у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения по нозологическим формам ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 32)			Группа сравнения (n = 28)		
	«Безусловные курильщики» (n = 8)	ХБ (n = 10)	ХОБЛ (n = 14)	«Безусловные курильщики» (n = 6)	ХБ (n = 9)	ХОБЛ (n = 13)
C_{dyn} , л кПа ⁻¹	2,04 ± 0,21	1,94 ± 0,16	1,73 ± 0,14	1,63 ± 0,20	1,53 ± 0,24	1,53 ± 0,20
C_{st} , л кПа ⁻¹	2,44 ± 0,11	2,05 ± 0,14*	2,24 ± 0,21	2,59 ± 0,21	2,63 ± 0,13	2,34 ± 0,16
ЭТЛ, кПа	1,87 ± 0,25	1,53 ± 0,23	1,58 ± 0,21	2,14 ± 0,04	1,44 ± 0,23	2,00 ± 0,33

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$). Нозологическая форма сравнивается с идентичной нозологической формой.

Показатели эластического сопротивления легких приведены в табл. 16. Анализ эластического сопротивления легких показал, что статическая растяжимость легких у ЛПА в среднем была ниже по сравнению с таковой в группе сравнения.

Таблица 16

Эластическое сопротивление легких у ЛПА на ЧАЭС,
в группах сравнения и контроля ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 32)	Группа сравнения (2) (n = 28)	Контроль- ная группа (0) (n = 50)	p_{1-0}	p_{2-0}	p_{1-2}
C_{dyn} , л·кПа ⁻¹	1,91 ± 0,25	1,89 ± 0,16	2,14 ± 0,10	–	–	–
C_{st} , л·кПа ⁻¹	2,31 ± 0,15*	2,73 ± 0,14	2,90 ± 0,13	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ЭТЛ, кПа	1,64 ± 0,13	1,85 ± 0,19	2,78 ± 0,09	<0,001	<0,001	–

Примечание: * – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).
Нозологическая форма сравнивается с идентичной нозологической формой.

Изучение структуры общего неэластического сопротивления (ОНС) легких у ЛПА показало (табл. 17), что у ликвидаторов и представителей группы сравнения в среднем отмечалось увеличение ОНС по сравнению с контрольными значениями как на вдохе ($p < 0,0001$, $p < 0,01$), так и на выдохе ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Аэродинамическое сопротивление (АС) в обеих группах находилось в пределах нормы. Тканевое трение (ТТ) легких в обеих группах на вдохе было повышенным ($p < 0,001$, $p < 0,001$). В то же время на выдохе ТТ было повышено только у ЛПА – как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и с группой сравнения ($p < 0,001$).

Показатели общего неэластического сопротивления легких у ЛПА на ЧАЭС,
в группах сравнения и контроля ($M \pm m$)

Показатель сопротивле- ния легких, кПа л ⁻¹ с	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 32)	Группа сравнения (2) (n = 28)	Контроль- ная группа (0) (n = 50)	P_{1-0}	P_{2-0}	P_{1-2}
ОНС _{вд}	0,39 ± 0,03	0,41 ± 0,06	0,14 ± 0,01	< 0,001	< 0,01	–
ОНС _{выд}	0,44 ± 0,05	0,33 ± 0,03	0,21 ± 0,01	< 0,01	< 0,05	–
АС _{вд}	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,19 ± 0,03	–	–	–
АС _{выд}	0,29 ± 0,03	0,29 ± 0,03	0,23 ± 0,03	–	–	–
ТТ _{вд}	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,04	0,02 ± 0,01	< 0,001	< 0,001	–
ТТ _{выд}	0,21 ± 0,04	0,05 ± 0,01	0,02 ± 0,01	< 0,001	–	< 0,001

Сравнительный анализ показателей общего неэластического сопротивления легких внутри групп по нозологическим формам представлен в табл. 18.

Статистически значимых различий ТТ на вдохе выявлено не было. На выдохе у ликвидаторов отмечалось увеличение ТТ во всех подгруппах ($p < 0,05$), в том числе и в подгруппе без патологии бронхолегочной системы.

Увеличение ОНС за счет АС обычно расценивается как проявление обструктивного типа нарушений механики дыхания [285, 327]. Однако аэродинамическое сопротивление в обеих группах находилось в пределах нормы, свидетельствуя о том, что ТТ могло быть повышено за счет других факторов.

Увеличение тканевого трения зачастую играет большую роль при патологии бронхолегочной системы [29], достигая 50% в структуре ОНС.

Показатели общего неэластического сопротивления легких внутри групп по нозологическим формам ($M \pm m$)

Показатель сопротивления, кПа л ⁻¹ с	ЛПА на ЧАЭС (n = 32)			Группа сравнения (n = 28)		
	«Безусловные курильщики» (n = 8)	ХБ (n = 10)	ХОБЛ (n = 14)	«Безусловные курильщики» (n = 6)	ХБ (n = 9)	ХОБЛ (n = 13)
ОНС _{ВД}	0,39 ± 0,05	0,36 ± 0,05	0,41 ± 0,04	0,38 ± 0,05	0,34 ± 0,07	0,50 ± 0,01
ОНС _{ВЫД}	0,43 ± 0,07	0,39 ± 0,05	0,52 ± 0,07	0,32 ± 0,04	0,31 ± 0,05	0,36 ± 0,07
АС _{ВД}	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,04	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,27 ± 0,04
АС _{ВЫД}	0,26 ± 0,04	0,29 ± 0,06	0,31 ± 0,04	0,26 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,32 ± 0,05
ТТ _{ВД}	0,17 ± 0,04	0,15 ± 0,04	0,18 ± 0,04	0,16 ± 0,05	0,12 ± 0,06	0,25 ± 0,07
ТТ _{ВЫД}	0,18 ± 0,06*	0,15 ± 0,04*	0,30 ± 0,08*	0,06 ± 0,04	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,02

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$). Нозологическая форма сравнивается с идентичной нозологической формой.

По данным исследования механических свойств легких известно, что повышение ТТ обусловлено следующими факторами: 1) ньютоновским трением; 2) трением между хорошо и плохо вентилируемыми участками легких; 3) трением, обусловленным изменением кровенаполнения легких; 4) дыхательными изменениями распределения сурфактанта на альвеолярной (респираторной) поверхности легких [327]. О повышении трения между хорошо и плохо вентилируемыми участками легких у ЛПА по сравнению с контролем говорить не приходится, поскольку аэродинамическое сопротивление у них не было повышено.

Роль 4-го фактора – сурфактанта, вероятно была мало значимой, так как функция аппарата внешнего дыхания у ЛПА по интегральным параметрам (ЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ) соответствовала норме. Однако в эксперименте показано, что облучение крыс линии Вистар в течение 25 суток в суммарной дозе 0,25 Гр приводит к активации адаптационных механизмов респираторного отдела легких, которые сопровождались высокой функциональной активностью механизмов синтеза, секреции и катаболизма сурфактанта. Активация системы последнего приводила к накоплению поверхностно-активных веществ в просвете альвеол, снижению внутриальвеолярного давления и ретрактивных свойств легких и развитию хронической панацинарной эмфиземы. Высокий уровень процессов катаболизма сопровождался гидролизом фосфолипидов сурфактанта – жирных кислот и лизофосфатидилхолина. Накопление лизосоединений способствует развитию дистрофически-деструктивных и воспалительных изменений в аэрогематическом барьере и диффузному склерозу [13].

Повышение ТТ можно объяснить ньютоновским трением или структурной вязкостью вследствие развития фиброзной ткани. У ЛПА отмечалась большая распространенность пневмофиброза в сочетании с эмфиземой легких. Однако пневмофиброз был выражен умеренно (не приводил к явным рестриктивным нарушениям) и определялся не у всех пациентов. При этом тканевое трение было значительно повышено практически у всех ЛПА. Можно предположить, что дополнительной причиной повышения ТТ могло быть развитие периваскулярного

фиброза на уровне микроциркуляции, не приводящего к клиническим и рентгенологическим признакам легочной артериальной гипертензии (отсутствовали увеличение правого желудочка, выбухание легочного конуса).

3.1.4. Показатели диффузионной способности легких

Показатель диффузионной способности легких (TLCO) у ЛПА был меньше, чем в группах сравнения и контроля, при отсутствии изменений «удельной диффузии» (TLCO/Va), индекса альвеолярного распределения (Va/TLC) относительно пациентов группы сравнения (табл. 19).

Таблица 19

Показатели диффузионной способности легких у ЛПА,
в группах сравнения и контроля ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 15)	Группа сравнения (2) (n = 12)	Контрольная группа (0) (n = 8)	p_{1-0}	p_{2-0}	p_{1-2}
TLCO, ммоль/мин/ кПа	9,25 ± 0,40	10,63 ± 0,64	12,68 ± 1,50	< 0,001	< 0,01	< 0,05
TLCO/Va, ммоль/мин кПа/л	1,42 ± 0,26	1,42 ± 0,16	1,68 ± 0,09	< 0,05	< 0,05	–
Va/TLC, л	0,87 ± 0,02	0,91 ± 0,02	0,99 ± 0,03	< 0,05	< 0,01	–
TLCO _{SB} , ммоль/мин/ кПа	9,16 ± 0,43	10,54 ± 1,04	11,99 ± 2,01	< 0,01	–	–

Известно, что при эмфиземе показатели диффузии – TLCO и ее отношение к альвеолярному объему (TLCO/Va) – снижены, главным образом, за счет уменьшения площади поверхности альвеолярно-капиллярного контакта и объема

капиллярной крови [70, 311]. При этом увеличение ОЕЛ не может компенсировать диффузионную способность. Для рестриктивных поражений легких характерно значительное снижение TLCO, однако отношение TLCO/Va может быть снижено в меньшей степени из-за одновременного уменьшения Va. Выявленный нами наиболее частый тип нарушения диффузии – одновременное снижение TLCO ($p < 0,001$, $p < 0,01$) и TLCO/Va ($p < 0,05$, $p < 0,05$) у ЛПА и представителей группы сравнения относительно контрольных значений – характерен для гипервоздушности с уменьшением объема функционирующего альвеолярного пространства. Одинаковое уменьшение индекса альвеолярного распределения Va/TLC у ЛПА ($p < 0,05$) и в группе сравнения ($p < 0,01$) относительно контроля указывает на сопоставимую выраженность гипервоздушности и уменьшения у них объема функционирующего альвеолярного пространства. Поэтому снижение TLCO ($p < 0,05$) в группе ЛПА по сравнению с лицами группы сравнения может свидетельствовать о наличии у ЛПА дополнительной причины, ответственной за нарушение диффузии.

Уменьшение у ЛПА TLCO, скорректированного по гемоглобину (TLCO_{SB}), по сравнению с контрольными значениями при нормальном гемоглобине крови ($(146,5 \pm 2,4)$ г/л) подтверждает нарушение диффузии через легочную мембрану и исключает снижение TLCO вследствие изменения концентрации гемоглобина.

Диффузионное движение газов через альвеолярно-капиллярные мембраны является маркером вентиляционной и микроциркуляторной дисфункции. Считается, что диффузионная способность в большей степени отражает вентиляционные нарушения – функциональное повреждение «толстой» стороны капилляра, содержащей коллагеновые и эластические волокна (интерстициальное пространство, создающее структурный каркас альвеолярных клеток) и альвеолярный эпителий, но не исключает снижение скорости переноса (TLCO) через капиллярную стенку вследствие ее воспаления и фиброза [287, 311].

В трактовке патогенеза поздних нестохастических лучевых изменений в легких исследователи придают значение повреждению эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, а также изменению в альвеолярном эпителии – альвеоцитах

2-го типа [162]. Клетками-мишенями могут быть фибробласты или волокнистые структуры соединительной ткани [85]. По данным Р. Rubin и G.W. Casarett, по радиочувствительности фибробласты и эндотелиальные клетки относятся к одной группе [462].

Дозы, создаваемые в легких при ингаляционном поступлении нуклидов, и, соответственно, степень воздействия на чувствительные ткани в существенной мере зависят от физико-химических свойств аэрозолей [203]. Современные знания о метаболизме радионуклидов в легких свидетельствуют о том, что имеют значения такие их свойства, как транспортабельность (отношение к классу растворимых или трудно растворимых) и активный медианный аэродинамический диаметр (АМАД), которые обуславливают разные клинические варианты поражения легких [93, 114, 195, 220].

Снижение ТТ и TLCO через альвеолярно-капиллярные мембраны послужило поводом для детального анализа структурных изменений в легких.

3.1.5. Данные компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии легких

Рентгеноморфологическое исследование легких (КТВР и перфузионная сцинтиграфия) проведено у 12 мужчин – ЛПА на ЧАЭС, имеющих ХОБЛ с подозрением на новообразование легких, не подтвердившееся при обследовании, 15 больных ХОБЛ (группа сравнения) и у 6 пациентов контрольной группы.

В группе контроля средние величины плотности легочной ткани справа и слева в верхних, средних, нижних отделах колебались от $-790,2 \pm 5,9$ до $-804,6 \pm 9,1$ НУ. В двух случаях имел место перибронхиальный фиброз. Коэффициент U/L составил от 0,43 до 0,64 (в среднем $0,59 \pm 0,12$) и соответствовал показателям здоровых лиц [119, 172].

В группе ЛПА на ЧАЭС в пяти случаях вследствие эмфиземы было выявлено повышение воздушности отделов легких более -900 НУ, (максимально до -954 НУ), в трех случаях вследствие пневмосклеротических

изменений происходило уплотнение легких (максимально до -750 HU), в семи определялся мелкосетчатый распространенный фиброз.

В группе больных с ХОБЛ в семи случаях выявлялось повышение воздушности отделов легких более -900 HU (максимально до -951 HU), в одном случае уплотнение паренхимы легких до -778 HU, мелкосетчатый распространенный фиброз определялся в девяти случаях.

У всех 12 ЛПА выявлялся периваскулярный фиброз, против 9 (60%) в группе сравнения ($\chi^2 = 6,17$, $p = 0,013$). В восьми случаях (67%) периваскулярный фиброз определялся у ЛПА в сочетании с перибронхиальным фиброзом, в четырех (33%) самостоятельно.

В группе сравнения периваскулярный фиброз у восьми из 9 пациентов выявлялся в сочетании с перибронхиальным фиброзом (53%), у одного пациента (7%) самостоятельно, перибронхиальный фиброз выявлен в шести случаях (40%).

Средние величины показателей плотности легочной ткани по всем отделам легких справа и слева в группах ЛПА на ЧАЭС и сравнения статистически не различались и превышали величины группы контроля (табл. 20).

Показатели денситометрии легочной ткани, апикально-базального коэффициента перфузии у ЛПА на ЧАЭС,
в группе сравнения и контрольной группе ($M \pm m$)

Показатель	Показатели денситометрии (НУ)						Апикально- базальный коэффициент перфузии (U/L)
	Верхние отделы		Средние отделы		Нижние отделы		
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	
ЛПА на ЧАЭС (n = 12)	-864,8 ± 8,7*	-873,7 ± 4,4*	-868,2 ± 7,8*	-887,6 ± 12,4*	-854,2 ± 13,5*	-844,9 ± 8,6*	1,13 ± 0,08*
Группа сравнения (n = 15)	-847,3 ± 9,9*	-865,2 ± 7,7*	-862,6 ± 1,9*	-869,6 ± 8,6*	-872,4 ± 12,0*	-860,6 ± 12,0*	1,31 ± 0,07*
Группа контроля (n = 6)	-791,4 ± 7,6	-799,2 ± 9,5	-797,2 ± 4,6	-790,1 ± 5,9	-801,3 ± 10,2	-804,6 ± 9,1	0,59 ± 0,12

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия показателей с контролем статистически значимы, • – $p < 0,05$ – различия показателей с группой сравнения статистически значимы.

Известно, что в различных легочных полях вторичная диффузная эмфизема может быть неравномерной, что связывают с особенностями структуры легких. Чаще всего эмфизема более выражена в верхних долях, где слабее развиты прослойки соединительной ткани и лучше коллатеральная вентиляция [87].

В нашем исследовании плотность легочной ткани в базальных отделах легких в группе сравнения была недостоверно ниже, чем в верхних отделах. В пяти случаях в нижних отделах она была менее -900 НУ, при характерных для эмфиземы изменениях легочных объемов (ФОЕ = 127,8%; ООЛ = 134,0%; ОЕЛ = 115,5%). По данным литературы, у части больных это может быть связано с полиморфизмом генов *GSTP1*, *EPHX1* и *MMP1*, ответственных за риск развития апикальной или базальной эмфиземы при ХОБЛ [432].

При количественной оценке коэффициентов U/L в группе ЛПА наблюдалось перераспределение легочной перфузии в пользу верхних долей с колебанием U/L от 0,85 до 1,47. При этом у шести из двенадцати ЛПА более низкая плотность легочной ткани в нижних отделах легких по сравнению с верхними характеризовалась преобладанием перфузии нижних отделов, т.е. не сопровождалась соответствующим обеднением сосудистого русла. В группе сравнения наблюдалось более выраженное перераспределение легочной перфузии в пользу верхних долей с изменением U/L от 0,98 до 1,73. Средние величины коэффициента U/L в группе ЛПА были ниже, чем в группе сравнения ($1,13 \pm 0,08$ и $1,31 \pm 0,07$ соответственно, $p < 0,05$) (см. табл. 20).

Внутриальвеолярное давление имеет одинаковую величину на всех участках легких, поскольку альвеолы сообщаются между собой и давление в них выравнивается, а разница гравитационной составляющей этого давления в верхних и нижних отделах легких практически равна нулю [70]. Согласно представлению J.V. West [478] о неравномерности распределения регионарного кровотока в легких, более высокое трансмуральное давление в кровеносных сосудах основания легких способствует их пассивному растяжению и увеличению емкости. Низкое и даже отрицательное трансмуральное давление в сосудах

верхних отделов легких сопровождается их коллабированием. Они практически не перфузируются, хотя и вентилируются. Воздухосодержащие альвеолы этих зон представляют собой функционально мертвое пространство.

Формирование и прогрессирование ХОБЛ приводит к нарушению гемодинамики малого круга, повышению легочно-сосудистого сопротивления, развитию легочной гипертензии и легочного сердца [373, 477]. При этом к ранним изменениям, возникающим еще до стойкого повышения общелегочного сопротивления и развития легочной гипертензии, относится перераспределение кровотока из нижних отделов легких к верхним, в связи с чем происходит повышение коэффициента U/L относительно этого показателя у здоровых лиц [119, 270].

Полученные данные позволили установить, что у обследованных ЛПА на ЧАЭС перераспределение кровотока происходит в пользу верхних отделов легких с увеличением коэффициента U/L до $1,13 \pm 0,08$. Вместе с тем данный коэффициент в группе ЛПА в среднем остается ниже, чем в группе сравнения ($1,31 \pm 0,07$), при сопоставимой воздушности верхних и нижних отделов легких.

Выявленные нами особенности регионарного изменения коэффициента U/L у ЛПА предполагают локальное нарушение соотношения легочной вентиляции и кровотока (V/Q). Как показали данные КТВР, выявленные изменения могут быть связаны с периваскулярным фиброзом, приводящим к менее эффективному использованию функционально мертвого пространства.

3.1.6. Показатели газового состава артериальной крови

Показатели газового состава артериальной крови представлены в табл. 21. У 3 ликвидаторов и у 12 пациентов из группы сравнения отсутствовали изменения в показателях газового состава крови, что соответствовало Ia ФК недостаточности внешнего дыхания (НВД), у 3 ЛПА и 6 представителей группы сравнения – IIb ФК НВД за счет снижения P_{aO_2} [111].

Снижение парциального напряжения CO_2 в артериальной крови отмечалось у 9 (60%) из 15 ЛПА ($\chi^2 = 5,71$; $p = 0,0169$) и 5 (22%) лиц группы сравнения.

В группе ликвидаторов и группе сравнения не наблюдалось снижения насыщения крови кислородом ($Sa O_2$, %), характерного для более тяжелых ФК НВД или дыхательной недостаточности [274].

Таблица 21

Показатели газового состава артериальной крови у ЛПА на ЧАЭС,
в группах сравнения и контроля ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 15)	Группа сравнения (n = 23)	Популяционное среднее
PaO_2 , мм рт. ст.	$89,5 \pm 2,3$	$91,4 \pm 1,8$	80–100
$PaCO_2$, мм рт.ст.	$32,6 \pm 0,7$	$34,3 \pm 0,9$	35,5–46,5
$Sa O_2$, %	$97,0 \pm 0,3$	$97,6 \pm 0,2$	93–98

Резюме

Особенностью клинических проявлений заболеваний органов дыхания у ЛПА на ЧАЭС является наличие у небольшой части (6%) ликвидаторов жалоб, характерных для острого поражения верхних дыхательных путей (острый ларингит, трахеобронхит) во время работ в 30-километровой зоне АЭС; преобладание одышки ($(2,37 \pm 0,09)$ балла) по отношению к группе сравнения ($(1,82 \pm 0,08)$ балла, $p < 0,05$), рентгенологически – большая распространенность пневмофиброза в сочетании с эмфиземой легких – у 26 (53%) по сравнению с этим показателем в группе сравнения – 19 (33%), ($\chi^2 = 5,08$; $p = 0,0242$).

Исследование вентиляционной функции легких в группе ЛПА на ЧАЭС выявило увеличение МОД. В группе ликвидаторов с ХОБЛ наблюдался обструктивный тип нарушения вентиляции – повышение бронхиального сопротивления, но статистически незначимое по сравнению с группой сравнения.

Большая степень выраженности одышки в целом в группе ЛПА при нормальных основных вентиляционных показателях ($ЖЕЛ$, $ОФВ_1$, $ООЛ$, $ФОЕ$, Raw_{tot}) может быть обусловлена расстройствами регуляции дыхания.

Общая работа дыхания в группе ЛПА на ЧАЭС была повышена за счет увеличения МОД и УРД. Эластическая фракция работы дыхания повышалась за счет снижения статической растяжимости легких, что указывало на большую степень выраженности пневмофиброза.

Общая неэластическая работа дыхания и общее неэластическое сопротивление легких в группе ЛПА были повышены за счет тканевого трения (при нормальных величинах аэродинамического сопротивления), в том числе и за счет повышения тканевого трения на выдохе у ЛПА «безусловных курильщиков», что можно рассматривать как следствие радиационного воздействия на бронхолегочную систему.

Снижение трансфер-фактора в группе ЛПА на ЧАЭС относительно показателя пациентов группы сравнения указывало на большую выраженность поражения альвеолярно-капиллярных мембран.

По результатам КТВР и перфузионной синтиграфии у ЛПА на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ, периваскулярный фиброз выявлен в 100% случаев, против 60% (9 наблюдений) ($\chi^2 = 6,17$; $p = 0,013$) в группе сравнения.

У ликвидаторов установлено нарушение перераспределения кровотока в верхние отделы легких: коэффициент перфузии U/L составил в среднем $1,13 \pm 0,08$, против $1,31 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) в группе сравнения, при сопоставимой плотности легочной ткани.

При исследовании газового состава артериальной крови в группе ЛПА у 9 (60%) пациентов выявлялся гипервентиляционный синдром.

В группе сравнения данный синдром обнаружен у 5 (22%) пациентов ($\chi^2 = 5,71$; $p = 0,0169$).

3.2. Характеристика ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Группу ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы составили 61 мужчина в возрасте от 40 до 59 лет (средний возраст $(44,1 \pm 0,6)$ года. Структура профессиональной занятости ЛПА на ЧАЭС до участия в восстановительных работах в 30-километровой зоне АЭС была следующей: водители – 20 человека, строители (штукатуры) – 18, электросварщики – 5, трактористы – 5, слесари – 3, прочие профессии – 10 человек (табл. 22).

Таблица 22

Структура профессиональной занятости у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения, абс. (%)

Профессия	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 50)
Водитель	20 (33)	23 (46)
Штукатур	18 (30)	11 (22)
Электросварщик	5 (8)	3 (6)
Тракторист	5 (8)	2 (4)
Слесарь	3 (5)	1 (2)
Прочие	10 (16)	10 (20)

Исследуемые лица с июня 1986 г., в 1987 и 1988 гг. выполняли разную по характеру и длительности работу на различном удалении от эпицентра аварии. Паспортизированная доза облучения составила $(139,0 \pm 9,4)$ мГр. В 1986 г. в работах на ЧАЭС участвовали 23 человека, в 1987 г. – 24, в 1988 г. – 14 ЛПА. Характер работ представлен в табл. 23, 24.

ИБС диагностирована у 30 (49%) ЛПА на ЧАЭС, ГБ – у 22 (36%), у остальных 9 (15%) ликвидаторов установлена соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы сердца и сердечно-сосудистой системы. Средняя продолжительность заболеваний сердечно-сосудистой системы составила $(8,3 \pm 1,2)$ года. Клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в табл. 25.

Таблица 23

Характер работ, выполнявшихся ЛПА в 30-километровой зоне ЧАЭС

Вид работ	Абс. (%)
Деактивация	16 (27)
Строительство	10 (17)
Администрирование	10 (16)
Прочее	25 (41)

Таблица 24

Место проведения работ (основное), выполнявшихся ЛПА на ЧАЭС

Место проведения работ	Абс. (%)
В помещении	10 (16)
На технике	25 (41)
На открытой местности	26 (43)

Таблица 25

Клиническая характеристика исследованных ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения, абс. (%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 50)
ИБС:	30 (49)	27 (54)
СН	24 (79)	21 (78)
ПИКС	2 (7)	1 (4)
СН+НР	2 (7)	3 (11)
ХСН	2 (7)	2 (7)
ГБ:	22 (36)	16 (32)
1-й стадии	2 (9)	0 (0)
2-й стадии	18 (82)	12 (75)
3-й стадии	2 (9)	4 (25)
СДВНС	9 (15)	7 (14)

Группа сравнения была сформирована из 50 пациентов, их средний возраст составил $(45,1 \pm 0,9)$ лет.

Структура профессиональной занятости пациентов группы сравнения представлена в табл. 22.

Водителями работали 23 человека, штукатурами – 11, электросварщиками – 3, трактористами – 2, слесарями – 1, 10 человек (20%) имели прочие профессии.

Таблица 26

Сопутствующие заболевания у ЛПА на ЧАЭС
и у пациентов группы сравнения, абс. (%)

Нозологическая форма	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 50)	χ^2	<i>p</i>
ХОБЛ	9 (1%)	4 (8)	1,21	0,2709
ХБ	24 (39)	10 (20)	3,97	0,0463
ЯБ ДПК	2 (3)	5 (10)	1,50	0,2200
Хронический гастрит	29 (47)	15 (30)	3,53	0,0602
Хронический холецистит	44 (72)	32 (64)	0,84	0,3590
ЖКБ	1 (2)	1 (2)	0,02	0,8870
Хронический панкреатит	1 (2)	1 (2)	0,02	0,8870
Хронический пиелонефрит	1 (2)	3 (6)	1,50	0,2200
Деформирующий артроз	12 (20)	3 (6)	4,39	0,0361
Дисциркуляторная энцефалопатия	17 (28)	6 (12)	4,21	0,0401
Остеохондроз позвоночника	48 (79)	27 (54)	7,64	0,0057

ИБС была диагностирована у 27 (54%) пациентов группы сравнения, ГБ – у 16 (32%), СДВНС – у 7 (14%).

Средняя продолжительность заболеваний сердечно-сосудистой системы составила ($8,6 \pm 1,1$) года.

Сопутствующие заболевания выявлялись у 59 (97%) ЛПА на ЧАЭС, что было чаще, чем в группе сравнения – 36 (72%) ($\chi^2 = 13,61$; $p = 0,0002$). Сопутствующая патология представлена в табл. 26. Хронический бронхит был выявлен у 24 (39%) ликвидаторов, в группе сравнения это сопутствующее заболевание обнаружено у 10 (20%) пациентов ($\chi^2 = 3,97$; $p = 0,0463$). Дисциркуляторная энцефалопатия в рассматриваемых группах имела место у 17 (28%) и 6 (12%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 4,21$; $p = 0,0401$), остеохондроз позвоночника – у 48 (79%) и 27 (54%) ($\chi^2 = 7,64$; $p = 0,0057$).

Также в группе ЛПА на ЧАЭС чаще встречалась сочетанная патология (4 заболевания и более).

3.2.1. Данные анамнеза, физического и параклинического исследования

Частота встречаемости клинических симптомов у исследуемых лиц показана в табл. 27. Отмечалась большая частота атипичной стенокардии в группе ликвидаторов – 21 (34%), чем в группе сравнения – 7 (14%) ($\chi^2 = 6,08$; $p = 0,0137$), преобладание влияния парасимпатической нервной системы – 25 (41%) против 6 (12%), ($\chi^2 = 11,47$; $p = 0,0007$), головной боли – 42 (68%) против 21 (46%) ($\chi^2 = 8,07$; $p = 0,0045$).

На ЭКГ регистрировались нарушения основных функций сердца (табл. 28). В группе ЛПА на ЧАЭС чаще – у 10 (16%), чем у пациентов группы сравнения – 2 (4%) ($\chi^2 = 4,38$; $p = 0,0364$) выявлялась синусовая брадикардия, диффузные изменения миокарда – у 16 (23%) и 5 (10%) соответственно ($\chi^2 = 4,72$; $p = 0,0299$).

Частота регистрируемых нарушений ритма сердца, функций возбудимости и проводимости, гипертрофии миокарда, ишемических и рубцовых поражений миокарда в группах значимо не различалась.

Анализ жалоб, данные объективного и параклинических исследований у ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения (абс, %; $M \pm m$)

Симптом	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 50)	χ^2	<i>p</i>
1	2	3	4	5
Боли в области сердца:				
типичная стенокардия	11 (18)	31 (62)	22,58	<0,0001
атипичная стенокардия	21 (34)	7 (14)	6,08	0,0137
Сердцебиение	29 (47)	17 (34)	2,08	0,1496
Одышка	44 (72)	27 (54)	3,92	0,0478
Головокружение, эпизоды с потерей сознания	7 (11)	1 (2)	2,41	0,1207
Тяжесть в эпигастральной области, отеки на ногах	0 (0)	0 (0)	–	–
Головная боль	42 (68)	21 (46)	8,07	0,0045
Акроцианоз	2 (3)	3 (6)	0,47	0,4916
Влажные хрипы в нижних отделах легких	0 (0)	0 (0)	–	–

1	2	3	4	5
Увеличение печени	0 (0)	0 (0)	–	–
Артериальное давление высокое нормальное	9 (15)	11 (22)	0,98	0,3230
Артериальная гипертензия 1-й степени	32 (52)	19 (38)	2,31	0,1283
2-й степени	20 (33)	10 (22)	2,28	0,1312
Индекс Кердо: преобладание симпатической нервной системы	12 (20)	19 (38)	4,59	0,0322
преобладание парасимпатической нервной системы	25 (41)	6 (12)	11,47	0,0007
эйтония	24 (39)	25 (50)	1,27	0,2607
ИМТ, кг/м ²	25,6 ± 1,1	24,8 ± 1,0	–	–
Индекс курения, пачка/лет	19,8 ± 4,9	19,2 ± 3,4	–	–
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,3	5,1 ± 0,4	–	–
ОХС, ммоль/л	5,4 ± 0,8	5,1 ± 0,9	–	–

Частота ЭКГ изменений у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения, абс. (%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 50)	χ^2	<i>p</i>
Частота сердечных сокращений:				
синусовая тахикардия	1 (1,5)	1 (2)	0,33	0,5653
синусовая брадикардия	10 (16)	2 (4)	4,38	0,0364
Нарушение ритма сердца: синусовая аритмия	1 (1,5)	4 (8)	1,52	0,2511
Нарушение возбудимости сердца:				
желудочковая экстрасистолия	2 (3)	3 (6)	0,47	0,4916
Блокада I степени	1 (1,5)	2 (4)	0,58	0,4454
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	1 (1,5)	4 (8)	2,58	0,1079
Гипертрофия левого желудочка	31 (51)	21 (42)	0,86	0,3542
Диффузные изменения миокарда	16 (23)	5 (10)	4,72	0,0299
Ишемия миокарда	2 (3)	1 (2)	0,03	0,8612
Рубцовые изменения миокарда	2 (3)	1 (2)	0,03	0,8612
Без изменений	19 (31)	13 (26)	0,35	0,5514

3.2.2. Результаты ультразвукового исследования сердца

При оценке структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) у ЛПА на ЧАЭС средние величины КСР и КДР ЛЖ, размеры левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ), аорты (Ао), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) не отличались от таковых у лиц группы сравнения и контроля (табл. 29).

Таблица 29

Результаты ЭхоКГ ЛПА, группы сравнения и контроля ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 19)	Группа сравнения (2) (n = 21)	Группа контроля (0) (n = 19)	P_{1-0}	P_{2-0}	P_{1-2}
Аорта, мм	29,16 ± 0,37	29,90 ± 0,48	30,55 ± 0,71	–	–	–
ЛП, мм	32,32 ± 0,37	30,9 ± 0,89	30,44 ± 1,58	–	–	–
КДР, мм	52,68 ± 1,09	51,58 ± 1,07	50,11 ± 1,79	–	–	–
КСР, мм	33,10 ± 0,97	33,13 ± 0,78	32,22 ± 0,75	–	–	–
Правый желудочек	19,68 ± 0,90	20,43 ± 0,99	20,21 ± 0,34	–	–	–
ФВ, %	63,84 ± 0,96	60,76 ± 0,60	60,22 ± 0,86	< 0,05	–	< 0,05
МЖП, мм	9,70 ± 0,31	9,60 ± 0,21	10,00 ± 0,47	–	–	–
ЗСЛЖ, мм	8,69 ± 0,20	8,86 ± 0,27	8,44 ± 0,33	–	–	–
ИММЛЖ, г/м ²	134,66 ± 5,74	122,62 ± 1,68	92,55 ± 1,02	< 0,001	< 0,001	< 0,05

ФВ у ЛПА на ЧАЭС составила в среднем (63,84 ± 0,96) %, что выше показателей в группах сравнения и контроля. ФВ отражает отношение ударного объема (УО) к конечно-диастолическому объему (КДО).

Увеличение ФВ у ЛПА на ЧАЭС в отдаленные сроки после воздействия малых доз ИИ установлено результатами исследований других авторов [104, 326].

В группе ЛПА на ЧАЭС отмечалось увеличение ИММЛЖ, который варьировал от 100 до 210 г/м² (в среднем $(134,66 \pm 5,74)$ г/м²), что может свидетельствовать об умеренной гипертрофии миокарда ЛЖ [349]. Увеличение ИММЛЖ по отношению этого показателя у здоровых лиц выявлено при исследовании ликвидаторов [104], по сравнению со здоровыми лицами и больными, имеющими мягкую артериальную гипертонию [232].

Атеросклеротическое поражение восходящего отдела аорты выявлено у 5 (26%) ЛПА на ЧАЭС, тогда как в группе сравнения – у 7 (33,3%) пациентов ($p > 0,05$).

При доплер-ЭхоКГ оценке максимальной скорости кровотока в период раннего наполнения ЛЖ (E_{mitr}) и систолы левого предсердия (A_{mitr}) и их отношения (E/A_{mitr}) в группе ЛПА на ЧАЭС отмечалось нарушения диастолической функции в виде уменьшения отношения E/A_{mitr} ($1,033 \pm 0,078$) по сравнению с показателем лиц групп сравнения ($1,315 \pm 0,037$, $p < 0,05$) и контроля ($1,336 \pm 0,034$; $p < 0,001$), при отсутствии различий в величинах раннего диастолического наполнения (E_{mitr}) с показателями группы сравнения и контроля (табл. 30).

При исследовании параметров активного расслабления ЛЖ у ЛПА на ЧАЭС отмечались статистически значимое увеличение времени раннего диастолического наполнения (DT) до $(194,42 \pm 5,74)$ мс относительно значений данного показателя в группах сравнения ($(181,20 \pm 4,11)$ мс; $p < 0,05$) и контроля ($(167,88 \pm 8,56)$ мс; $p < 0,05$), и увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) – $(101,78 \pm 4,24)$ мс относительно значений данного показателя в группах сравнения ($(92,62 \pm 1,86)$ мс, $p < 0,05$) и контроля ($(79,33 \pm 3,03)$ мс, $p < 0,05$). В группе сравнения величины периодов DT и IVRT составили $(181,20 \pm 4,11)$ мс и $(92,62 \pm 1,86)$ мс соответственно, что превышало

показатели контрольной группы – $(167,88 \pm 8,56)$ мс; $p < 0,001$ и $(79,33 \pm 3,03)$ мс соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 30

Допплер-ЭхоКГ ЛПА, группы сравнения и контроля ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 19)	Группа сравнения (2) (n = 21)	Группа контроля (0) (n = 19)	p_{1-0}	p_{2-0}	p_{1-2}
E_{mitr} , м/с	$0,550 \pm 0,022$	$0,565 \pm 0,020$	$0,563 \pm 0,028$	–	–	–
A_{mitr} , м/с	$0,519 \pm 0,030$	$0,421 \pm 0,015$	$0,413 \pm 0,022$	$< 0,001$	–	$< 0,05$
E/A_{mitr}	$1,033 \pm 0,078$	$1,315 \pm 0,037$	$1,336 \pm 0,034$	$< 0,001$	–	$< 0,05$
DT, мс	$194,42 \pm 5,74$	$181,20 \pm 4,11$	$167,88 \pm 8,56$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
IVRT, мс	$101,78 \pm 4,24$	$92,62 \pm 1,86$	$79,33 \pm 3,03$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у ЛПА на ЧАЭС происходит изменение показателей диастолической функции ЛЖ по сравнению с лицами контрольной группы – удлинение периодов IVRT и DT, т.е. увеличение вклада систолы предсердий в структуру диастолического наполнения (E/A_{mitr}) [222]. Характер диастолической дисфункции ЛЖ у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения относительно показателя у лиц контрольной группы был аналогичен. Вместе с тем отмечалось более выраженное изменение показателей диастолической функции у ликвидаторов относительно пациентов группы сравнения, что, вероятно, обусловлено большей величиной ИММЛЖ у ЛПА на ЧАЭС.

В большинстве - 16 (76%) случаев у ЛПА на ЧАЭС отмечалось снижение E/A_{mitr} менее 1,0 и удлинение IVRT более 90 мс, что свидетельствовало о первом типе нарушения диастолической функции ЛЖ.

Известно, что диастола находится под влиянием множества взаимодействующих друг с другом факторов, определяющих в конечном счете

сопротивление заполнению ЛЖ [222]. Из целого ряда детерминант заполнения ЛЖ основными являются его активное расслабление и податливость. Такие патологические процессы, как гипертрофия, фиброз или инфильтрация миокарда, снижают диастолическую функцию ЛЖ. Тип трансмитрального спектра отражает лишь степень тяжести имеющихся диастолических нарушений и не является специфичным для того или иного заболевания. По современным представлениям, выраженность нарушения диастолической функции ЛЖ определяется степенью структурно-функциональных изменений миокарда [1, 349].

3.2.3. Результаты биопсии миокарда правого желудочка

У 14 ЛПА на ЧАЭС с предварительным диагнозом ИБС стенокардия напряжения проведено обследование в ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. В порядке верификации атипичного болевого синдрома ЛПА на ЧАЭС без гемодинамически значимых изменений коронарных артерий по данным селективной коронарографии при вентрикулографии проведен забор биопсийного материала из верхушки и свободной стенки правого желудочка.

Участники исследования – мужчины в возрасте от 37 до 52 лет (средний возраст $(43,9 \pm 1,1)$ года).

До участия в восстановительных работах на ЧАЭС представители этой группы имели следующие профессии: водитель – 7 человек, штукатур – 3, электросварщик – 2, слесарь – 2. Исследуемые лица в 1986–1988 гг. выполняли разную по характеру и длительности работу на различном удалении от эпицентра аварии на АЭС. Из них в 1986 г. участвовали в восстановительных работах 5 человек, в 1987 г. – 7, в 1988 г. – 2 ликвидатора.

Длительность пребывания в 30-километровой зоне станции составила от 1 до 4 мес (в среднем $(2,1 \pm 0,1)$ мес), паспортизированные дозы внешнего γ -облучения составили от 8 до 19,89 мГр (в среднем $(114,4 \pm 9,8)$ мГр).

Основные виды аварийных работ, выполнявшихся группой ликвидаторов на ЧАЭС, представлены в табл. 31.

Основные виды занятости у ЛПА на ЧАЭС, абс. (%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 14)
Водитель	2 (14)
Строительство	3 (21)
Уборочные работы	4 (29)
Дезактивация местности	5 (36)

Длительность пребывания на загрязненной территории составила $(2,14 \pm 0,14)$ мес, средняя доза облучения – $(114,4 \pm 9,8)$ мГр.

Все обследованные отмечали давящие боли в области сердца длительностью более 30 минут. Боли возникали при эмоциональных и физических нагрузках, часто в покое, при отсутствии положительной реакции на прием нитроглицерина, что клинически соответствовало критерию атипичной стенокардии [282]. При проведении теста с физической нагрузкой самыми частыми причинами прекращения пробы были: слабость и мышечное истощение – у 3 пациентов (21%), отсутствие прироста АД – у 3 (21%), нарушение ритма – у 3 пациентов (21%). Прекращение нагрузки вследствие снижения АД наблюдалось у 2 (14%) ЛПА, боль за грудиной – у 2 (14%), ишемические изменения на ЭКГ – у 1 обследованного (7%). Толерантность к физической нагрузке составила в среднем $(54,0 \pm 14,1)$ Вт. Основные факторы риска у участников исследования представлены в табл. 32.

Морфология миокарда правого желудочка у ЛПА на ЧАЭС характеризовалась наличием органических изменений сосудов МЦР.

В большинстве случаев стенки артериол были резко утолщены за счет выраженных дистрофических изменений всех слоев стенки, неравномерным разрыхлением интимы, пропитыванием аморфными белковыми массами, склерозом и гиалинозом стенок. При этом чаще всего утолщенной оказывалась интима, неравномерное выбухание эндотелия которой деформировало и суживало просвет сосуда (рис. 2).

Факторы риска и основные результаты биохимического исследования крови у
ЛПА на ЧАЭС с биопсией миокарда

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 14)	Нормальные показатели
ИМТ, кг/м ²	24,31 ± 1,10	18,50–24,90
Индекс курения, пачка/лет	19,1 ± 3,7	–
Глюкоза, ммоль/л	4,88 ± 0,16	3,50–5,70
ОХС, ммоль/л	5,05 ± 0,53	3,50–5,20
ЛПВП, ммоль/л	1,21 ± 0,64	0,91–1,82
ЛПНП, ммоль/л	3,17 ± 0,08	2,60–3,36
ЛПОНП, ммоль/л	0,79 ± 0,15	0,26–1,04
Триглицериды, ммоль/л	1,45 ± 0,15	0,60–2,00

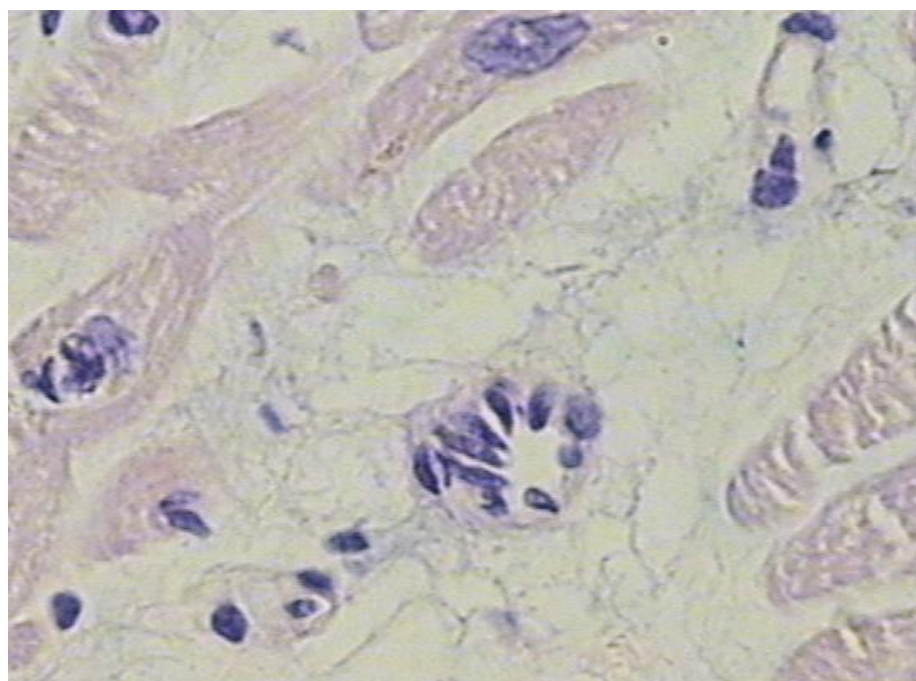


Рис. 2. Биопсия миокарда правого желудочка у ликвидатора аварии на ЧАЭС.
Утолщение интимы артериолы, неравномерное выбухание эндотелиоцитов в просвет сосуда.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500.

Повсеместно наблюдались явления нарушения гемодинамики: периваскулярный отек, запустевание и спазм артериол и мелких артерий, гиалиноз стенки (рис. 3).

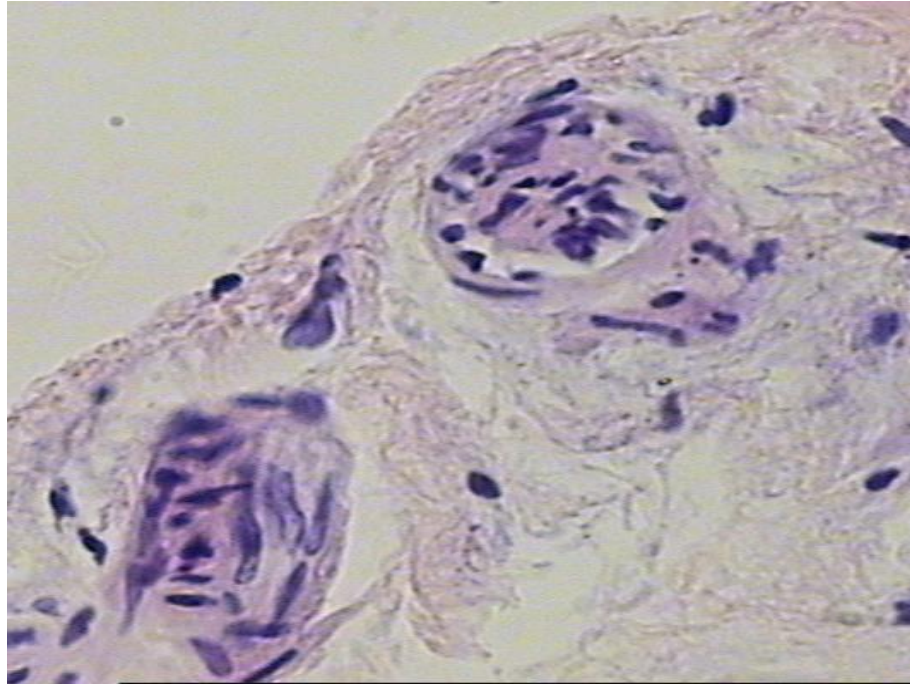


Рис. 3. Биопсия миокарда правого желудочка у ликвидатора аварии на ЧАЭС. Паспортизированная доза ИИ 99,4 мГр. Спазм артериолы, гиалиноз стенки сосуда.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

В отдельных капиллярах визуализировалось округление эндотелиоцитов, проявлением которого являлось выбухание ядер эндотелиальных клеток внутрь просвета капилляров (рис. 4), что, безусловно, снижало их пропускную способность и уровень трофики миокарда. Кроме того, в капиллярах отмечалось резкое утолщение стенок за счет набухания и белкового пропитывания базальных мембран. Происходило неравномерное утолщение стенок капилляров с гипертрофией эндотелия, которая сопровождалась не только увеличением общих размеров клеток, но и появлением крупных, обычно деформированных гиперхромных ядер, выступающих в просвет сосудов и тем самым суживающих их (рис. 4).

В некоторых случаях в описанной выше картине обнаруживали пролиферацию клеток эндотелия, характеризовавшуюся значительным, часто неравномерным увеличением их числа.

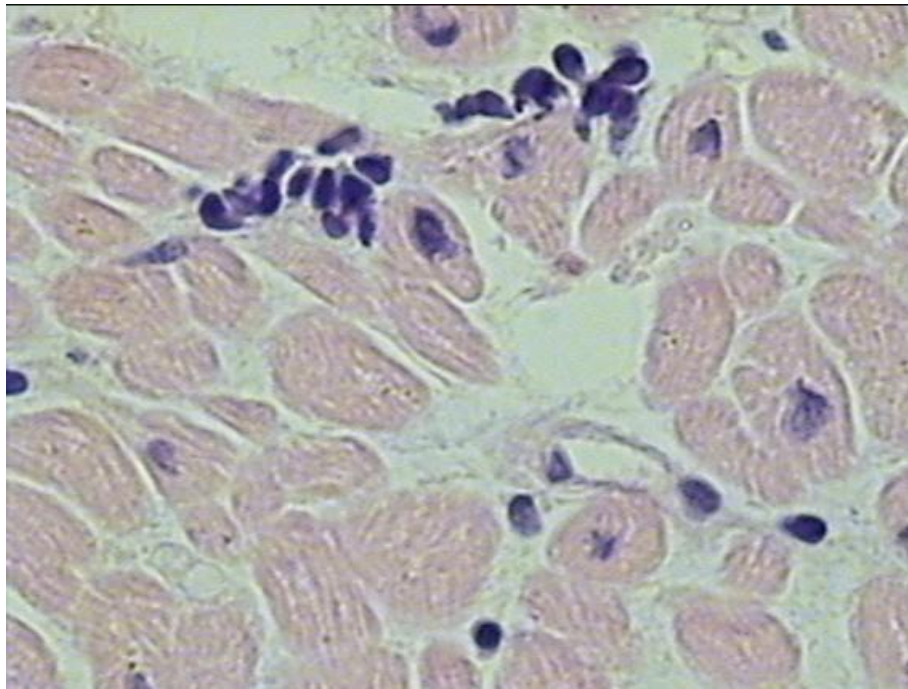


Рис. 4. Биопсия миокарда правого желудочка у ликвидатора аварии на ЧАЭС. Паспортизированная доза ИИ 96,8 мГр. Выбухание ядер эндотелиальных клеток в просвет капилляров. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

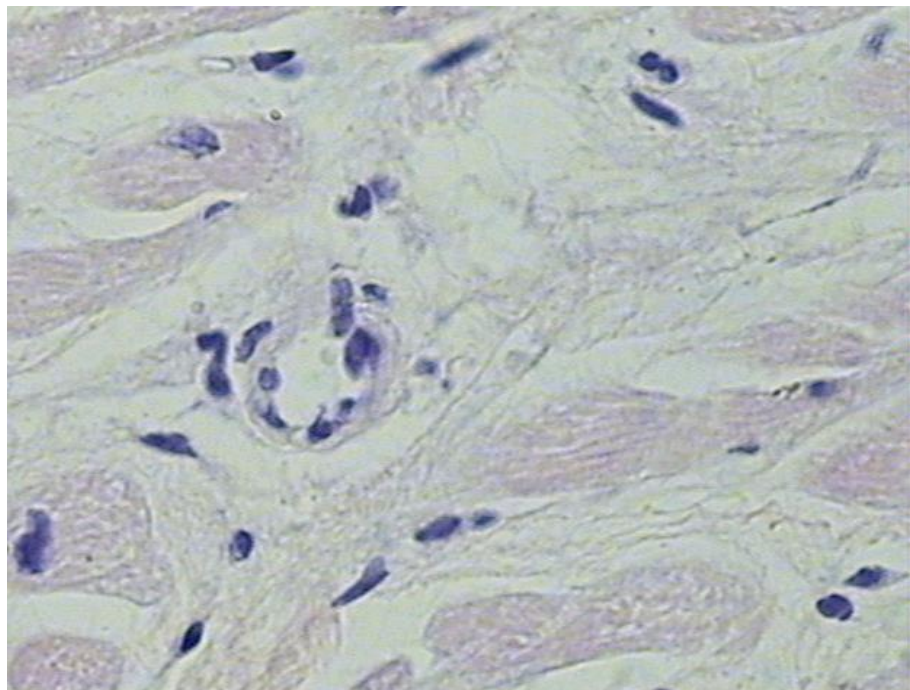


Рис. 5. Биопсия миокарда правого желудочка у ликвидатора аварии на ЧАЭС. Паспортизированная доза ИИ 86,6 мГр. Единичные лимфоидные клетки и макрофаги в строме миокарда и периваскулярно. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

В строме миокарда периадвентициально, наряду с единичными лимфоидными клетками встречались единичные макрофаги (рис. 5).

В отдельных образцах миокарда правого желудочка ЛПА на ЧАЭС была отмечена незначительная гипертрофия кардиомиоцитов (рис. 6).

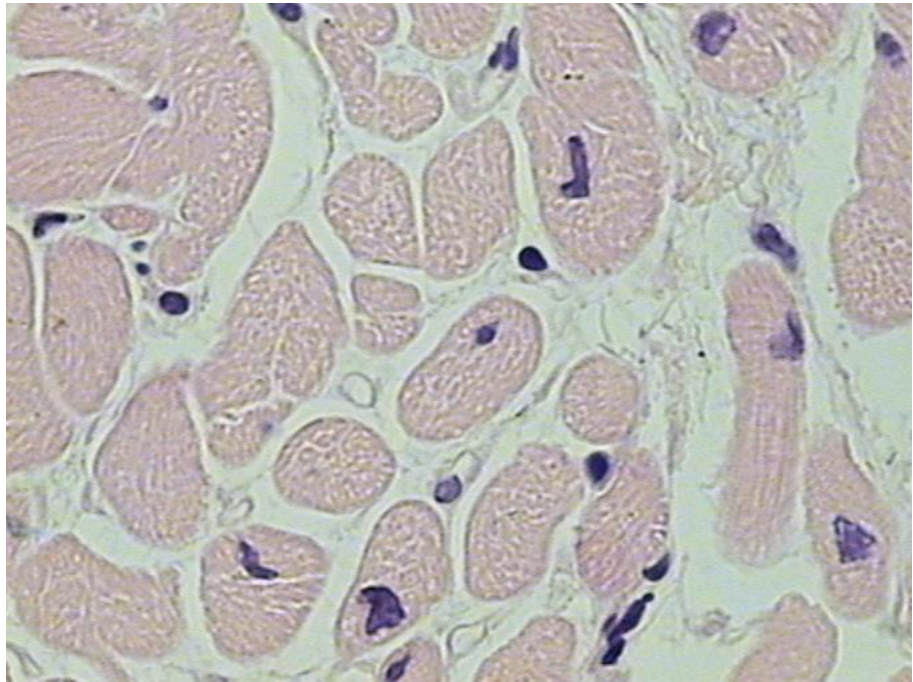


Рис. 6. Биопсия миокарда правого желудочка у ликвидатора аварии на ЧАЭС. Паспортизированная доза ИИ 134,3 мГр. Гипертрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 300.

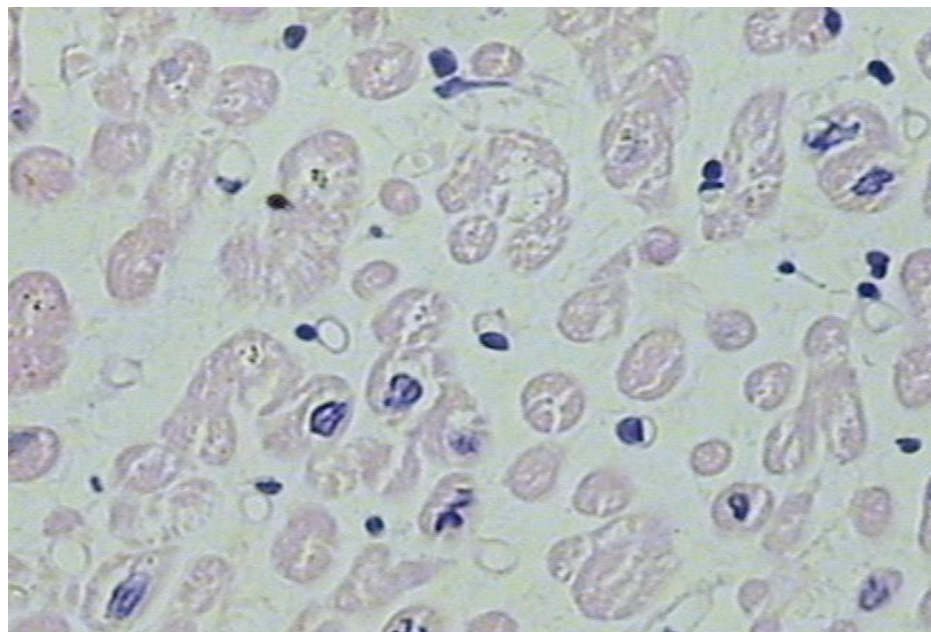


Рис. 7. Биопсия миокарда правого желудочка у ликвидатора аварии на ЧАЭС. Паспортизированная доза ИИ 151,2 мГр. Дистрофия кардиомиоцитов, признаки пластической недостаточности. Интерстициальный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 300.

В соседних же участках, напротив, наблюдались дистрофия сердечных мышечных клеток, признаки пластической недостаточности (рис. 7, 8) в сочетании с субэндокардиальным, межжелудочковым и периваскулярным фиброзом (рис. 7).

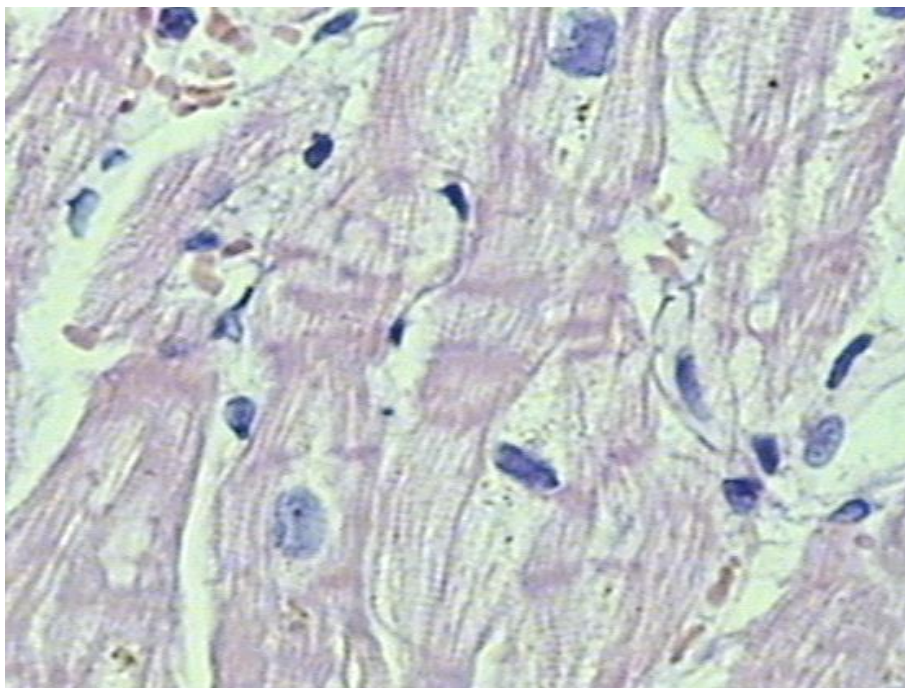


Рис. 8. Биопсия миокарда правого желудочка у ликвидатора аварии на ЧАЭС.
Дистрофия кардиомиоцитов, субсегментарные контрактуры сократительного аппарата.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500.

В поляризованном свете на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, наряду с неизменными участками цитоплазмы кардиомиоцитов наблюдались поврежденные участки цитоплазмы, в ряде случаев это сочеталось со снижением анизотропии мышечных клеток. В некоторых участках преобладали субсегментарные контрактуры (рис. 8). Такой тип повреждения обычно имеет место при взятии биопсий миокарда.

Совокупность морфологических изменений артериол и капилляров у ЛПА на ЧАЭС свидетельствовала о наличии у них выраженной функциональной несостоятельности сосудов МЦР, обусловленной органическими изменениями большинства из них. Это, вероятно, приводит к изменению биосинтетических процессов в миокарде – снижению или подавлению саркомерных и цитоскелетных белков, обеспечивающих энергетический и кальциевый гомеостаз

с нарушением внутриклеточной регенерации и альтерации кардиомиоцитов по механизму регенераторно-пластической недостаточности, как это показано при действии на организм экзогенных и эндогенных повреждающих факторов [213, 425].

При отсутствии гемодинамически значимых стенозов проксимальных отделов коронарных артерий у ЛПА на ЧАЭС, структурные изменения артериол и капилляров приводили к уменьшению их просвета и меньшей васкуляризации миокарда с развитием выраженного межучного и периваскулярного кардиосклероза и увеличением массы миокарда ЛЖ.

Резюме

Особенность клинической картины у ЛПА на ЧАЭС, подвергшихся воздействию малых доз ИИ, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при общем клиническом обследовании заключалась в более частом выявлении атипичной стенокардии, чем в группе сравнения (21% против 14%, $\chi^2 = 6,08$, $p = 0,0137$), преобладания тонуса парасимпатической нервной системы – у 25 (41%) против 6 (12%), ($\chi^2 = 11,47$, $p = 0,0007$), синусовой брадикардии – у 10 (16%) против 2 (4%), ($\chi^2 = 4,38$, $p = 0,0364$) и диффузных изменений миокарда ЛЖ на ЭКГ – у 16 (23%) против 5 (10%), ($\chi^2 = 4,72$, $p = 0,0299$)

Структурно-функциональные изменения сердца у ЛПА на ЧАЭС при ЭхоКГ характеризовались статистически значимыми большими величинами ФВ ((63,84 ± 0,96)%) и ИММЛЖ ((134,66 ± 5,74) г/м²), чем в группах сравнения ((60,76 ± 0,60)%, $p < 0,05$ и (122,62 ± 1,68) г/м², $p < 0,05$, соответственно) и контроля ((60,22 ± 0,86) %, $p < 0,05$ и (92,55 ± 1,02) г/м² $p < 0,001$, соответственно).

При доплерографии трансмитрального потока у ЛПА на ЧАЭС было выявлено увеличение скорости позднего наполнения ЛЖ (0,519±0,030) м/с, отношения скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ (1,033±0,078), времени замедления раннего диастолического потока (194,42 ± 5,74) мс и увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (101,78 ± 4,24) мс по отношению к показателям пациентов группы сравнения ((0,421±0,015) м/с, $p < 0,05$;

($1,315 \pm 0,037$), $p < 0,05$; ($181,20 \pm 4,11$) мс, $p < 0,05$ и ($92,62 \pm 1,86$) мс, $p < 0,05$, соответственно) и лиц контрольной группы ($(0,413 \pm 0,022)$ м/с, $p < 0,001$; ($1,336 \pm 0,034$) $p < 0,001$; ($167,88 \pm 8,56$) мс, $p < 0,05$ и ($79,33 \pm 3,03$) мс, $p < 0,001$, соответственно).

У большинства - 16 (76%) ЛПА на ЧАЭС отмечалось снижение отношения E/A_{mit} менее 1,0 и удлинение IVRT более 90 мс, что свидетельствовало о замедленной релаксации ЛЖ, нарушении диастолической функции ЛЖ первого типа.

ЛПА на ЧАЭС с атипичной стенокардией при отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических изменений проксимальных коронарных артерий, по данным селективной коронарографии, имели низкую толерантность к физической нагрузке ($(54,0 \pm 14,1)$ Вт), чаще обусловленную неадекватной гемодинамической реакцией в виде снижения или недостаточного прироста АД, нарушения ритма сердца.

При морфологическом исследовании биоптатов миокарда правого желудочка у них выявлялись признаки поражения сосудов МЦР – дистрофические изменения эндотелиоцитов в артериолах и капиллярах, их выраженная пролиферация, которые в значительной степени суживали просвет сосудов, а также определялся межучочный склероз в миокарде и признаки пластической недостаточности кардиомиоцитов.

Совокупность полученных клинических, структурно-функциональных данных и результаты патоморфологического исследования миокарда правого желудочка свидетельствуют о наличии у них микроваскулярной формы ИБС.

3.3. Характеристика ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями органов пищеварения

Группа исследованных ЛПА на ЧАЭС состояла из 61 мужчины в возрасте от 38 до 59 лет (средний возраст ($48,3 \pm 0,7$) лет).

Профессиональная занятость до участия в восстановительных работах на ЧАЭС включала в себя: водитель – 25 человек, штукатур – 11, электросварщик –

6, тракторист – 7, слесарь – 4, представители других профессий – 8 человек (табл. 33).

Таблица 33

Занятость у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения, абс. (%)

Профессия	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 64)
Водитель	25 (41)	31 (48)
Штукатур	11 (18)	7 (11)
Электросварщик	6 (10)	4 (6,5)
Тракторист	7 (11,5)	4 (6,5)
Слесарь	4 (6,5)	5 (8)
Прочее	8 (13)	13 (20)

Исследуемые лица с июня 1986 г. (18 человек), в 1987 (31 человек) и 1988 гг. (12 человек) выполняли разную по характеру и месту работу в 30-километровой зоне ЧАЭС.

Паспортизированная доза внешнего γ -облучения составила $(151,0 \pm 11,0)$ мГр. Характер аварийно-восстановительных работ и их основное место проведения представлены в табл. 34, 35.

Таблица 34

Характер работ, выполнявшихся ЛПА на ЧАЭС

Вид выполняемых работ	Абс. (%)
Деактивация	25 (41)
Строительство	15 (25)
Администрирование	7 (11)
Прочее	14 (23)

Заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены у 23 (36%) ЛПА на ЧАЭС, гепатобилиарной системы – у 38 (62%).

Место проведения работ (основное), выполнявшихся ЛПА на ЧАЭС

Место проведения работ	Абс. (%)
В помещении	7 (11)
На технике	17 (28)
На открытой местности	37 (61)

Средний возраст представителей группы сравнения составил $(46,8 \pm 1,3)$ года. Перечень профессий лиц группы сравнения приведен в табл. 33. В группе сравнения 29 (45%) пациентов имели заболевания желудочно-кишечного тракта и 35 (55%) – гепатобилиарной системы (табл. 36, 37).

В группе ликвидаторов чаще, чем у пациентов группы сравнения регистрировался хронический гастрит (у 14 (61%) и 9 (31%) соответственно, $\chi^2 = 6,49$; $p = 0,0109$), при отсутствии статистически значимых различий в частоте язвенной болезни желудка и ДПК, гастроэзофагальной рефлюксной болезни и хронического дуоденита (табл. 36).

Таблица 36

Частота и структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения, абс. (%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 23)	Группа сравнения (n = 29)	χ^2	<i>p</i>
1	2	3	4	5
Язвенная болезнь желудка и ДПК	3 (13)	6 (21)	0,52	0,4692
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	3 (13)	5 (17)	0,17	0,6769

1	2	3	4	5
Хронический гастрит	14 (61)	9 (31)	6,49	0,0109
Хронический дуоденит	3 (13)	9 (31)	2,34	0,1262

В группе ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения одинаково часто диагностировались заболевания гепатобилиарной системы - хронический холецистит без описторхоза, хронический холецистит описторхозной этиологии, хронический калькулезный холецистит, хронический гепатит и стеатоз печени (табл. 37).

Сопутствующие заболевания выявлялись у 54 (88%) ЛПА на ЧАЭС, что было чаще, чем у пациентов группы сравнения – 43 (67%) ($\chi^2 = 4,51$; $p = 0,0336$). Сопутствующие заболевания в сравниваемых группах представлены в табл. 38. Гипертоническая болезнь выявлена у 21 ликвидатора (33%) и 12 (20%) пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 3,95$; $p = 0,0469$), ИБС – у 41 (64%) и 17 (28%) обследуемых соответственно ($\chi^2 = 20,75$; $p < 0,0001$), ХБ – у 52 (81%) и 31 (52%) ($\chi^2 = 18,97$; $p < 0,0001$), дисциркуляторная энцефалопатия – у 38 (59%) и 18 (30%) ($\chi^2 = 14,75$; $p = 0,0001$), деформирующий артроз – у 23 (38%) ЛПА и 8 (13%) пациентов ($\chi^2 = 10,64$; $p = 0,0011$) соответственно.

Таблица 37

Частота и структура заболеваний гепатобилиарной системы у ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения, абс. (%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 38)	Группа сравнения (n = 35)	χ^2	p
1	2	3	4	5
Хронический холецистит (без описторхоза)	6 (16)	7 (20)	0,85	0,3553

1	2	3	4	5
Хронический описторхозный холецистит (самостоятельный)	21 (55)	22 (62)	0,78	0,3772
Хронический калькулезный холецистит	3 (8)	2 (6)	0,44	0,5074
Хронический гепатит	3 (8)	2 (6)	0,13	0,7134
Стеатоз печени	5 (13)	2 (6)	1,16	0,2813

Таблица 38

Сопутствующие заболевания у ЛПА на ЧАЭС и в группе сравнения, абс. (%)

Нозологическая форма	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 64)	χ^2	<i>p</i>
ГБ	21 (33)	12 (20)	3,95	0,0469
ИБС	41 (64)	17 (28)	20,75	<0,0001
ХБ	52 (81)	31 (52)	18,97	<0,0001
ХОБЛ	11 (17)	6 (10)	1,99	0,1581
Хронический пиелонефрит	3 (5)	2 (3)	0,26	0,6091
Дисциркуляторная энцефалопатия	38 (59)	18 (30)	14,75	0,0001
Остеохондроз позвоночника	57(89)	34 (57)	25,64	<0,0001
Деформирующий артроз	23 (38)	8 (13)	10,64	0,0011

3.3.1. Данные анамнеза, объективного и параклинического исследования

Данные результатов опроса, физического и лабораторного исследований представлены в табл. 39.

ЛПА на ЧАЭС реже предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области (20 случаев (33%)), чем пациенты группы сравнения – 33 (52%) ($\chi^2 = 4,51$; $p = 0,0337$).

Частота встречаемости остальных клинических симптомов у ЛПА на ЧАЭС, группе сравнения не различалась (табл. 39).

Таблица 39

Характеристика жалоб, данных физического и лабораторного исследований у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ, и пациентов группы сравнения, абс.(%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 64)	χ^2	p
1	2	3	4	5
Боль:				
в эпигастрии	20 (33)	33 (52)	4,51	0,0337
в правом подреберье	37 (58)	30 (50)	1,88	0,1704
Желудочная диспепсия	32 (50)	31 (52)	0,20	0,6531
Кишечная диспепсия	39 (61)	37 (62)	0,49	0,4834
Желтуха	0 (0)	0 (0)	–	–
Малые печеночные признаки:				
кожная телеангиэктазия	4 (6)	3 (5)	0,21	0,6495
«печеночные ладони»	5 (8)	6 (10)	0,05	0,8234
Контрактура Дюпюитрена	3 (5)	3 (5)	0,13	0,7201
Симптом Кера	11 (17)	8 (13)	0,74	0,3891

1	2	3	4	5
Увеличение печени	6 (9)	2 (3)	2,35	0,1254
Болезненность печени при пальпации	2 (3)	2 (3)	0,020	0,6578
Билирубин, мкмоль/л: общий прямой	12,6 ± 1,4 отр.	14,1 ± 1,1 отр.	–	–
Глюкоза, моль/л	4,6 ± 0,1	4,1 ± 0,3	–	–
α-Амилаза, Е/л	74,0 ± 7,0	63,0 ± 7,0	–	–
АСТ, Е/л	19,8 ± 1,4	20,4 ± 1,2	–	–
АЛТ, Е/л	20,3 ± 1,6	21,7 ± 0,9	–	–

При анализе данных ЭГДС у ликвидаторов чаще определились «полные» эрозии антрального отдела желудка: у 16 (26%) ($\chi^2 = 7,57$; $p = 0,006$) против 5 (8%) пациентов группы сравнения, при отсутствии статистически значимых различий в частоте других изменений (табл. 40).

Таблица 40

Результаты ЭГДС-исследования у ЛПА на ЧАЭС и группы сравнения, абс. (%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 61)	Группа сравнения (n = 64)	χ^2	p
1	2	3	4	5
Изменение слизистой оболочки пищевода (гиперемия, отек)	22 (36)	27 (42)	0,491	0,483
Недостаточность кардии	13 (21)	15 (23)	0,081	0,776
Гастроэзофагальный рефлюкс	3 (5)	5 (8)	0,437	0,509

1	2	3	4	5
Изменение слизистой оболочки тела желудка (гиперемия, отек):				
очаговое	29 (47)	27 (42)	0,040	0,8385
диффузное	14 (23)	5 (8)	5,553	0,0182
Эрозии:				
тела желудка	15 (25)	17 (26)	0,064	0,0812
антрального отдела	29 (47)	19 (30)	4,209	0,0402
поверхностные	28 (46)	31 (48)	0,081	0,7773
«полные»	16 (26)	5 (8)	7,579	0,0061
Очаговая гиперплазия слизистой желудка	15 (25)	9 (14)	2,231	0,1354
Атрофия слизистой желудка	12 (20)	9 (14)	0,064	0,8012
Изменение слизистой оболочки ДПК (гиперемия, отек)	3 (5)	9 (14)	3,009	0,0831
Дуодено-гастральный рефлюкс	19 (31)	25 (39)	1,128	0,2702
Язва желудка, ДПК	3 (5)	6 (9)	0,054	0,8166
Рубцово-язвенная деформация ДПК	2 (3)	3 (5)	0,161	0,6883

Резюме

При обследовании ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями органов пищеварения статистически чаще относительно группы сравнения выявлен хронический поверхностный гастрит с эрозиями желудка – у 44 (72%) против 36 (56%) ($\chi^2 = 4,09$; $p = 0,0431$). Эрозии были преимущественно «полные» – у 16 (26%) против 5 (8%) ($\chi^2 = 7,58$; $p = 0,0061$) с локализацией в антральном отделе – у 29 (47%) против 19 (30%) ($\chi^2 = 4,21$; $p = 0,0402$).

При этом ЛПА на ЧАЭС реже предъявляли жалобы на боли в абдоминальной области – в 20 случаях (33%) против 33 (52%) ($\chi^2 = 4,51$; $p = 0,0337$) у пациентов группы сравнения.

3.4. Характеристика психоневрологических расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

3.4.1. Клиническая характеристика непсихотических психических расстройств

При анализе медицинских амбулаторных карт 81 ЛПА на ЧАЭС установлено, что при обследовании в отделении пограничных состояний ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН у всех ЛПА диагностированы непсихотические психические расстройства органического регистра. В 36 случаях (44,4%) выявлено органическое астеническое расстройство, в 24 (29,6%) – органическое аффективное, в 17 (21,0%) – органическое расстройство личности, в 4 случаях (5,0%) – органическое тревожное расстройство.

Клиническая диагностика непсихотических (пограничных) психических расстройств проводилась согласно диагностическим критериям МКБ-10 (класс V «Психические расстройства и расстройства поведения»). Группа органических психических расстройств образована нозологическими рубриками, которые соответствовали диагностическим критериям психических расстройств ранее используемой МКБ-9, включая рубрики: «невротические расстройства и неврозоподобные состояния экзогенной этиологии, обусловленные соматическими заболеваниями», «другие непсихотические расстройства вследствие сосудистых заболеваний».

Для обследованных ликвидаторов в большей степени было характерно наличие астенических, аффективных (чаще депрессивных и дистимических) нарушений, а также интеллектуально-мнестических расстройств. Почти во всех случаях присутствовали агрипнические (диссомнические) нарушения.

Астенический синдром проявлялся от простых астенических реакций до выраженных астенических расстройств. ЛПА на ЧАЭС отмечали чувство общей слабости, состояние раздражительной слабости, повышенной возбудимости и истощаемости, утомляемость, разбитость, непродуктивность в деятельности, постоянную головную боль, вялость, ощущение повышенной утомляемости при умственной и физической работе, тревогу с наличием психологически понятных переживаний, нарушения сна, тоскливость, не достигающую до степени депрессии.

Астено-невротическая симптоматика характеризовалась помимо указанных расстройств аффективной лабильностью, более отчетливым снижением работоспособности и выраженностью соматовегетативных расстройств. При возникновении астеноипохондрического синдрома присоединялись фиксация на признаках плохого самочувствия, опасения за свою жизнь.

Депрессивные проявления обнаруживали непосредственную связь с психогенными, конфликтными ситуациями, оказавшимися «непосильными» для личности. В последующем актуальность ситуационных переживаний утрачивалась, усиливалась тенденция к инертности аффективных реакций, а также их более заметному фазовому характеру.

Тревожное расстройство характеризовалось наличием постоянного чувства тревоги, страхов без определенной связи с чем-либо.

Психовегетативный синдром проявлялся долгим засыпанием, частыми пробуждениями, уменьшением продолжительности сна, ощущением зябкости кистей и стоп, их онемением, чувством «ползания мурашек», гипестезией, повышенной потливостью кистей и стоп.

При интеллектуально-мнестическом синдроме наблюдались нарушения интеллекта, эмоционально-волевой сферы и (в меньшей степени) памяти. Нарушения интеллекта проявлялись неспособностью больных к приобретению новых знаний и навыков. В первую очередь это отражалось на недавно полученной информации, в то время как профессиональные знания и

автоматизированные поступки и действия сохранялись. Отмечались недержание эмоций, слабодушие, взрывчатость (эксплозивность), быстрая истощаемость.

3.4.2. Результаты неврологического обследования

Неврологическое обследование проведено 19 ЛПА на ЧАЭС с установленным непсихотическим психическим расстройством органического регистра: у 11 человек с органическим астеническим расстройством, у 4 – с органическим аффективным, у 3 – с органическим расстройством личности и у 1 ЛПА – с органическим тревожным расстройством.

Все ликвидаторы находились на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ.

В терапевтической клинике в качестве основной патологии у представителей рассматриваемой группы диагностированы болезни органов кровообращения (гипертоническая болезнь) – у 10 (52,6%) пациентов, заболевания органов ЖКТ (хронический поверхностный гастрит с эрозиями в антральном отделе) – у 5 (26,3%), нервной системы (хроническая ишемия головного мозга) – у 2 (21,1%) пациентов.

Все они были «безусловным курильщиками» табака. Индекс курения составил в среднем ($14,9 \pm 3,8$) пачка/лет.

При исследовании функции аппарата внешнего дыхания (АВД) и газового состава крови у всех обследованных диагностирован гипервентиляционный синдром (ГВС).

Средний балл уровня психоэмоционального стресса составил $1,92 \pm 0,04$ против $2,16 \pm 0,05$ ($p < 0,01$) в группе сравнения, что свидетельствует о высоком психоэмоциональном напряжении у ЛПА.

При обследовании у всех пациентов были выявлены легкие когнитивные нарушения (24–27 баллов по шкале MMSE).

Результаты опроса показали, что в группе ЛПА на ЧАЭС субъективные расстройства в виде головной боли выявлялись у всех пациентов (100%), головокружение – у 14 (74%), общая слабость и повышенная утомляемость – у 11 (58%), парестезии – у 8 (42%), повышенная зябкость и потливость

конечностей – у 5 (26%), судороги в икроножных мышцах – у 8 (42%) пациентов, что было чаще, чем у представителей группы сравнения, где головная боль присутствовала у 18 человек (72%) ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,0358$), головокружение – у 9 (36%) ($\chi^2 = 6,64$; $p = 0,0132$), общая слабость и повышенная утомляемость – у 7 (28%) ($\chi^2 = 3,99$; $p = 0,0458$), парестезии – у 2 (8%) ($\chi^2 = 7,15$; $p = 0,0075$), повышенная зябкость и потливость конечностей – у 1 (4%) ($\chi^2 = 4,56$; $p = 0,0326$), судороги в икроножных мышцах – у 0 (0%) ($\chi^2 = 10,2$; $p = 0,0014$), при отсутствии различий в выраженности нарушений когнитивных способностей и эпизодов пароксизмальных состояний (табл. 41).

В неврологическом статусе общий гипергидроз выявлялся у 11 (58%) ликвидаторов, положительная ортостатическая проба – у 9 (47%), расстройства чувствительности дистального типа – также у 9 (47%), положительные симптомы натяжения седалищного нерва – у 7 (37%), болезненность при пальпации точек выхода периферических нервов – у 6 (32%), проявления пирамидного синдрома – у 14 (74%), неустойчивость в позе Ромберга – у 6 (32%) пациентов, что было чаще, чем у представителей группы сравнения, где общий гипергидроз был обнаружен у 4 человек (16%) ($\chi^2 = 8,43$; $p = 0,0037$), положительная ортостатическая проба – также у 4 (16%) ($\chi^2 = 5,10$; $p = 0,0239$), расстройства чувствительности дистального типа – у 2 (8%) ($\chi^2 = 8,92$; $p = 0,0028$), положительные симптомы натяжения седалищного нерва – у 2 (8%) ($\chi^2 = 5,52$; $p = 0,0188$), болезненность при пальпации точек выхода периферических нервов – у 2 (8%) ($\chi^2 = 4,03$; $p = 0,0446$), проявления пирамидного синдрома – у 11 (44%) ($\chi^2 = 3,88$; $p = 0,049$), неустойчивость в позе Ромберга – у 2 (8%) ($\chi^2 = 4,03$; $p = 0,0446$), при отсутствии различий в частоте выявлений стойкого дермографизма (табл. 41).

Результаты неврологического исследования ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения, абс.(%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 39)	Группа сравнения (n = 47)	χ^2	<i>p</i>
Головная боль	19 (100)	18 (72)	4,41	0,0358
Головокружение	14 (74)	9 (36)	6,64	0,0132
Общая слабость, повышенная утомляемость	11 (58)	7 (28)	3,99	0,0458
Снижение памяти	19 (100)	24 (96)	0,02	0,8893
Парестезии	8 (42)	2 (8)	7,15	0,0075
Повышенная зябкость, потливость конечностей	5 (26)	1 (4)	4,56	0,0326
Судороги в икроножных мышцах	8 (42)	0 (0)	10,2	0,0014
Падения, обмороки	4 (21)	1 (4)	3,12	0,0775
Эпилептические припадки	1 (5)	0 (0)	0,02	0,8893
Общий гипергидроз	11 (58)	4 (16)	8,43	0,0037
Положительная ортостатическая проба	9 (47)	4 (16)	5,10	0,0239
Расстройства чувствительности дистального типа	9 (47)	2 (8)	8,92	0,0028
Положительные симптомы натяжения	7 (37)	2 (8)	5,52	0,0188
Болезненность при пальпации точек выхода периферических нервов	6 (32)	2 (8)	4,03	0,0446
Пирамидные симптомы	14 (74)	11 (44)	3,88	0,490
Неустойчивость в позе Ромберга	6 (32)	2 (8)	4,03	0,0446

3.4.3. Магнитно-резонансная томография головного мозга

Анализ результатов МРТ головного мозга у ЛПА на ЧАЭС и пациентов группы сравнения показал увеличение у ликвидаторов последствий аварии размеров тела правого бокового желудочка ($(1,28 \pm 0,37)$ см, против $(0,63 \pm 0,10)$ см, $p < 0,05$), признаки ликвородинамических изменений в виде усиления интенсивности сигнала ликвора ($(1374,71 \pm 104,14)$ отн. ед. против $(1259,17 \pm 134,75)$ отн. ед., $p < 0,01$), при отсутствии различий в размерах других ликворосодержащих пространств (передних и задних рогов правого бокового желудочка, показателей левого бокового желудочка, правого и левого мостомозжечкового угла, поперечника, длинника третьего желудочка) и подкорковых структур, интенсивности белого вещества (табл. 42).

Таблица 42

Результаты МРТ головного мозга у ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 13)	Группа сравнения (n = 14)
1	2	3
Правый боковой желудочек, см		
передний рог	$0,45 \pm 0,33$	$0,34 \pm 0,22$
тело	$1,28 \pm 0,37^*$	$0,63 \pm 0,10$
задний рог	$1,07 \pm 0,41$	$0,96 \pm 0,23$
Левый боковой желудочек, см		
передний рог	$0,39 \pm 0,25$	$0,37 \pm 0,16$
тело	$0,69 \pm 0,29$	$0,59 \pm 0,13$
задний рог	$1,05 \pm 0,35$	$0,91 \pm 0,26$
Третий желудочек, см		
длинник	$2,80 \pm 0,40$	$2,34 \pm 0,26$

1	2	3
поперечник	0,47 ± 0,22	0,31 ± 0,15
Правый мостомозжечковый угол, см		
длинник	2,27 ± 0,80	2,66 ± 0,33
поперечник	0,65 ± 0,25	0,64 ± 0,21
Левый мостомозжечковый угол, см		
длинник	2,06 ± 0,78	2,66 ± 0,30
поперечник	0,69 ± 0,25	0,57 ± 0,15
Интенсивность сигнала ликвора, отн.ед	1374,71±64,14**	1259,17 ± 34,75
Интенсивность белого вещества, отн.ед		
справа	393,91 ± 77,70	369,42 ± 34,10
слева	382,23 ± 40,21	377,94 ± 38,12

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

3.4.4. Электронейромиографическое исследование периферических нервов предплечья и голени

При электронейромиографическом (ЭНМГ) исследовании *n. medianus* и *n. peroneus* справа и слева статистически значимых различий в показателях у ЛПА на ЧАЭС и группе сравнения не выявлено. При сравнении порога возбудимости и амплитуды М-ответа *n. medianus* и *n. peroneus* одной стороны асимметрии также не обнаружено, поэтому в данном случае приведены показатели при исследовании *n. medianus dexter*. Выявлено повышение порога возбудимости ((74,5 ± 12,6) мА) относительно данного показателя у пациентов группы сравнения ((44,9 ± 8,3) мА, $p < 0,05$), снижение амплитуды М-ответа (соответственно (75,5 ± 15,3) мкВ и (119,4 ± 21,6) мкВ ($p < 0,05$) и скорости проведения нервного импульса (соответственно (32,5 ± 5,6) м/с и (64,8 ± 10,5) м/с ($p < 0,05$)) (табл. 43).

Результаты ЭНМГ исследования ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 19)	Группа сравнения (n = 24)	<i>p</i>
Порог возбудимости, мА	74,5 ± 12,6	44,9 ± 8,3	< 0,05
Амплитуда М-ответа, мкВ	75,5 ± 15,3	119,4 ± 21,6	< 0,05
Скорость проведения импульса, м/с	32,5 ± 5,6	64,8 ± 10,5	< 0,05

3.4.5. Патоморфологическое исследование терминальных нервных окончаний в биоптате кожно-мышечного лоскута из области голени

Нервные окончания исследованы у 9 ЛПА на ЧАЭС. В импрегнированных азотнокислым серебром срезах в большинстве нервных проводников сетчатого слоя дермы в отличие от лиц группы сравнения (рис. 9) у ликвидаторов отмечались признаки раздражения в виде усиления тинкториальных свойств окончаний, наличие дисхромии, неодинаковой величины и формы утолщений и единичных наплывов нейроплазмы по ходу многих волокон (рис. 10).

Между утолщениями имели место истончения осевых цилиндров, близкие к нарушению их целостности, участки разволокнения нейрофибрилярного аппарата.

Все описанные изменения со стороны нервных волокон касались, в основном, нервных окончаний миелинового типа.

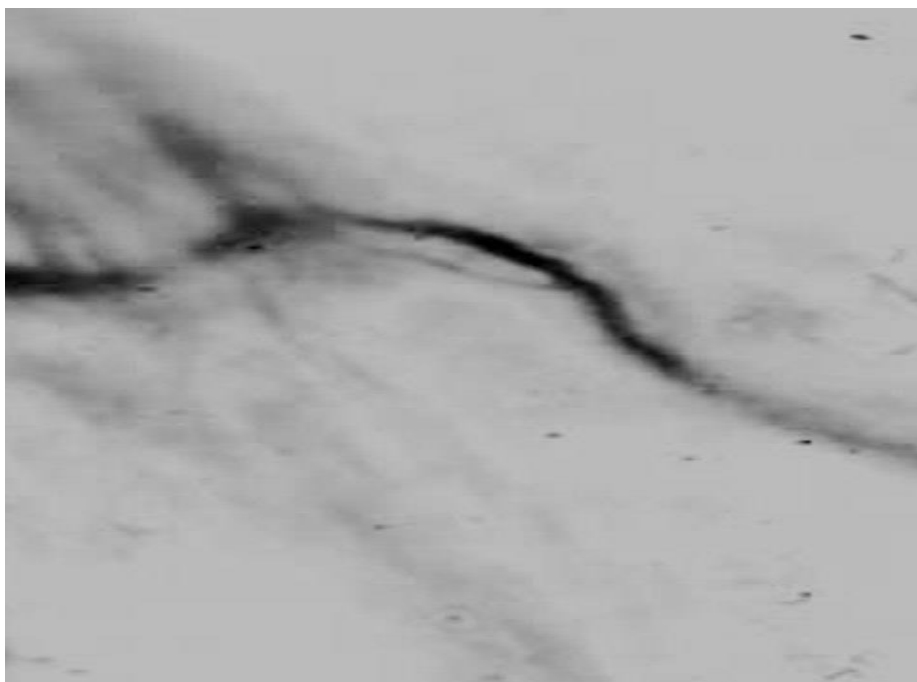


Рис. 9. Миелиновое нервное волокно в сетчатом слое кожи голени мужчины, не подвергавшегося облучению. Окраска по Бильшовскому–Грос. Ув. 600



Рис. 10. Сетчатый слой кожи голени ЛПА на ЧАЭС. Неодинаковой величины утолщения и гиперимпрегнация осевого цилиндра миелинового нервного волокна. Окраска по Бильшовскому–Грос Ув. 600

Резюме

При обследовании ЛПА на ЧАЭС с психоневрологическими расстройствами диагностированы непсихотические психические расстройства органического регистра.

В 36 случаях (44,4%) выявлено органическое астеническое расстройство, в 24 (29,6%) – органическое аффективное, в 17 (21,0%) – органическое расстройство личности и в 4 случаях (5,0%) – органическое тревожное расстройство.

В неврологическом статусе выявлена рассеянная неврологическая симптоматика с преобладанием цефалгического, вестибуло-атактического, астенического синдромов и симптомов поражения периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия).

При МРТ головного мозга у ЛПА на ЧАЭС визуализировались признаки ликвородинамических изменений в виде расширения тела правого бокового желудочка и усиления интенсивности ликвора при отсутствии различий в размерах остальных ликворосодержащих пространств и проявлений корковой атрофии.

ЭНМГ методом у ЛПА на ЧАЭС выявлен смешанный тип поражения (аксональный и демиелинизирующий) периферических двигательных нервов.

Результаты морфологического исследования нервных окончаний в биоптате кожи выявили изменения в виде гиперимпрегнации проводников, наличия по ходу некоторых нервов варикозных утолщений или единичных наплывов нейроплазмы, которые относятся преимущественно к «явлениям раздражения», или реактивным.

Морфологические изменения в большей степени выявлялись в нервных окончаниях миелинового типа, что свидетельствует о ведущей роли повреждения глиального компонента в механизмах регистрируемых поражений нервной системы.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ИЗЛУЧЕНИЮ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

4.1. Периферическая кровь и костномозговое кроветворение у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Анализ показателей периферической крови в динамике у 83 ЛПА на ЧАЭС проведен в период с 1995 по 2000 г. при их обследовании в Областном организационно-методическом и реабилитационном центре «Чернобыль» (г. Томск).

Все участники данного исследования с июня 1986 г. (31 человек), в 1987 г. (38 человек) и 1988 г. (14 человек) выполняли разную по характеру и месту работу в 30-километровой зоне ЧАЭС. Паспортизированная доза внешнего γ -излучения составила $(143,0 \pm 9,1)$ мГр.

При обследовании у ЛПА на ЧАЭС заболевания сердечно-сосудистой системы установлены у 62 (74%) пациентов, бронхолегочной системы – у 19 (23%), желудочно-кишечного тракта у 2 человек (3%) (табл. 44).

В группе сравнения заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 55 (64%) пациентов, заболевания бронхолегочной системы – у 28 (32%), желудочно-кишечного тракта у 4 (5%) обследованных (табл. 44).

В 1995 г., в начале исследования у ЛПА на ЧАЭС регистрировалось снижение общего количества лейкоцитов за счет уменьшения относительного и абсолютного содержания палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, количества тромбоцитов, а также повышение относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с показателями контрольной группы, при отсутствии различий с показателями группы сравнения (табл. 45)

В то же время средние величины перечисленных показателей не выходили за границы норм ($\pm 1,5\sigma$), рекомендованных в руководствах Е.Д. Гольдберга [65] и А.И. Воробьева [286]. Средние величины гемоглобина, эритроцитов, абсолютное

и относительное содержание эозинофилов, моноцитов, СОЭ не имели различий с соответствующими показателями нормы.

Таблица 44

Диагностированные заболевания у ЛПА на ЧАЭС
и пациентов группы сравнения, абс. (%)

Нозологическая форма	Группа ЛПА на ЧАЭС (n = 83)	Группа сравнения (n = 87)
Гипертоническая болезнь	21 (25)	24 (28)
Ишемическая болезнь сердца	35 (42)	27 (31)
Соматоформная дисфункция сердечно-сосудистой системы	6 (7)	4 (5)
Хронический необструктивный бронхит	11 (13)	17 (19)
ХОБЛ	8 (10)	11 (13)
Язвенная болезнь желудка, ДПК	2 (3)	4 (5)

Анализ показателей периферической крови в динамике, с 1995 по 2000 г., т.е. через 9–14 лет после участия в аварийно-восстановительных работах показал, что за этот срок происходят определенные сдвиги в содержании клеток периферической крови с выходом в некоторых случаях индивидуальных величин за рамки физиологической нормы. Реакция клеток красной крови нашла отражение, главным образом, в изменении ретикулоцитов. Их среднее количество в первые годы наблюдения находилось на нижней границе диапазона нормы и повышалось к верхней границе к 5–7-му году наблюдения, с последующим возвратом к значениям в начале наблюдения. Колебания количества эритроцитов и величин гемоглобина были менее выраженными, укладывались в диапазон нормы с небольшой (на 3,1%) тенденцией к снижению.

Показатели периферической крови у ЛПА на ЧАЭС, пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы
(по данным Е.Д. Гольдберга [65] и А.И. Воробьева [286])

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 83)	Группа сравнения (n = 87)	Контрольная группа			
			Данные Е.Д. Гольдберга (n = 400)		Данные А.И. Воробьева (n = 18000)	
			$M \pm m$	$M \pm 1,5\sigma$	$M \pm 1,5\sigma$	
1	2	3	4	5	6	
Гемоглобин, г/л	148,70 ± 2,10	144,10 ± 1,45	153,5 ± 0,83	141,9–165,1	132–164	
Эритроциты, · 10 ¹² /л	4,79 ± 0,04	4,50 ± 0,05	4,76 ± 0,03	4,3–5,3	4,0–5,1	
Общее количество лейкоцитов, · 10 ⁹ /л	5,87 ± 0,60*	5,54 ± 0,10	6,21 ± 0,10	4,78–7,69	4,0–8,8	
Палочкоядерные нейтрофилы	%	1,50 ± 0,26*	1,10 ± 0,11*	3,60 ± 0,13	1,7–5,5	1–6
	· 10 ⁹ /л	0,036 ± 0,01**	0,061 ± 0,007*	0,234 ± 0,009	0,101–0,367	0,04–0,300
Сегментоядерные нейтрофилы	%	57,80 ± 9,20*	59,70 ± 0,83*	51,1 ± 0,58	42,9–59,3	45–70
	· 10 ⁹ /л	3,200 ± 0,150	3,320 ± 0,091	3,163 ± 0,074	2,116–4,210	2,000–5,500

Окончание табл. 45

1		2	3	4	5	6
Эозинофилы	%	2,03 ± 0,30	2,07 ± 0,13	2,8 ± 0,14	0,8–4,8	0–5,0
	· 10 ⁹ /л	0,110 ± 0,010	0,116 ± 0,008	0,174 ± 0,009	0,036–0,312	0,020–0,300
Лимфоциты	%	31,70 ± 0,90**	30,70 ± 0,83**	35,8 ± 0,63	26,9–44,7	18,0–40,0
	· 10 ⁹ /л	1,810 ± 0,110*	1,680 ± 0,052*	2,189 ± 0,036	1,537–2,840	1,200–3,00
Моноциты	%	6,67 ± 0,40	6,30 ± 0,32	6,2 ± 0,18	3,7–8,7	2,0–9,0
	· 10 ⁹ /л	0,390 ± 0,040	0,350 ± 0,020	0,382 ± 0,012	0,212–0,552	0,090–0,600
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л		269,70 ± 4,60*	242,30 ± 4,23*	289,1 ± 0,44	227,1–351,1	180,0–320,0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч		8,5 ± 0,6	6,7 ± 0,6	7,9 ± 0,3	4,1–11,7	1,0–10,0

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем

Некоторое повышение количества лейкоцитов (в среднем на 11%) в анализируемый период происходило за счет увеличения содержания эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов (в среднем на 11,2%; 19,8% ($p < 0,05$) и 62% ($p < 0,01$) соответственно), при снижении количества палочкоядерных нейтрофилов (в среднем на 9,5%).

Среднее количество тромбоцитов имело тенденцию к снижению до нижней границы нормы (180 тыс.) в первые годы наблюдения, с последующим повышением на 10% от исходного уровня. Динамика величин СОЭ, содержания сегментоядерных и юных нейтрофилов, базофилов была менее существенной, в связи с чем не приводится.

В миелограммах 28 ЛПА через 12–14 лет после участия в поставарийных работах изменения в клетках миелоидного ряда характеризовались повышением среднего количества миелобластов, уменьшением среднего количества промиелоцитов по сравнению со средними величинами нормы и снижением среднего количества нейтрофильных миелоцитов за пределы нижней границы нормы. Это сопровождалось уменьшением индекса созревания нейтрофилов (максимально до 0,34).

Эритроидный росток характеризовался нормальными значениями созревания эритроидных элементов (0,80–0,81), сопровождающимся изменением клеточного состава ростка, что проявлялось снижением средних величин базофильных нормоцитов и полихроматофильных нормоцитов, повышением содержания оксифильных нормоцитов за границы диапазона нормы. Средняя величина лейко-эритробластического соотношения превышала значения нормы.

Наблюдалось увеличение среднего количества клеток лимфоидной популяции и среднего количества моноцитарных клеток с выходом за верхнюю границу диапазона нормы (табл. 46).

Количество мегакариоцитов в костном мозге соответствовало норме.

Содержание клеток костного мозга (%) у ЛПА на ЧАЭС
и в контрольной группе (по данным Р.М. Тарловой [322])

Показатель	ЛПА на ЧАЭС	Контрольная группа	
	(n = 28)	(n = 26)	
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm 1,5\sigma$
1	2	3	4
Недифференцированные бласты	$0,90 \pm 0,15$	$0,55 \pm 0,06$	0,04–1,06
Миелобласты	$1,50 \pm 0,21^{**}$	$1,18 \pm 0,09$	0,47–1,88
Промиелоциты	$2,17 \pm 0,22^*$	$3,00 \pm 0,22$	1,26–4,74
Миелоциты нейтрофильные	$5,52 \pm 0,48^{**}$	$9,10 \pm 0,34$	6,46–11,74
Метамиелоциты нейтрофильные	$10,87 \pm 0,55$	$13,62 \pm 0,38$	10,72–16,54
Палочкоядерные нейтрофилы	$19,65 \pm 1,09$	$17,47 \pm 0,59$	12,89–22,04
Сегментоядерные нейтрофилы	$17,52 \pm 1,18$	$20,48 \pm 1,02$	12,66–28,04
Миелоциты эозинофильные	$0,52 \pm 0,15$	$0,83 \pm 0,12$	0–1,73
Метамиелоциты эозинофильные	$0,59 \pm 0,58$	$0,64 \pm 0,06$	0,19–1,09
Палочкоядерные эозинофилы	$0,63 \pm 0,12$	$0,50 \pm 0,07$	0,02–0,98
Сегментоядерные эозинофилы	$2,40 \pm 0,34$	$1,01 \pm 0,11$	0,13–1,89
Эритробласты	$0,64 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,07$	0,03–1,17
Пронормоциты	$0,71 \pm 0,09$	$0,78 \pm 0,08$	0,17–1,39

1	2	3	4
Нормоциты:			
базофильные	1,87 ± 0,20*	3,13 ± 0,22	1,37–4,88
полихроматофильные	8,46 ± 1,09**	12,81 ± 0,41	9,64–15,97
оксифильные	5,26 ± 0,41*	2,92 ± 0,27	0,81–5,00
Лимфоциты	13,54 ± 0,68**	7,58 ± 0,50	3,70–11,46
Моноциты	5,26 ± 0,50**	1,72 ± 0,15	0,55–2,89
Плазматические клетки	0,86 ± 0,17	0,70 ± 0,07	0,16–1,24

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем

4.2. Периферическая кровь и костномозговое кроветворение у работников ядерного реактора

Проведен анализ результатов исследования периферической крови у 24 работников ИРТ по медицинским амбулаторным картам. Исследованные (4 женщины и 20 мужчин) были в возрасте от 31 до 57 лет (средний возраст $(47,1 \pm 1,4)$ года). Производственный стаж на момент исследования составил от 8 до 27 лет (средний стаж $(17,6 \pm 1,6)$ года), суммарные дозы варьировали от 24,25 до 279,97 мГр (средняя доза $(78,93 \pm 11,84)$ мГр).

Средние величины показателей крови не выходили за пределы нормы (контрольная группа) (табл. 47).

Работникам ИРТ – двум мужчинам (52 и 56 лет) и двум женщинам (44 и 48 лет) проведен анализ индивидуальных показателей периферической крови в динамике за весь период работы и исследование костного мозга.

Периферическая кровь исследовалась ежегодно при прохождении медицинского профилактического осмотра.

Исследование костного мозга проведено через 15 лет и 22 года после начала профессиональной деятельности у мужчин и через 11 и 14 лет – у женщин.

Показатели периферической крови ИРТ и контрольной группы
(по данным Е.Д. Гольдберга [65] и А.И. Воробьева [286])

Показатель		Женщины (n = 4)	Мужчины (n = 20)	Контрольная группа	
				Данные Е.Д. Гольдберга (n = 400)	Данные А.И. Воробьева (n = 18000)
				$M \pm t$	$M \pm t$
1		2	3	4	5
Гемоглобин, г/л	мужчины	143,50 ± 2,88	142,20 ± 3,59	141,9–165,1	132,0–164,0
	женщины	130,00 ± 2,25	138,00 ± 2,40	120,9–138,3	115,0–145,0
Эритроциты, · 10 ¹² /л	мужчины	4,58 ± 0,09	4,69 ± 0,04	4,27–5,30	4,00–5,10
	женщины	4,36 ± 0,09	4,46 ± 0,05	3,91–4,53	3,70–4,70
Общее количество лейкоцитов, · 10 ⁹ /л		5,10 ± 0,10	5,90 ± 0,31	4,78–7,69	4,00–8,80
Палочкоядерные нейтрофилы	%	0,67 ± 0,11	0,97 ± 0,19	1,70–5,50	1,00–6,00
	· 10 ⁹ /л	0,034 ± 0,010	0,057 ± 0,013	0,101–0,367	0,040–0,300
Сегментоядерные нейтрофилы	%	67,16 ± 2,93	62,73 ± 2,21	42,90–59,30	45,00–70,00
	· 10 ⁹ /л	3,440 ± 0,026	3,701 ± 0,296	2,116–4,210	2,000–5,500

Окончание табл. 47

1		2	3	4	5
Эозинофилы	%	$1,20 \pm 0,75$	$1,40 \pm 0,56$	0,80–4,80	0,00–5,00
	$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,091 \pm 0,017$	$0,082 \pm 0,027$	0,036–0,312	0,020–0,300
Лимфоциты	%	$25,21 \pm 0,89$	$29,84 \pm 0,97$	26,90–44,70	18,00–40,00
	$\cdot 10^9/\text{л}$	$1,285 \pm 0,112$	$1,760 \pm 0,139$	1,537–2,840	1,200–3,000
Моноциты	%	$5,46 \pm 0,53$	$5,06 \pm 0,93$	3,70–8,70	2,00–9,00
	$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,278 \pm 0,057$	$0,298 \pm 0,041$	0,212–0,552	0,090–0,600
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$		$198,79 \pm 7,08$	$240,30 \pm 4,43$	227,10–351,10	180,00–320,00
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	мужчины	$6,3 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,5$	4,1–11,7	1,0–10,0
	женщины	$6,9 \pm 0,8$	$7,1 \pm 0,4$		2,0–15,0

При обследовании в клинике работников ИРТ в 1 случае диагностирован хронический холецистит, в 1 – хронический поверхностный гастрит, в 1 – гипертоническая болезнь 2 стадии и в 1 – остеохондроз позвоночника.

Анализ результатов исследования периферической крови показал, что у первого и второго мужчины количество эритроцитов за рассмотренный период (15 лет и 22 года профессиональной деятельности соответственно) имело тенденцию к снижению; у второго мужчины с 10-го года этот показатель находился ниже границы нормы ($3,5 \cdot 10^{12}/л$). Содержание гемоглобина до 10-го года наблюдения у первого мужчины находилось в пределах нормы, в последние пять лет оно превышало верхнюю границу нормы (до 154 г/л). У второго мужчины с 10-го года содержание гемоглобина было меньше нижней границы (до 119 г/л).

Количество эритроцитов у женщин за период наблюдения (11 и 14 лет), в большинстве проведенных анализов находилось в пределах нормы. Содержание гемоглобина было также в границах нормы и только у женщины, имеющей большой производственный стаж, с увеличением суммарной дозы наблюдался его рост до 163 г/л. Содержание ретикулоцитов у двух женщин и одного мужчины колебалось в пределах 8–12 ‰. У более длительно наблюдавшегося мужчины в последние годы имел место ретикулоцитоз (до 24‰). В период до 10 лет отмечались разнонаправленные колебания общего количества лейкоцитов, в некоторые годы этот показатель составлял $9,4 \cdot 10^9$ и $3,0 \cdot 10^9/л$ с колебаниями в пределах нормы в последующий период наблюдения. Относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов у мужчины с меньшей экспозицией ИИ и у обеих женщин не выходило за границы нормы за весь изучаемый период, в то время как у мужчины с максимальной экспозицией ИИ оно находилось с 14-го года наблюдения на нижней границе нормы и даже меньше этой величины (36–46%). Количество эозинофилов за рассматриваемый период не выходило за пределы нормы. Изменение количества тромбоцитов характеризовалось значительным колебанием величин, но в рамках нормы.

Наиболее существенные изменения отмечались в относительном содержании лимфоцитов и моноцитов. Количество лимфоцитов уже в первые годы наблюдения, при небольших суммарных дозах ИИ приближалось к верхней границе нормы и превышало ее, достигая 57% (3,420 г/л), т.е. сопровождалось относительным и абсолютным лимфоцитозом и в последующем (в отдельные годы) также превышало нормальные значения. Численность моноцитов меньше зависела от величины рассматриваемых суммарных доз ИИ, но повышалась с увеличением стажа работы, незначительно выходя за границу нормы.

При анализе соотношения в костном мозге численности клеток гранулоцитарного ряда с различной степенью зрелости при увеличении суммарной дозы и экспозиции ИИ наблюдались изменения в количестве клеток пролиферирующего и непролиферирующего пулов, выходящие за пределы диапазона вариаций нормы (см. табл. 48).

У женщины с минимальной суммарной дозой и экспозицией ИИ (24,25 мГр за 11 лет) отмечено снижение количества промиелоцитов, нейтрофильных миелоцитов, палочкоядерных эозинофилов и повышение количества недифференцированных бластов. По мере увеличения суммарной дозы и экспозиции ИИ (103,96 мГр за 14 лет) у второй женщины отмечалось снижение количества миелобластов, промиелоцитов, нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов, повышение количества сегментоядерных нейтрофилов, палочкоядерных эозинофилов. У мужчины с суммарной дозой 111,84 мГр за 15 лет обнаружено снижение количества промиелоцитов, нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, повышение эозинофильных метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных эозинофилов.

При суммарной дозе 74,09 мГр и максимальной экспозиции ИИ в 22 года у второго мужчины наблюдались изменения в численности зрелых клеток гранулоцитарного ряда, характеризующиеся снижением количества сегментоядерных нейтрофилов и повышением содержания палочкоядерных

нейтрофилов, палочкоядерных и сегментоядерных эозинофилов. При этом к концу рассматриваемого периода общее количество лейкоцитов периферической крови находилось на нижней границе диапазона нормы, а содержание сегментоядерных нейтрофилов составляло 36%.

Клеточный состав костного мозга у женщин характеризовался некоторым сужением эритроидного ростка. Доля всех эритроидных элементов составила 11–13%. У женщины с минимальной дозой и экспозицией ИИ наблюдалось уменьшение численности пронормоцитов, базофильных и полихроматофильных нормоцитов, увеличение оксифильных нормоцитов. У женщины с большей суммарной дозой выявлено уменьшение численности эритробластов, пронормоцитов, базофильных и полихроматофильных нормоцитов. Нормальное количество эритроцитов в периферической крови у обеих женщин поддерживалось, вероятно, ускоренным созреванием клеток эритробластического ряда (костномозговой индекс созревания составил 0,90 и 0,91 соответственно).

Пунктат костного мозга у мужчин характеризовался раздражением эритроидного ростка. У мужчины с большей суммарной дозой отмечалось увеличение численности эритробластов и оксифильных нормоцитов, что не приводило к существенному изменению индекса созревания клеток (костномозговой индекс – 0,84).

Эритроидный росток у мужчины с большим стажем работы характеризовался увеличением численности эритробластов, пронормоцитов, оксифильных нормоцитов, снижением полихроматофильных нормоцитов, что сопровождалось задержкой созревания клеток (костномозговой индекс составил 0,72) и выходом ретикулоцитов в периферическую кровь.

Анализ миелограмм показал, что наибольшие изменения наблюдаются в пуле лимфоидных и моноцитарных клеток. Их количество в большинстве случаев выходило за верхнюю границу диапазона нормы (табл. 48).

Содержание клеток костного мозга (%) у работников ИРТ и лиц контрольной группы (по данным Р.М. Тарловой [322])

Показатель	Работники ИРТ				Контрольная группа	
	Мужчины		Женщины		Мужчины (n = 26)	Женщины (n = 24)
	74,09 мГр	111,84 мГр	24,25 мГр	103,96 мГр	$M \pm 1,5\sigma$	$M \pm 1,5\sigma$
1	2	3	4	5	6	7
Недифференцированные бласты	0,5	0,5	1,0	1,0	0,04–1,06	0,14–0,92
Миелобласты	1,5	0,5	1,0	0,5	0,47–1,88	0,64–2,41
Промиелоциты	3,5	1,0	1,5	1,0	1,26–4,74	2,21–5,15
Миелоциты нейтрофильные	6,5	3,5	5,0	5,0	6,46–11,74	6,89–11,56
Метамиелоциты нейтрофильные	11,5	3,5	13,5	8,0	10,72–16,54	9,76–16,24
Палочкоядерные нейтрофилы	23,0	12,0	14,0	18,0	12,89–22,04	12,08–22,22

Окончание табл. 48

1	2	3	4	5	6	7
Сегментоядерные нейтрофилы	11,5	14,0	20,0	31,0	12,66–28,04	17,27–26,17
Миелоциты эозинофильные	0,5	0	0	0,25	0–1,73	0,24–1,34
Метамиелоциты эозинофильные	0,5	2,0	0	0,25	0,19–1,09	0,06–1,16
Палочкоядерные эозинофилы	1,0	1,0	0	1,5	0,02–0,98	0,04–1,12
Сегментоядерные эозинофилы	4,5	5,0	2,5	1,5	0,13–1,89	0–2,95
Эритробласты	1,5	1,5	0,5	0	0,03–1,17	0,1–0,91
Пронормоциты	1,5	0,5	0	0,25	0,17–1,39	0,27–1,11
Нормоциты:						
базофильные	2,5	2,5	0,5	0,75	1,37–4,88	1,83–4,65
полихроматофильные	9,0	12,0	7,5	7,0	9,64–15,97	9,11–15,20
оксифильные	5,5	8,0	5,0	2,75	0,81–5,00	0,39–4,14
Лимфоциты	11,0	22,0	20,5	16,0	3,7–11,46	4,01–11,85
Моноциты	3,0	8,0	7,5	3,5	0,55–2,89	0,88–2,89
Плазматические клетки	1,0	0,5	0,5	1,5	0,16–1,24	0–2,05

Резюме

Результаты исследования периферической крови у ЛПА на ЧАЭС через 9 лет после участия в аварийно-восстановительных работах не выявили изменений в средних величинах показателей относительно пациентов групп сравнения и контроля. При ежегодном определении на протяжении 5 лет наблюдения показатели периферической крови не выходили за диапазон нормальных величин ($M \pm 1,5\sigma$) группы контроля.

В миелограмме у ЛПА на ЧАЭС выявлены признаки «раздражения»: изменение относительного содержания клеток миелоидного (снижение количества нейтрофильных миелоцитов; $p < 0,001$) и эритроидного (снижение числа полихроматофильных нормоцитов; $p < 0,001$, повышение содержания оксифильных нормоцитов; $p < 0,001$) ростков, увеличение количества клеток моноцитарного и лимфоидного ростков ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно) с выходом показателей за пределы нормы.

Результаты исследования периферической крови у 24 работников ИРТ (4 женщин и 20 мужчин) с производственным стажем от 8 до 27 лет (средний стаж ($17,6 \pm 1,6$) лет) и суммарными дозами от 24,25 до 279,97 мГр (средняя доза ($78,93 \pm 11,84$) мГр) не выявили изменений в средних величинах показателей относительно группы контроля.

Исследование показателей у 4 работников ИРТ в течение 11–22 лет, выявило неустойчивые изменения в индивидуальных показателях лейкоцитов, численности эритроцитов, содержании гемоглобина, с развитием анемии, ретикулоцитоза и нейтропении при максимальной экспозиции ИИ. При анализе клеточного состава костного мозга у них наблюдались изменения в количественном составе пролиферирующих и непролиферирующих клеток миелоидного и эритроидного ряда со снижением содержания сегментоядерных нейтрофилов, полихроматофильных нормоцитов и увеличением количества оксифильных нормоцитов за диапазон вариаций нормы у мужчины с максимальным сроком облучения. Это сопровождалось у трех работников

увеличением численности клеток лимфоидного и у всех – клеток моноцитарного ряда.

4.3. Естественный и адаптивный иммунитет у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Состояние естественного и адаптивного иммунитета исследовано через 14–16 лет у 49 ЛПА на ЧАЭС в возрасте 30–54 года (средний возраст $(44,5 \pm 3,1)$ года). При прохождении обследования в клинике у 24 (49%) ЛПА на ЧАЭС была диагностирована ИБС в качестве основного заболевания, у 25 (51%) – гипертоническая болезнь.

Сопутствующая патология регистрировалась у 47 (97%) ликвидаторов (хронический необструктивный бронхит, дисциркуляторная энцефалопатия, хронический холецистит, хронический гастрит). Паспортизированная доза внешнего γ -облучения составила от 40 до 260 мГр (средняя доза $(130,7 \pm 12,3)$ мГр).

Группа сравнения состояла из 61 мужчины в возрасте от 43 до 52 лет (средний возраст $(46,1 \pm 2,4)$ года), имеющих аналогичные заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС выявлена у 28 человек (46%), гипертоническая болезнь – у 33 (54%), которые в 46% случаев, протекали самостоятельно, в остальных случаях в сочетании с хроническим бронхитом, хроническим холециститом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Контрольная группа была сформирована из 106 практически здоровых мужчин в возрасте от 34 до 45 лет (средний возраст $(41,7 \pm 3,1)$ года).

В результате проведенных исследований установлено, что общее количество лейкоцитов в периферической крови $((6,24 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л})$ у ликвидаторов было больше средних значений этого показателя у пациентов группы сравнения $((5,53 \pm 0,23) \times 10^9/\text{л}; p < 0,05)$ и лиц контрольной группы $((5,69 \pm 0,14) \times 10^9/\text{л}; p < 0,05)$ (табл. 49).

Различий абсолютного и относительного содержания общего количества лимфоцитов в сравнении с данными обеих групп не отмечалось.

Результаты иммунологического исследования ЛПА на ЧАЭС,
пациентов группы сравнения и контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 49)	Группа сравнения (2) (n = 61)	Группа контроля (0) (n = 106)	p_{1-0}	p_{2-0}	p_{1-2}
1	2	3	4	5	6	
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	$6,24 \pm 0,26$	$5,53 \pm 0,23$	$5,69 \pm 0,14$	<0,05	–	<0,05
Лимфоциты, %	$32,42 \pm 1,35$	$34,71 \pm 1,10$	$34,17 \pm 0,95$	–	–	–
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	$2,02 \pm 0,12$	$1,88 \pm 0,09$	$1,91 \pm 0,06$	–	–	–
CD3 ⁺ , %	$46,16 \pm 0,85$	$45,23 \pm 1,38$	$48,86 \pm 2,12$	–	–	–
CD3 ⁺ , абс.	$0,87 \pm 0,09$	$0,72 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,07$	–	–	–
CD4 ⁺ , %	$30,06 \pm 0,75$	$32,27 \pm 2,35$	$38,86 \pm 1,19$	<0,001	<0,001	–
CD4 ⁺ , абс.	$0,60 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,07$	$0,81 \pm 0,04$	<0,001	0,001	–
CD8 ⁺ , %	$18,08 \pm 0,70$	$13,91 \pm 1,66$	$23,22 \pm 1,21$	<0,05	<0,001	–
CD8 ⁺ , абс.	$0,35 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,03$	<0,01	<0,001	–
CD4/CD8	$1,76 \pm 0,07$	$1,82 \pm 0,15$	$1,54 \pm 0,06$	<0,05	<0,05	–
CD16 ⁺ , %	$7,18 \pm 0,69$	$9,45 \pm 0,63$	$10,29 \pm 0,74$	<0,01	–	<0,05
CD16 ⁺ , абс.	$0,14 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01$	<0,001	–	<0,05
CD72 ⁺ , %	$8,82 \pm 0,65$	$10,84 \pm 0,45$	$10,05 \pm 0,97$	–	–	<0,05
CD72 ⁺ , абс	$0,19 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01$	–	–	–
Ig M, г/л	$1,48 \pm 0,09$	$1,89 \pm 0,10$	$1,32 \pm 0,07$	–	–	<0,01
IgG, г/л	$15,54 \pm 0,76$	$17,04 \pm 0,77$	$15,60 \pm 0,74$	–	–	–
IgA, г/л	$2,38 \pm 0,13$	$2,36 \pm 0,12$	$2,18 \pm 0,11$	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7
ЦИК, усл.ед.	151,02 ± 8,31	110,13 ± 6,0	63,98 ± 3,89	<0,001	–	<0,001
ФИ, %	73,87 ± 1,60	70,80 ± 2,14	67,80 ± 1,23	<0,01	–	–
ФЧ	6,48 ± 0,29	11,63 ± 0,50	13,62 ± 0,96	<0,001	–	–

В группе ЛПА на ЧАЭС, как и в группе сравнения, абсолютное и относительное содержание субпопуляций лимфоцитов CD4⁺, CD8⁺ было значительно меньше, чем в контрольной группе, при отсутствии изменений количества CD72⁺ лимфоцитов.

В то же время, в отличие от группы сравнения, у ЛПА отмечено снижение относительного и абсолютного содержания CD16⁺ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) и относительного содержания CD72⁺ ($p < 0,05$), при неизменном количестве CD4⁺ (субпопуляции Т-хелперов).

При исследовании гуморального звена иммунитета у ЛПА отмечались снижение IgM ($p < 0,01$) относительно величины этого показателя в группе сравнения и отсутствие статистически значимых отличий в уровнях IgG, IgA от показателей пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы.

Уровень ЦИК у ЛПА на ЧАЭС статистически значимо превышал значения в группах сравнения и контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

Фагоцитарная активность нейтрофилов, характеризующаяся фагоцитарным индексом (ФИ, %), у ЛПА на ЧАЭС была статистически значимо выше только относительно значений контрольной группы ($p < 0,01$), при снижении их поглотительной способности – фагоцитарного числа (ФЧ) (см. табл. 49).

4.4. Естественный и адаптивный иммунитет у работников ядерного реактора

Состояние естественного и адаптивного иммунитета исследовано у 14 работников ИРТ (10 мужчин и 4 женщины в возрасте от 29 до 54 лет, средний возраст $(47,8 \pm 4,6)$ года). Длительность работы представителей данной группы варьировала от 8 до 22 лет (в среднем $(13,1 \pm 2,6)$ года, суммарные дозы составили от 24,25 до 196,40 мГр (средняя доза $(84,30 \pm 12,0)$ мГр).

В иммунном статусе у работников ИРТ по сравнению с контрольной группой установлено статистически значимое снижение абсолютного и относительного содержания $CD4^+$ клеток (Т-хелперов) ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) при отсутствии статистически значимых различий в количестве лейкоцитов, абсолютном и относительном содержании лимфоцитов, цитотоксических $CD8^+$ и $CD72^+$ клеток (В-лимфоцитов) (табл. 50).

При исследовании у работников ИРТ гуморального звена иммунитета отмечались повышение уровня IgM ($(2,75 \pm 0,56)$ г/л против $(1,55 \pm 1,17)$ г/л, $p < 0,05$) и IgG ($(16,94 \pm 1,61)$ г/л против $(12,61 \pm 1,10)$ г/л, $p < 0,05$) при отсутствии значимых различий в уровне IgA.

Уровень ЦИК у сотрудников ИРТ превышал данный показатель лиц контрольной группы – $(79,10 \pm 6,94)$ усл. ед. и $(57,90 \pm 4,30)$ усл. ед. соответственно ($p < 0,01$).

В группе работников ИРТ по сравнению с контрольными значениями отмечалось снижение поглотительной способности нейтрофилов (ПСН) – $(7,21 \pm 1,49)$ и $(11,47 \pm 2,00)$ ед. соответственно ($p < 0,05$), процента завершеного фагоцитоза (ПЗФ) – $(40,21 \pm 3,21)$ % против $(54,34 \pm 3,10)$ % ($p < 0,05$), при отсутствии различий в проценте активных нейтрофилов (ПАН).

Результаты иммунологического исследования работников ИРТ
и лиц контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель	Группа ИРТ (n = 14)	Группа контроля (n = 10)	<i>p</i>
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	5,30 \pm 0,46	6,19 \pm 0,47	–
Лимфоциты, %	30,78 \pm 2,96	34,00 \pm 1,92	–
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	1,60 \pm 0,30	2,13 \pm 0,22	–
CD3+, %	45,06 \pm 1,84	48,23 \pm 1,38	–
CD3+, абс.	0,57 \pm 0,06	0,72 \pm 0,08	–
CD4+, %	22,72 \pm 2,71	36,50 \pm 4,88	<0,05
CD4+, абс.	0,37 \pm 0,04	0,81 \pm 0,10	<0,01
CD8+, %	23,36 \pm 4,10	22,00 \pm 2,90	–
CD8+, абс.	0,10 \pm 0,04	0,16 \pm 0,05	–
CD4/CD8	0,97	1,65	
CD72+, %	22,69 \pm 3,31	20,50 \pm 2,64	–
CD72+, абс	0,27 \pm 0,13	0,43 \pm 0,06	–
Ig M, г/л	2,75 \pm 0,56	1,55 \pm 0,17	<0,05
Ig G, г/л	16,94 \pm 1,61	12,61 \pm 1,10	<0,05
Ig A, г/л	1,75 \pm 0,26	1,91 \pm 0,19	–
ЦИК, усл. ед.	79,10 \pm 6,94	57,90 \pm 4,30	<0,01
ПАН, %	71,28 \pm 5,54	69,10 \pm 2,82	–
ПСН, ед	7,21 \pm 1,49	11,47 \pm 2,00	<0,05
ПЗФ	40,21 \pm 3,21	54,34 \pm 3,10	<0,05

Резюме

Проведенный анализ выявил дисбаланс основных звеньев естественного и адаптивного иммунитета. У ЛПА на ЧАЭС по сравнению с лицами контрольной группы установлено статистически значимое снижение абсолютного и относительного содержания $CD4^+$ Т-клеток (Т-хелперов), цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов, $CD16^+$ -клеток (натуральных киллеров). По отношению показателей пациентов группы сравнения выявлено статистически значимое снижение абсолютного и относительного содержания $CD16^+$ -клеток и относительного содержания $CD72^+$ -лимфоцитов (В-клеток).

При хроническом воздействии внешнего γ -облучения в группе работников ИРТ наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного и относительного содержания $CD4^+$ субпопуляции Т-хелперов по сравнению с лицами контрольной группы.

При исследовании гуморального звена иммунитета у ЛПА на ЧАЭС выявлено статистически значимое снижение IgM относительно значений этого показателя у пациентов группы сравнения, у работников ИРТ имело место повышение IgM и IgG по сравнению с показателями в группе контроля.

Содержание фагоцитирующих клеток у ЛПА на ЧАЭС было статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы, при снижении их поглотительной способности. В группе работников ИРТ по сравнению с контролем отмечалось статистически значимое снижение поглотительной способности нейтрофилов и процента завершеного фагоцитоза при отсутствии различий в проценте активных нейтрофилов.

Характерной направленностью изменений при воздействии малых доз ИИ, одинаковой у ЛПА на ЧАЭС и работников ИРТ, было повышение ЦИК, что косвенно может свидетельствовать о функциональной недостаточности моноцитарно-макрофагальной системы, поскольку основным способом клиренса иммунных комплексов является их элиминация элементами этой системы, включая купферовые клетки печени.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОРЕЗИСТЕНТНЫХ К ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ИЗЛУЧЕНИЮ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

Биопсия кожно-мышечного лоскута проведена 36 ЛПА на ЧАЭС (мужчины в возрасте от 36 до 61 года, средний возраст $(45,9 \pm 5,7)$ года) и 7 добровольцам – работникам ИРТ (4 мужчины и 3 женщины в возрасте от 31 до 54 лет, средний возраст $(48,3 \pm 4,7)$ года). Паспортизированная доза поглощенного внешнего γ -облучения у ЛПА на ЧАЭС составила от 50,1 до 270 мГр (средняя доза $(143,0 \pm 14,0)$ мГр), длительность участия в аварийно-восстановительных работах в 30-километровой зоне ЧАЭС – от 1,0 до 4,5 месяцев (в среднем $(3,3 \pm 0,8)$ месяца).

Все исследованные работники ИРТ подверглись внешнему γ -облучению в диапазоне предельно допустимых доз, в соответствии с нормами радиационной безопасности (НРБ-79/87), существовавшими до 2000 г. Производственный стаж представителей данной группы составил от 8 до 22 лет (средний стаж $(14,1 \pm 1,8)$ года, суммарные дозы варьировали от 24,25 до 196,40 мГр (средняя доза $(84,32 \pm 22,05)$ мГр).

При обследовании данной группы ЛПА на ЧАЭС у 10 человек был диагностирован ХБ, у 8 – ХОБЛ, у 7 – ИБС, у 6 – ГБ, в 4 случаях – хронический гастрит. Курильщиками табака были 32 человека, двое курили в прошлом, двое не курили.

У работников ИРТ в 2 случаях диагностирован хронический холецистит, в 2 – хронический гастрит, в 3 – соответственно гипертоническая болезнь, ХБ, остеохондроз позвоночника. Курильщиком табака были один мужчина, еще один курил в прошлом, остальные двое мужчин и три женщины не курили.

Биопсия проводилась вне обострения выявленных заболеваний.

Группа сравнения состояла из 21 мужчины в возрасте от 35 до 53 (средний возраст $(43,9 \pm 3,8)$ года) без дополнительного облучения сверх естественного радиационного фона и сопоставимая с ЛПА на ЧАЭС по основным заболеваниям и факторам риска.

Для сведения к минимуму влияния соматической патологии на сосуды исследован аутопсийный материал – микроциркуляторное русло дермы у 16 практически здоровых лиц (12 мужчин и 4 женщины в возрасте от 27 до 57 лет, средний возраст $(47,4 \pm 3,2)$ года), погибших вследствие острых травм, несовместимых с жизнью (контрольная группа). В последней группе из исследования исключались лица, у которых после полного судебно-медицинского вскрытия выявлялась существенная соматическая патология.

5.1. Патоморфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла в биоптате кожно-мышечного лоскута голени у пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы

В кожно-мышечных биоптатах 13 (62,0%) пациентов группы сравнения и 12 (75,0%) лиц контрольной группы регистрировалась нормальная морфологическая картина сосудов МЦР: отмечались единичные лимфоциты в поле зрения в толще и вокруг адвентициальной оболочки артериол, капилляров (рис. 11).

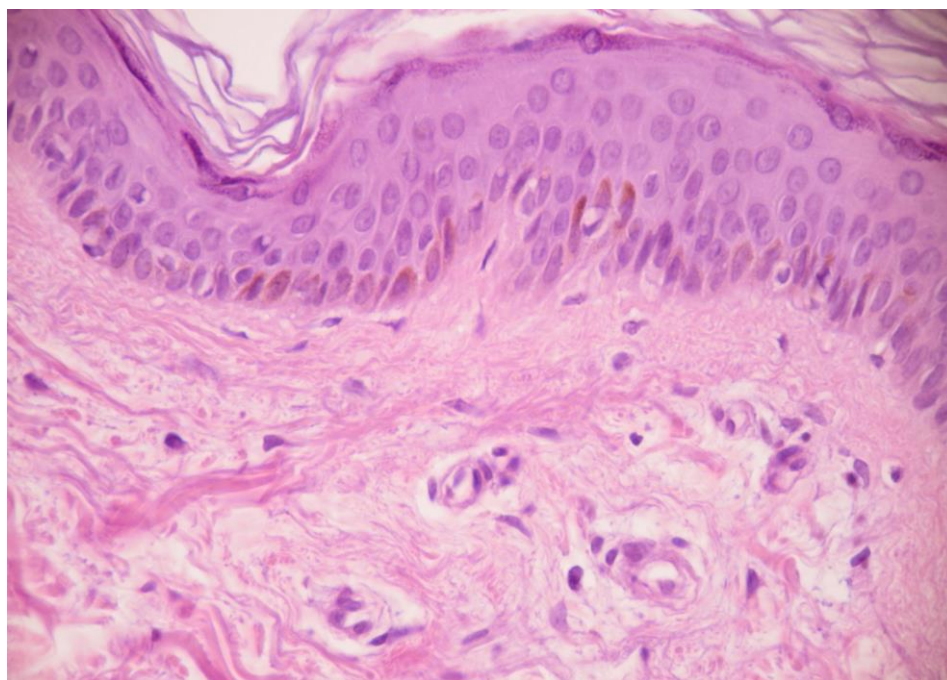


Рис. 11. Кожно-мышечный биоптат голени мужчины 44 лет, не подвергавшегося облучению. Единичные лимфоциты в поле зрения в толще адвентициальной оболочки артериолы, перивазально. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Реже выявлялись другие структурные сдвиги в сосудах микроциркуляторного русла.

Пролиферативная васкулопатия выявлялась у 4 (19,0%) пациентов группы сравнения и 3 (18,8%) лиц контрольной группы.

Признаки продуктивного васкулита минимальной степени отмечены в 3 случаях (14,2%) в группе сравнения и в 1 – в контрольной группе (6,2%). Продуктивный васкулит выраженной степени был обнаружен у 1 пациента группы сравнения (4,8%) и отсутствовал в контрольной группе (0%) (табл. 51).

Таблица 51

Частота изменения сосудов в группах сравнения и контроля, абс. (%)

Показатель	Группа сравнения (n = 21)	Контрольная группа (n = 16)
Сосуды без изменений (артериолы с единичными лимфоцитами)	13 (62,0)	12 (75,0)
Пролиферативная васкулопатия	4 (19,0)	3 (18,8)
Продуктивный васкулит минимальной степени	3 (14,2)	1 (6,2)
Продуктивный васкулит выраженной степени	1 (4,8)	0 (0)

5.2. Патоморфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла в биоптате кожно-мышечного лоскута из области голени у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

При морфологическом исследовании сосудов сетчатого и сосочкового слоев дермы артерии крупного калибра выявлены в единичных случаях (5,5%) у ЛПА на ЧАЭС. Изменения в них характеризовались набуханием эндотелия. Отклонения в морфологической картине артерий среднего калибра в виде

набухания эндотелия, фиброза стенки сосудов определены у 9 (25,0%) ЛПА на ЧАЭС. Морфологические изменения отмечены преимущественно в артериях мелкого калибра, артериолах и капиллярах.

В биоптатах 29 (80,6%) ЛПА на ЧАЭС выявлялись изменения стенки артериол и капилляров, обусловленные мононуклеарной инфильтрацией стенок сосудов, утолщением за счет склероза, что соответствовало морфологической картине продуктивного васкулита (рис. 12).

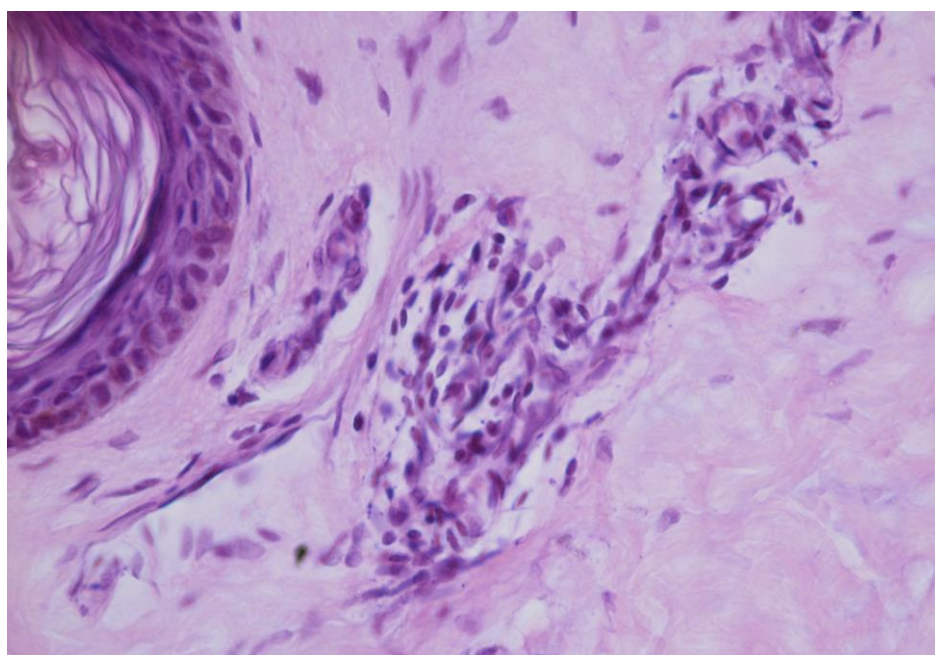


Рис. 12. Кожно-мышечный биоптат голени ЛПА на ЧАЭС. Мужчина 45 лет.

Паспортизированная доза ИИ 161,0 мГр. Продуктивный васкулит.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Среди клеток инфильтрата определялись преимущественно лимфоциты, в единичных инфильтратах присутствовали макрофаги и плазмоциты. Продуктивный васкулит выраженной степени с густой мононуклеарной инфильтрацией сосудистой стенки и периваскулярной соединительной ткани ($(12,1 \pm 0,32)/\text{мм}^2$) с распространенным (более 75%) поражением элементов МЦР и вовлечением сосудов мышечной ткани в гистологическом срезе встречался в 11 биоптатах (30,6%) (рис. 13).

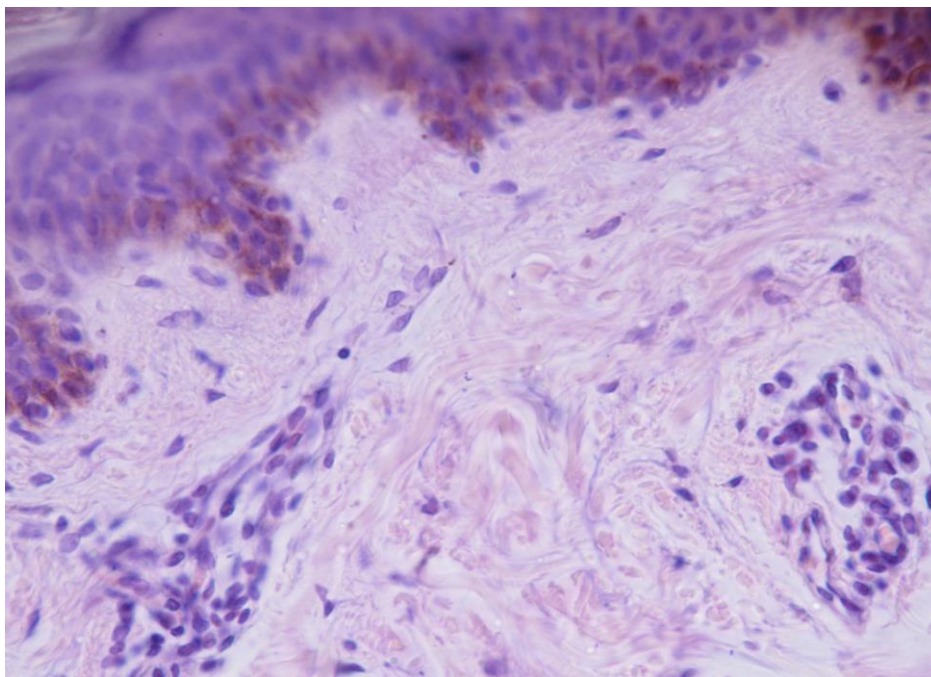


Рис. 13. Кожно-мышечный биоптат голени ЛПА на ЧАЭС. Мужчина 49 лет. Паспортизированная доза ИИ 141,0 мГр. Продуктивный васкулит выраженной степени.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

В 6 случаях (16,7%) продуктивный васкулит выраженной степени протекал с периваскулярным склерозом сосудов дермы и мышечного слоя (рис. 14, 15), в 7 наблюдениях (19,4%) приводил к облитерации просвета сосудов.

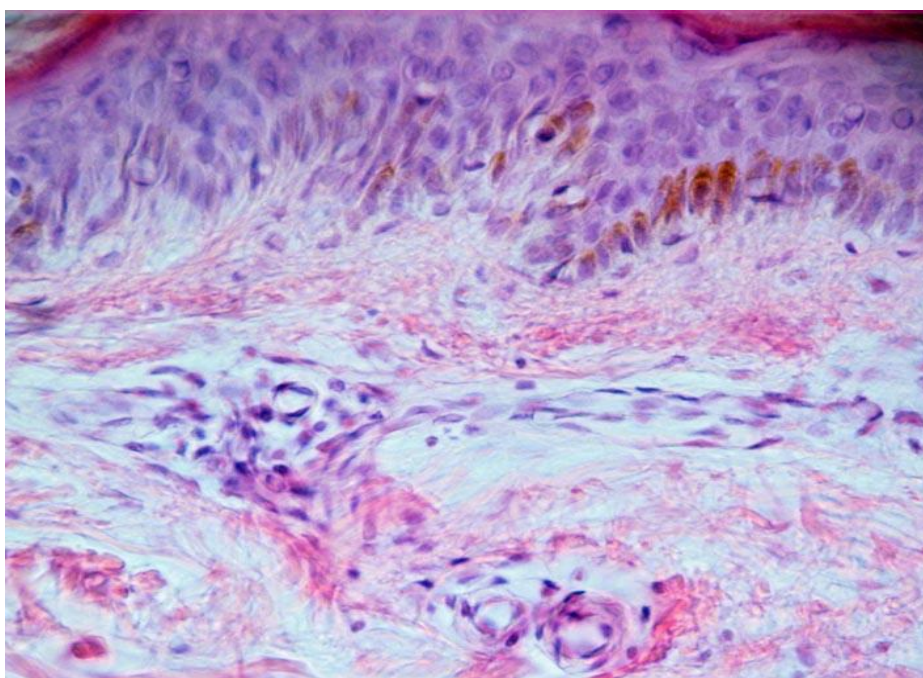


Рис. 14. Кожно-мышечный биоптат голени ЛПА на ЧАЭС. Мужчина 43 лет. Паспортизированная доза ИИ 194,2 мГр. Продуктивный васкулит с явлениями периваскулярного склероза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

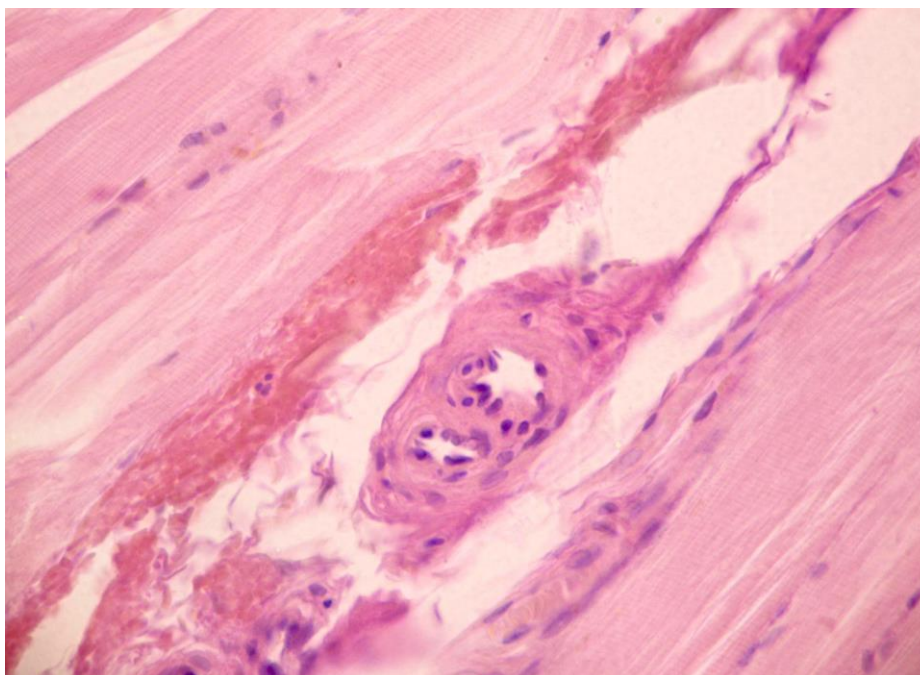


Рис. 15. Кожно-мышечный биоптат голени ЛПА на ЧАЭС. Мужчина 44 лет.
Паспортизированная доза ИИ 170,0 мГр. Периваскулярный склероз в мышечной ткани.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

В биоптатах остальных 12 ЛПА на ЧАЭС в 3 случаях регистрировалась пролиферативная васкулопатия, в 5– минимальная степень воспалительных изменений сосудов. В 4 случаях морфологическая картина сосудов МЦР не отличалась от таковой у лиц группы контроля (табл. 52).

Таблица 52

Частота встречаемости морфологических изменений сосудов МЦР
у ЛПА на ЧАЭС, абс. (%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 36)
Сосуды без изменений	4 (11,1)
Пролиферативная васкулопатия	3 (8,3)
Продуктивный васкулит минимальной степени	5 (13,9)
Продуктивный васкулит выраженной степени	11 (30,6)
Продуктивный васкулит с периваскулярным склерозом	6 (16,7)
Продуктивный васкулит с облитерацией сосудов	7 (19,4)

В большинстве (76,5%) образцов у ЛПА на ЧАЭС выявлялось набухание эндотелиоцитов и в 22% – пролиферация эндотелия (рис. 16).

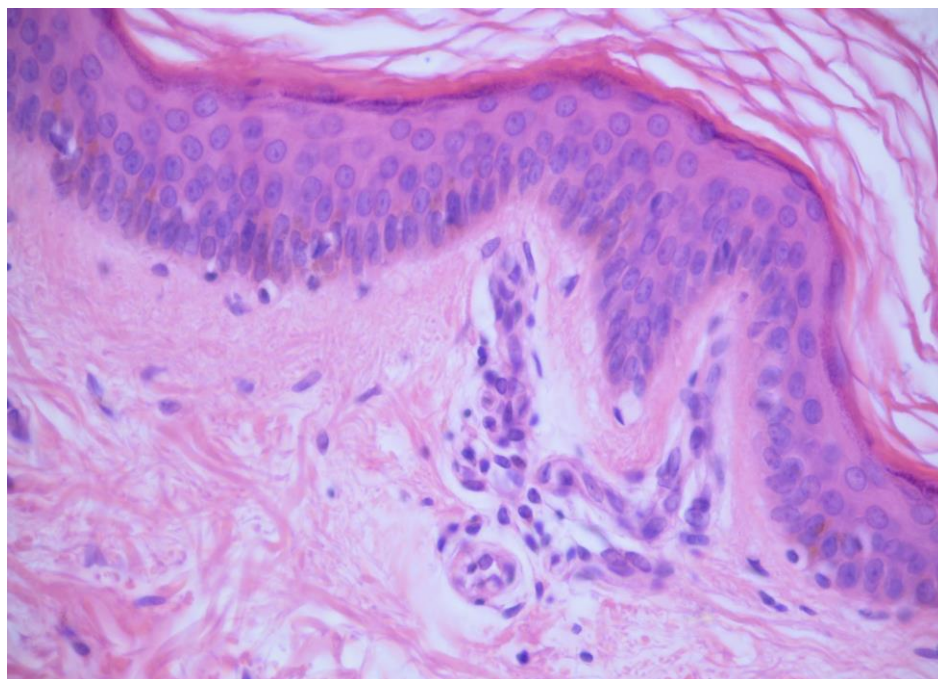


Рис. 16. Кожно-мышечный биоптат голени ЛПА на ЧАЭС. Мужчина 42 лет.

Паспортизированная доза ИИ 136,0 мГр. Проплиферация эндотелиоцитов.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Определялись периваскулярные инфильтраты вокруг придатков кожи (преимущественно волосяных фолликулов, концевых отделов потовых желез). Инфильтраты состояли преимущественно из лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов, редко встречались макрофаги и тучные клетки, нейтрофилы в образцах отсутствовали.

Частота встречаемости патологических изменений сосудов МЦР в виде васкулита выраженной степени с их облитерацией у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии в 30-километровой зоне ЧАЭС в 1986, 1987 и 1988 гг., была выше у работавших в 1986 г. по сравнению с принимавшими участие в работах в 1988 г. ($\chi^2 = 4,71$; $p = 0,0299$).

Напротив, продуктивный васкулит минимальной степени чаще выявлялся у ЛПА на ЧАЭС, работавших в 1988 г., по сравнению с работавшими в 1986 г. ($\chi^2 = 8,04$; $p = 0,0046$) и 1987 г. ($\chi^2 = 8,04$; $p = 0,0046$) при отсутствии различий в частоте других изменений по анализируемым годам (табл. 53).

Частота встречаемости морфологических изменений сосудов МЦР у ликвидаторов
в зависимости от года участия в восстановительных работах в 30-километровой зоне ЧАЭС, абс. (%)

Показатель	1986 г. (n = 14) (1)	1987 г. (n = 14) (2)	1988 г. (n = 8) (3)	χ^2 p_{1-2}	χ^2 p_{1-3}	χ^2 p_{2-3}
Сосуды без изменения	2 (14,3)	2 (14,3)	0 (0)	0 1,000	0,12 0,7261	0,12 0,7261
Пролиферативная васкулопатия	0 (0)	2 (14,3)	1 (12,5)	0,54 0,4631	0,08 0,7717	0,28 0,5973
Продуктивный васкулит минимальной степени	0 (0)	0 (0)	5 (62,5)	0 1,000	8,04 0,0046	8,04 0,0046
Продуктивный васкулит выраженной степени	5 (35,7)	4 (28,6)	2 (25)	0,16 0,6857	0,07 0,9655	0,10 0,7515
Продуктивный васкулит с периваскулярным склерозом	1 (7,1)	5 (35,7)	0 (0)	1,91 0,1671	0,08 0,7717	1,94 0,1633
Продуктивный васкулит с облитерацией сосудов	6 (42,8)	1(7,1)	0 (0)	3,05 0,0809	4,71 0,0299	0,08 0,7717

Частота встречаемости патологических изменений сосудов МЦР в зависимости от паспортизированной дозы в виде васкулита выраженной степени с облитерацией сосудов была выше у ликвидаторов с паспортизированной дозой 200–270 мГр по сравнению с ЛПА, имевшими паспортизированную дозу 50–99 мГр ($\chi^2 = 4,89$; $p = 0,0271$). Сосуды с признаками васкулита выраженной степени чаще выявлялись у ликвидаторов с паспортизированной дозой 100–199 мГр, чем с паспортизированной дозой 200–270 мГр ($\chi^2 = 4,96$; $p = 0,0260$) (табл. 54).

Частота встречаемости изменений сосудов МЦР в зависимости от характера выполняемых работ в 30-километровой зоне ЧАЭС в виде выраженного васкулита с облитерацией сосудов была выше у ЛПА, выполнявших дезактивацию и уборку территории АЭС, при отсутствии такового среди ликвидаторов, работавших на транспорте ($\chi^2 = 4,90$; $p = 0,0269$). Напротив, продуктивный васкулит минимальной степени выявлялись чаще у ЛПА, работавших на транспорте, по сравнению с ликвидаторами, выполнявшими дезактивацию и уборку территории ($\chi^2 = 4,88$; $p = 0,0272$) (табл. 55).

Сосуды без изменений выявлялись у ликвидаторов, занимавшихся организацией восстановительных работ.

Частота встречаемости изменений сосудов МЦР в зависимости от продолжительности участия в восстановительных работах в 30-километровой зоне ЧАЭС в виде васкулита выраженной степени с облитерацией сосудов была выше у ЛПА, работавших в течение 3,1–4,5 месяцев по сравнению с минимальным периодом в 1–2 месяца ($\chi^2 = 4,54$; $p = 0,0331$). Пролиферативная васкулопатия чаще определялась у ликвидаторов, принимавших участие в аварийно-восстановительных работах в течение 1–2 месяцев, по сравнению с работавшими 3,1–4,5 месяца ($\chi^2 = 4,62$; $p = 0,0315$). Сосуды без патологических изменений чаще выявлялись у работавших 2,1–3 месяца по сравнению с более продолжительным периодом в 3,1–4,5 месяца ($\chi^2 = 5,11$; $p = 0,0237$) (табл. 56).

Таблица 54

Частота встречаемости морфологических изменений сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС
в зависимости от паспортизированной дозы ИИ, абс. (%)

Показатель	50–99 мГр (n = 13) (1)	100–199 мГр (n = 10) (2)	200–270 мГр (n = 13) (3)	χ^2 p_{1-2}	χ^2 p_{1-3}	χ^2 p_{2-3}
Сосуды без изменения	0 (0)	3 (30,0)	1 (7,7)	4,49 0,0342	0,00 1,0000	0,71 0,3985
Пролиферативная васкулопатия	2 (15,4)	0 (0)	1 (7,7)	0,30 0,5812	0,00 1,0000	0,30 0,5812
Продуктивный васкулит минимальной степени	3 (23,1)	1 (10,0)	1 (7,7)	0,07 0,7907	0,30 0,5867	0,30 0,5812
Продуктивный васкулит выраженной степени	3 (23,1)	6 (60,0)	2 (15,4)	1,87 0,1714	0,25 0,6188	4,96 0,0260
Продуктивный васкулит с периваскулярным склерозом	4 (30,8)	0 (0)	2 (15,4)	1,89 0,1691	0,22 0,6416	0,30 0,5812
Продуктивный васкулит с облитерацией сосудов	1 (7,6)	1 (10,0)	6 (46,1)	0,30 0,5812	4,89 0,0271	1,99 0,1583

При сопоставлении результатов морфологического исследования МЦР у ЛПА на ЧАЭС, пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы установлено, что сосуды без патологических изменений чаще выявлялись у пациентов в группе сравнения ($\chi^2 = 14,10$; $p = 0,0002$) и лиц контрольной группы ($\chi^2 = 18,33$; $p < 0,0001$) по сравнению с ЛПА на ЧАЭС.

Морфологические изменения сосудов, соответствующие картине пролиферативной васкулопатии и продуктивного васкулита минимальной степени выраженности, одинаково часто обнаруживались среди ЛПА на ЧАЭС, пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы (табл. 57). Продуктивный васкулит выраженной степени чаще выявлялся у ЛПА на ЧАЭС, чем у пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 18,20$; $p < 0,0001$) и лиц контрольной группы ($\chi^2 = 17,22$; $p < 0,0001$).

Таблица 56

Частота встречаемости морфологических изменений сосудов в зависимости от продолжительности участия ЛПА в восстановительных работах в 30-километровой зоне ЧАЭС, абс. (%)

Показатель	1–2 мес (n = 11) (1)	2,1–3 мес (n = 10) (2)	3,1–4,5 мес (n = 15) (3)	χ^2 p_{1-2}	χ^2 p_{1-3}	χ^2 p_{2-3}
Сосуды без изменений	1 (9,1)	3 (30,0)	0 (0)	0,44 0,5078	0,03 0,8738	5,11 0,0237
Пролиферативная васкулопатия	3 (27,3)	0 (0)	0 (0)	1,34 0,2463	4,62 0,0315	0 1,000
Продуктивный васкулит минимальной степени	2 (18,2)	2 (20,0)	1 (6,7)	0,20 0,6524	0,09 0,7743	0,14 0,7063
Продуктивный выраженной степени васкулит	5 (45,6)	2 (20,0)	4 (26,7)	1,72 0,1893	0,33 0,5635	0,01 0,9238
Продуктивный с периваскулярным склерозом васкулит	0 (0)	1 (10,0)	5 (33,3)	0,00 0,9610	4,54 0,0331	0,74 0,3896
Продуктивный с облитерацией сосудов васкулит	0 (0)	2 (20,0)	5 (33,3)	0,66 0,4150	4,54 0,0331	0,25 0,6193

Частота изменения сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС, пациентов группы сравнения
и лиц контрольной группы, абс. (%)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (n = 36) (1)	Группа сравнения (n = 21) (2)	Группа контроля (n = 16) (3)	χ^2 p_{1-2}	χ^2 p_{1-3}	χ^2 p_{2-3}
Сосуды без изменений	4 (11,1)	13 (62,0)	12 (75,0)	14,10 0,0002	18,33 <0,0001	0,24 0,6252
Пролиферативная васкулопатия	3 (8,3)	4 (19,0)	3 (18,8)	0,59 0,4410	0,38 0,5386	0,00 0,9817
Продуктивный минимальной степени васкулит	5 (13,9)	3 (14,2)	1 (6,2)	0,13 0,7236	0,11 0,7448	0,06 0,8061
Продуктивный выраженной степени васкулит	24 (66,7)	1 (4,8)	0 (0)	18,20 <0,0001	17,22 <0,0001	0,02 0,8900

5.3. Патоморфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла в биоптате кожно-мышечного лоскута из области голени у работников ядерного реактора

В биоптатах всех работников ИРТ выявлялись морфологические признаки продуктивного васкулита в сосудах МЦР (рис.17).

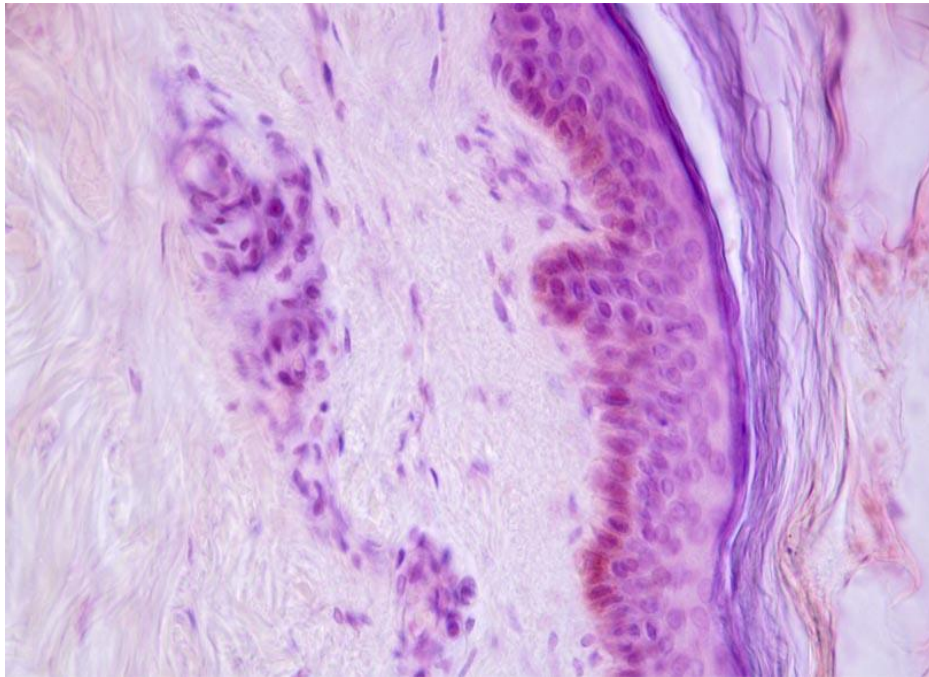


Рис. 17. Кожно-мышечный биоптат голени работника ИРТ. Женщина 45 лет. Суммарная доза ИИ 103,96 мГр. Продуктивный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Выявлялось усиление клеточной, преимущественно лимфоцитарной ($(5,34 \pm 0,13)/\text{мм}^2$), инфильтрации стенок сосудов. В 2 случаях (28,6%) отмечались признаки структурно-функционального нарушения в виде плазматического пропитывания сосудистой стенки, мукоидная дезорганизация соединительной ткани. Выраженность воспалительных изменений сосудов нарастала с увеличением продолжительности облучения. При дозах 24,25 мГр; 30,65 мГр; 52,96 мГр, 103,96 мГр и экспозиции ИИ 11, 12, 8, 13 лет отсутствовали существенные периваскулярные изменения.

Продуктивный васкулит выраженной степени выявлялся в морфологических образцах при увеличении суммарных доз и продолжительности облучения (рис. 18). В 1 случае (при дозе 74,10 мГр за 22

года) он протекал с периваскулярным склерозом, в 2 случаях (при дозах 112,0 и 196,46 мГр за 15 и 18 лет соответственно) он приводил к облитерации просвета сосудов (табл. 58). При этом происходила смена лимфоцитарного клеточного инфильтрата стенок сосуда на лимфогистиоцитарный выраженной степени $((11,20 \pm 0,46)/\text{мм}^2)$ (при дозе 196,46 мГр за 18 лет).

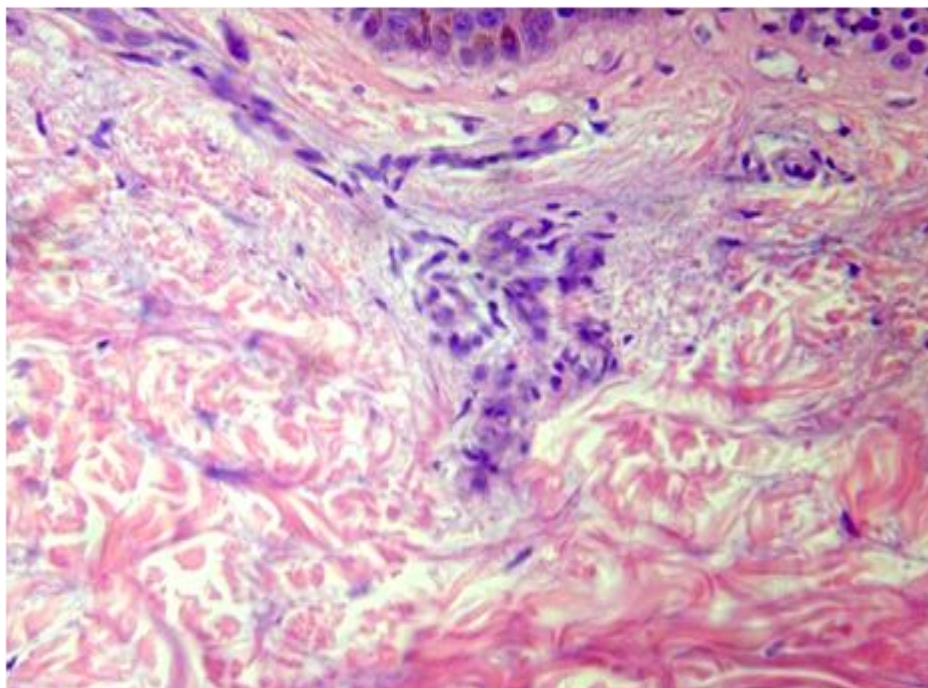


Рис. 18. Кожно-мышечный биоптат голени работника ИРТ. Мужчина 50 лет. Суммарная доза ИИ 196,46 мГр. Продуктивныйт васкулит выраженной степени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

У работника с накопленной дозой 112,00 мГр за 15 лет наряду с продуктивным васкулитом имела место выраженная пролиферация эндотелия вплоть до резкого уменьшения просвета.

При сопоставлении результатов морфологического исследования установлено, что сосуды без патологических изменений в 75,0% случаев выявлялись у представителей контрольной группы ($\chi^2 = 8,18$; $p = 0,0042$) и отсутствовали у работников ИРТ. Продуктивный васкулит минимальной степени выраженности чаще выявлялся у работников ИРТ, чем у лиц контрольной группы ($\chi^2 = 4,72$; $p = 0,0298$). Васкулит выраженной степени

обнаруживался чаще у работников ИРТ по сравнению с этим показателем у лиц контрольной группы ($\chi^2 = 4,56$; $p = 0,0327$) (табл. 59).

Таблица 58

Частота встречаемости морфологических изменений сосудов МЦР
у работников ИРТ, абс. (%)

Показатель	Группа ИРТ (n = 7)
Продуктивный васкулит минимальной степени	4 (57,1)
Продуктивный васкулит с периваскулярным склерозом	1 (14,3)
Продуктивный васкулит с облитерацией сосудов	2 (28,6)

Таблица 59

Количество зарегистрированных случаев изменения сосудов МЦР
у работников ИРТ и лиц контрольной группы, абс. (%)

Показатель	Группа ИРТ (n = 7)	Группа контроля (n = 16)	χ^2	p
Сосуды без изменений	0 (0)	12 (75,0)	8,18	0,0042
Пролиферативная васкулопатия	0 (0)	3 (18,7)	0,31	0,5784
Продуктивный васкулит: минимальной степени	4 (57,2)	1 (6,3)	4,72	0,0298
Продуктивный васкулит выраженной степени	3 (42,8)	0 (0)	4,56	0,0327

У всех работников ИРТ выявлялось набухание эндотелиоцитов, свидетельствующее о дистрофических изменениях, их воспалительном отеке, приводящие к эндотелиальной дисфункции, которая в настоящее время рассматривается как основная причина прогрессирующего нарушения морфологического состояния сосудистой стенки [368].

5.4. Патоморфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в биоптате кожно-мышечного лоскута из области плеча

Морфологическая картина из области плеча у ЛПА на ЧАЭС соответствовала описанной картине в их образцах из области кожи голени. Проллиферативная васкулопатия сосудов МЦР наблюдалась в двух случаях, продуктивный васкулит – в трех (рис. 19).

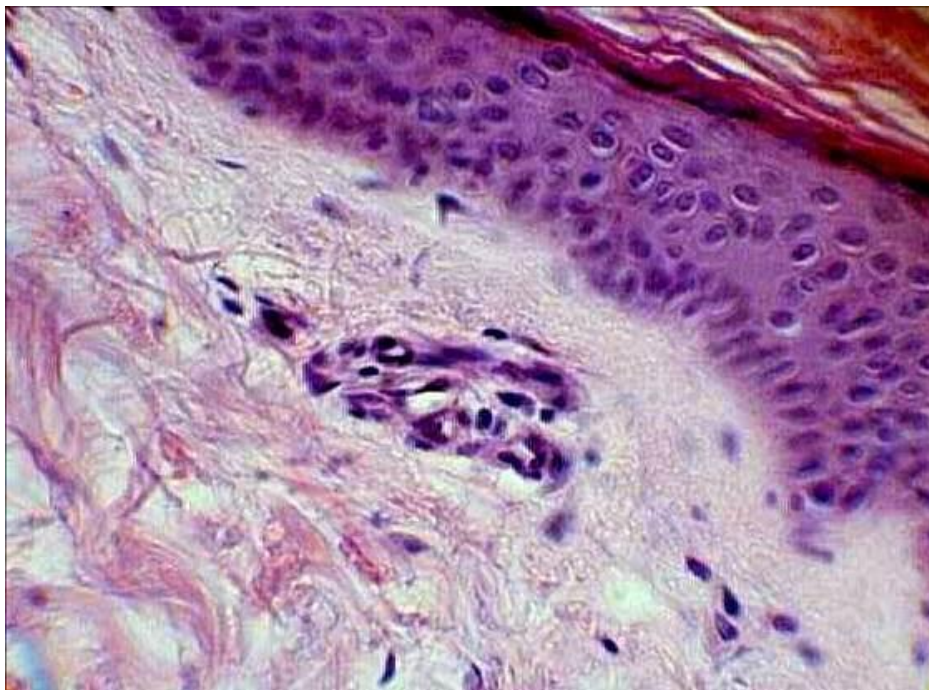


Рис. 19. Кожно-мышечный биоптат плеча ЛПА на ЧАЭС. Мужчина 41 год.

Поглощенная доза ИИ 96,0 мГр. Продуктивный васкулит.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Резюме

1. Основными патологическими изменениями сосудов МЦР, выявленными в кожно-мышечных биоптатах лиц, подверженных воздействию малых доз ИИ, были повреждение эндотелиоцитов, плазматическое пропитывание сосудистой стенки, мукоидное набухание и адаптивная реакция в виде пролиферации эндотелиоцитов, продуктивного васкулита разной степени выраженности с мононуклеарной инфильтрацией сосудистой стенки и исходом в склероз.

2. Продуктивный васкулит выраженной степени чаще выявлялся у ЛПА на ЧАЭС, чем у пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 18,20$; $p < 0,0001$) и лиц контрольной группы ($\chi^2 = 17,22$; $p < 0,0001$).

Продуктивный васкулит минимальной и выраженной степени чаще ($\chi^2 = 4,72$; $p = 0,0298$ и $\chi^2 = 4,56$; $p = 0,0327$ соответственно) выявлялся у работников ИРТ, чем у лиц контрольной группы.

3. Морфологическими особенностями структурных изменений сосудов МЦР у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ, были:

- наличие у ЛПА на ЧАЭС при относительно кратковременном внешнем γ -облучении (средняя доза $(143,0 \pm 14,0)$ мГр в течение $(3,3 \pm 0,8)$ мес)) изменений от васкулопатии до продуктивного васкулита с конечно воспалительными изменениями в большинстве из них – склероза сосудистой стенки, периваскулярного склероза и облитерации сосудов;

- развитие у всех исследованных работников ИРТ при хроническом внешнем γ -облучении (средняя доза $(84,32 \pm 22,05)$ мГр за $(14,1 \pm 1,8)$ года) продуктивного васкулита сосудов МЦР.

4. При анализе у ЛПА на ЧАЭС зависимости радиационных факторов развития морфологических изменений сосудов МЦР от дозы, года участия в ликвидации последствий аварии, характера выполняемых работ, длительности пребывания в 30-километровой зоне ЧАЭС установлено:

- продуктивный васкулит выраженной степени, приводящий к облитерации сосудов, чаще выявлялся у ЛПА с паспортизированной дозой 200–270 мГр ($p = 0,0271$), ликвидаторов, участвующих в устранении последствий аварии в

1986 г. ($p = 0,0299$), при выполнении работ, связанных с дезактивацией, уборкой территории АЭС ($p = 0,0269$) и работавших 3,1–4,5 месяца в 30-километровой зоне АЭС ($p = 0,0331$);

– продуктивный васкулит минимальной степени выраженности чаще развивался у ЛПА, находившихся в 30-километровой зоне ЧАЭС в 1988 г. ($p = 0,005$), работавших на транспорте ($p = 0,0272$);

– пролиферативная васкулопатия чаще выявлялись у ликвидаторов с минимальным временем нахождения в 30-километровой зоне АЭС – 1–2 месяца ($p = 0,031$).

– патологические изменения сосудов отсутствовали у ЛПА, занимавшихся 2,1–3 месяца организацией восстановительных работ.

5. При анализе у работников ИРТ зависимости факторов, способствующих развитию морфологических изменений сосудов МЦР (суммарных доз, длительности облучения), установлено, что воспалительные изменения сосудов выявлялись в диапазоне всех исследованных суммарных доз. Они нарастали с увеличением суммарных доз от продуктивного васкулита минимальной степени до васкулита выраженной степени, приводящего к облитерации сосудов.

6. При сопоставлении морфологической картины сосудов МЦР в кожно-мышечных биоптатах плеча и голени у ЛПА на ЧАЭС установлено, что морфологическая картина воспалительных изменений сосудов МЦР плеча соответствовала описанной в образцах кожно-мышечных биоптатов из области голени, свидетельствуя о распространенном поражении сосудов МЦР.

Глава 6. ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Исследование окислительных процессов и функции плазматических мембран проведено у 7 ЛПА на ЧАЭС (мужчины в возрасте от 36 до 60 лет, средний возраст $(45,9 \pm 5,7)$ года) и 13 работников ИРТ (8 мужчин и 5 женщин в возрасте от 31 до 56 лет, средний возраст $(42,9 \pm 2,4)$ года).

Группа сравнения состояла из 10 мужчин в возрасте от 25 до 53 лет (средний возраст $(43,9 \pm 3,8)$ года), не подвергавшихся облучению сверх радиационного фона, с аналогичными заболеваниями и сопоставимыми факторами риска (интенсивность и длительность табакокурения, масса тела, показатели глюкозы и холестерина сыворотки крови, прием алкоголя, стиль жизни). При клиническом обследовании в группе сравнения установлены гипертоническая болезнь у 4, хронический необструктивный бронхит – у 6 пациентов.

Группа контроля была сформирована из 13 практически здоровых лиц (10 мужчин и 3 женщин в возрасте от 26 до 55 лет, средний возраст $(45,6 \pm 4,4)$ года).

При воздействии малых доз ИИ установлен окислительный дисбаланс, проявляющийся у ЛПА на ЧАЭС повышением в сыворотке крови содержания ТБК-реактивных продуктов ПОЛ относительно этого показателя у пациентов групп сравнения и контроля и снижением активности каталазы и СОД по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы, у работников ИРТ – снижением активности СОД по сравнению с показателем группы контроля.

В группе ЛПА на ЧАЭС имело место снижение активности 5'НТ по отношению к показателям группы сравнения и контроля, у работников ИРТ – повышение активности фермента по сравнению с показателем контрольной группы (табл. 60).

Содержание продуктов ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов, 5' НТ в сыворотке крови у ЛПА на ЧАЭС, работников ИРТ, пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы (*Me (Q1–Q3)*)

Показатель	ЛПА на ЧАЭС (1) (n = 7)	Работники ИРТ (2) (n = 13)	Группа сравнения (3) (n = 10)	Контрольная группа (0) (n = 13)	p_{1-3}	p_{1-0}	p_{2-3}	p_{2-0}
Диеновые конъюгаты, у.е./мг _{белка}	2,96 (2,67–3,48)	3,25 (2,73–3,65)	3,05 (2,59–3,35)	2,88 (2,81–2,99)	1,000	0,633	0,420	0,130
Триеновые конъюгаты, у.е./мг _{белка}	0,65 (0,36–0,68)	0,69 (0,55–0,94)	0,78 (0,39–0,92)	0,28 (0,22–0,46)	0,222	0,052	0,556	0,054
ТБК-реактивные продукты, мкмоль/л	0,24 (0,18–0,27)	0,17 (0,14–0,20)	0,11 (0,10–0,23)	0,15 (0,06–0,18)	0,013	0,004	0,190	0,071
Супероксиддисмутаза, Ед/л	1,49 (1,46–1,50)	1,55 (1,46–1,59)	1,50 (1,15–1,75)	1,72 (1,48–1,93)	0,922	0,036	0,951	0,045
Каталаза, мкат/л	18,77 (6,70–25,50)	22,52 (17,60–34,90)	22,12 (20,01–22,90)	25,90 (24,90–27,70)	0,434	0,029	0,190	0,209
5'-нуклеотидаза, мкмоль/(ч • мг _{белка})	0,015 (0,010–0,030)	0,057 (0,025–0,075)	0,030 (0,016–0,056)	0,030 (0,010–0,039)	0,043	0,021	0,135	0,043

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение последствий воздействия малых доз ИИ на организм человека остается одной из актуальных проблем в медицине [167, 241, 243]. Высокая заболеваемость ЛПА на ЧАЭС, отмеченная рядом авторов [167, 173, 179], обуславливает особую значимость медицинских исследований, направленных на выяснение причин нарушения в их состоянии здоровья [5, 214, 226].

В литературе встречается достаточно много сообщений, посвященных неопухолевым заболеваниям у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ. Однако результаты, представленные в них, весьма часто противоречивы, что в большой степени обусловлено трудностью их выделений из изменений при заболеваниях, не обусловленных воздействием радиации.

Накопившиеся противоречия потребовали проведения комплексного исследования с применением наиболее точных современных методов, используемых в пульмонологии, кардиологии, лучевой диагностике, а также прижизненных морфологических.

Для этого были взяты три группы пациентов с целью проведения ретроспективного исследования по методу «случай–контроль». Основную группу лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ, составили 117 ЛПА на ЧАЭС, включенных методом случайной выборки из когорты ЛПА на ЧАЭС, находящихся под диспансерным наблюдением в Областном организационно-методическом и реабилитационном центре «Чернобыль» (г. Томск) и 24 профессиональных работника ИРТ.

Преимуществом включения в обследование профессиональных работников ИРТ дополнительно к ЛПА на ЧАЭС являлось наличие точных индивидуальных дозиметрических данных и медицинских документов за весь период наблюдения. Это позволило решить вопрос влияния малых доз ИИ на системы с разной регенерационной способностью: высокочувствительные к облучению (кроветворную и иммунную систему) и радиорезистентные (сосуды МЦР), изучить состояние типовых патологических процессов (системной воспалительной реакции,

антиоксидантной защиты, функции плазматических мембран) в отсутствие влияний на эти системы заболеваний основных факторов риска.

Для выделения собственно изменений, обусловленных воздействием ИИ у ЛПА на ЧАЭС на исследуемые параметры, были взяты пациенты группы сравнения из лиц, не подвергавшихся дополнительному воздействию ИИ сверх естественного радиационного фона, с таким же процентным соотношением нозологических форм и одинаковой степенью выраженности действия поведенческих (образ жизни, курение, профессиональные вредности) и биологических факторов (возраст, пол) на изучаемые параметры.

В качестве контрольной группы были исследованы здоровые лица, сопоставимые с основной группой и группой сравнения по полу и возрасту, не подвергавшиеся воздействию ИИ сверх радиационного фона.

ХБ был диагностирован у 19, ХОБЛ у – 18 ЛПА на ЧАЭС. Полученные результаты подтверждают литературные данные о нескольких типах реакции бронхолегочной системы на внешнее облучение и ингаляционное поступление радионуклидов в малых дозах, что, вероятно, определяется разной радиочувствительностью функциональных элементов легочной ткани и физико-химическими свойствами аэрозолей, влияющих на скорость элиминации [203]. В одних случаях в большей степени поражается легочная ткань с формированием пневмофиброза, в других преобладает повреждение бронхов с развитием обструкции [235]. Не исключено, что часть ликвидаторов могли иметь генетически детерминированную предрасположенность к формированию бронхообструктивного синдрома, а воздействие ИИ явилось пусковым фактором его развития [366].

Характерной особенностью воздействия малых доз ИИ на аппарат функции внешнего дыхания (ФВД) было повышение эластической фракции работы дыхания за счет снижения статической растяжимости легких, повышение неэластического сопротивления легких за счет тканевого трения на выдохе (в том числе у ликвидаторов без заболевания легких), развитие

периваскулярного фиброза, приводящего к нарушению мембранного компонента диффузии и изменение регионарной гемодинамики малого круга кровообращения с ограничением использования функционального мертвого пространства легких. Снижение уровня парциального напряжения углекислого газа в крови ($p\text{CO}_2$) в группе ЛПА на ЧАЭС отмечалось в 60% случаев, свидетельствуя о наличии ГВС.

Известно, что главная физиологическая роль функции АДВ заключается в поддержании нормального газового состава артериальной крови и постоянства рН. До настоящего времени нет единого мнения относительно дефиниций ГВС. Рекомендуется различать гипервентиляцию и ГВС [274]. Термин «гипервентиляция» применим к тем ситуациям при заболеваниях легких, когда увеличение МОД служит компенсаторной реакцией дыхательной системы при патологии легких с обструктивными и рестриктивными нарушениями, при нарушении стереотипа (паттерна) дыхания. ГВС представляет одну их форм нарушений регуляции дыхания, осуществляемой через дыхательный центр, воспринимающие и передающие информацию рецепторы и гуморальные факторы [149].

Выявленные нами изменения в легких у ЛПА на ЧАЭС свидетельствуют о том, что нарушения газового состава артериальной крови могут приводить у части ликвидаторов к гипервентиляции – компенсаторной реакции легких на поддержание насыщения крови кислородом, а у большей части без существенных изменений в легких – к гипервентиляционному синдрому как проявлению нарушения механизмов регуляции легких.

Высокая частота ГВС у ЛПА на ЧАЭС, как и в нашем исследовании, выявлена другими авторами [127, 160].

В группе ЛПА на ЧАЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы чаще, чем в группе сравнения выявлялись атипичная стенокардия, усиление парасимпатической автономной регуляции сердца. Данные литературы свидетельствуют также о том, что у ЛПА на ЧАЭС болевой синдром в сердце протекает атипично [325, 379], для них характерно наличие вегетативных

нарушений [173, 325], выраженной дисфункции парасимпатической и симпатической автономной регуляции сердца [268].

Структурно-функциональные изменения сердца по данным ЭхоКГ и доплерографии трансмитрального потока характеризовались большими величинами ИММЛЖ и развитием диастолической дисфункции ЛЖ по типу замедленной релаксации – увеличением DT и IVRT относительно показателей пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы.

В группе ЛПА на ЧАЭС с атипичной стенокардией в отсутствие гемодинамически значимых изменений субэпикардальных проксимальных артерий в биоптатах миокарда правого желудочка выявлена выраженная пролиферация эндотелиоцитов в артериолах и капиллярах, которая в значительной степени суживала просвет сосудов, свидетельствуя о функциональной несостоятельности МЦР. Это, вероятно, приводит к изменению биосинтетических процессов в миокарде – снижению или подавлению саркомерных и цитоскелетных белков, обеспечивающих энергетический и кальциевый гомеостаз с нарушением внутриклеточной регенерации и альтерации кардиомиоцитов по механизму регенераторно-пластической недостаточности, как это показано при действии на организм экзогенных и эндогенных повреждающих факторов [213, 425].

Структурные изменения артериол и капилляров приводили к уменьшению просвета МЦР, меньшей васкуляризации миокарда с развитием выраженного межучного и периваскулярного кардиосклероза и увеличению массы миокарда ЛЖ. Указанные морфологические изменения в совокупности свидетельствуют о наличии у них микроваскулярной (дистальной) формы ИБС.

В группе ЛПА на ЧАЭС с патологией желудочно-кишечного тракта выявлен более высокий процент хронического гастрита относительно группы сравнения. Ликвидаторы реже предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области при большей частоте обнаружения хронических эрозий.

Этиология и патогенез хронических эрозий желудка имеют много факторов. Многие вопросы, несмотря на значительные достижения последних лет в изучении хронических эрозий, остаются открытыми. Согласно результатам современных исследований, среди факторов риска эрозирования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки наиболее часто обсуждаются Нр-инфицирование, дуоденогастральный рефлюкс, нарушения моторной функции желудка и повышение внутриполостного давления, повышение в крови содержания кортизола, гастрин, тиреотропного гормона и инсулина, роль кислотно-пептического фактора, нарушение иммунитета, снижение протекторной способности слизистого геля, нарушения метаболизма простагландинов [44, 45, 358]. При этом большое значение придается нарушениям микроциркуляции в развитии эрозий слизистой оболочки желудка [181].

Среди заболеваний гепатобилиарной системы в группе ЛПА на ЧАЭС нами установлена достаточно высокая (хотя и статистически незначимая) частота встречаемости стеатоза печени. Результаты проведенного биохимического исследования свидетельствовали о том, что показатели цитолиза (увеличение активности АЛТ, АСТ) у них отсутствовали. При УЗИ у ЛПА чаще, чем в группе сравнения, отмечены такие признаки, изменения печени как гиперэхогенность, дистальное затухание сигнала, анэхогенность стенок печеночных вен. Найденные изменения требовали проведения дополнительных исследований, в том числе и биопсии. Морфологическое исследование печени нами не проводилось, поскольку пункционная биопсия используется у этой категории больных редко, главным образом, для уточнения диагноза при очаговых процессах в печени.

Обращает внимание, что высокая частота стеатоза печени у ликвидаторов установлена в других исследованиях [173]. По данным литературы известно, что печень является органом депонирования радионуклидов [42]. Некоторыми исследователями сделано предположение о радиационном поражении печени у ЛПА на ЧАЭС [212].

Результаты обследования ЛПА на ЧАЭС показали наличие у них непсихотических психических расстройств органического регистра, выявлялся высокий уровень психоэмоционального напряжения, связанный с фрустрацией основных жизненных потребностей. Распространенность непсихотических психических расстройств органического регистра характерна для ликвидаторов, проживающих как в Томской области [295], так и других регионах РФ [167].

Исследованиями также установлено, что при воздействии малых доз ИИ у ЛПА на ЧАЭС, а также у операторов АЭС развивается дисфункция периферической нервной системы [88, 166, 177, 204, 303, 336].

Высокая частота психоневрологических расстройств у ЛПА на ЧАЭС при отсутствии у части из них существенных obstructивных и рестриктивных нарушений функции АД (по результатам спирографии, боди-плезмографии, кривой поток-объем, показателей механики дыхания) позволила считать регуляторные нарушения ВФЛ в качестве основной причины выявленного нами ГВС в этой группе больных.

В практической медицине ГВС часто встречается в структуре клинических проявлений пациентов с психическими расстройствами и у неврологических больных. Гипервентиляционные расстройства и ГВС ассоциируются с проявлениями тревожно-фобических состояний, они чаще всего рассматриваются в структуре генерализованного тревожного расстройства, а также в пределах невротических и обусловленных стрессом расстройств. При этом функция системы контроля над вентиляцией нарушается корковыми влияниями. В качестве самостоятельной неврологической патологии ГВС (гипервентиляционные расстройства) рассматриваются в результате дисфункции вегетативной нервной системы и (или) гипоталамической области (гипоталамические кризы, вегетативные пароксизмы), нарушений церебрального кровотока и метаболизма мозга [59].

Анализ литературы свидетельствует о возможных нарушениях в пейсмекерном механизме генерации ритма дыхательным центром при развитии

ГВС, аномалий центральных хеморецепторов, изменении в рецепторном аппарате легких, токсическом воздействии на центральные структуры головного мозга или небольшом поражении проводящих путей в спинном мозге [111, 274].

Дыхание, как важнейшая функция жизнеобеспечения организма, регулируется одновременно вегетативной и соматической нервными системами. Центр регуляции автоматического дыхания – это сомато-вегетативный центр. Важную роль играет состояние афферентного нейрона, обеспечивающего адекватную информацию высших центров о состоянии исполнительных органов.

Некоторыми авторами предлагается говорить не о дыхательном центре, а о системе центральной регуляции дыхания, которая включает в себя структуры коры головного мозга, определенные зоны и ядра промежуточного, среднего, продолговатого мозга, варолиева моста, нейроны шейного и грудного отделов спинного мозга, центральные и периферические хеморецепторы, а также механорецепторы органов дыхания [317]. Это позволяет рассматривать механизм ГВС не только в связи с изменением пейсмекерной активности нейронов продолговатого мозга, но и как изменение любой из структур, осуществляющих центральный механизм регуляции дыхания.

Для исследования причин ГВС 19 ЛПА на ЧАЭС проведено исследование психического состояния и неврологическое обследование, включающее оценку неврологического статуса, МРТ головного мозга, ЭНМГ исследование функции периферических двигательных нервов и морфологии нервных проводников в биоптате кожно-мышечного лоскута.

В 11 случаях выявлено органическое астеническое расстройство, в 4 – органическое аффективное, в 3 – органическое расстройство личности, в 1 – органическое тревожное расстройство. При неврологическом обследовании у ЛПА выявлена рассеянная неврологическая симптоматика с преобладанием цефалгического, вестибуло-атактического, астенического синдромов и симптомов поражения периферической нервной системы – сенсорной

полиневропатии, при отсутствии различий в выраженности когнитивных нарушений с пациентами группы сравнения.

При МРТ головного мозга у ликвидаторов визуализировались только признаки ликвородинамических изменений в виде расширения тела правого бокового желудочка и усиления интенсивности ликвора при отсутствии отличий в размерах остальных ликворосодержащих пространств и проявлений корковой атрофии. Другими авторами также не всегда обнаруживалась зависимость когнитивных нарушений от выраженности наружной атрофии, не наблюдалось полного соответствия между нейровизуализационной картиной и клиническими стадиями дисциркуляторной энцефалопатии у ЛПА на ЧАЭС. При этом патоморфологической основой гетерогенности нейровизуализационных изменений и морфологической основой клинических проявлений, по мнению авторов, может быть не только поражение собственно кортикального слоя серого вещества, но и вовлечение в патологический процесс субкортикальных структур – белого вещества и базальных ганглиев, приводящих к развитию синдрома разобщения [129].

Увеличение интенсивности сигнала ликвора при облучении связывают с нарушением сосудистой проницаемости и, как следствие, – повышенным выходом жидкости и белков плазмы в периваскулярное пространство, развитием межучного отека [246].

У ЛПА на ЧАЭС по отношению к пациентам группы сравнения выявлено нарушение функции нервных проводников: повышение порога возбудимости, снижение амплитуды М-ответа и снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам. Повышение порога возбудимости, установленное в нашем исследовании, может указывать на наличие патологических изменений, блокирующих восприятие части важных для организма внешних и внутренних сигналов. Снижение амплитудных характеристик нерва способно привести к тому, что «адресат» – одно из последующих звеньев в осуществлении нормального ответа – получит сигнал ниже порогового и, в конечном итоге, нарушится формирование адекватного ответа. Снижение проводимости может

быть связано с нарушением функционирования аксонов, демиелинизацией нервного волокна, обеспечивающих совокупность ответных реакций различных структур центральной нервной системы и периферической нервной системы [300].

Результаты морфологического исследования нервных проводников в биоптате кожи выявили изменения, которые относятся преимущественно к дистрофическим – «явлениям раздражения», реактивным изменениям. Морфологические изменения в большей степени обнаруживались в нервных проводниках миелинового типа, что может свидетельствовать о ведущей роли повреждения глиального компонента в механизмах регистрируемых поражений нервной системы.

Данные морфологического исследования терминальных нервных окончаний в биоптате кожно-мышечного лоскута у ЛПА на ЧАЭС в доступной нам литературе отсутствуют.

Результаты исследования в радиобиологии свидетельствуют о том, что наибольшей радиочувствительностью обладают зрительная и сомато-сенсорная (включая сомато-висцеральную) афферентные системы [218]. Эти системы также несут наибольшее информативное значение [374].

Сомато-висцеральная система организма представлена периферическим, проводниковым и центральным отделами. Сомато-висцеральная чувствительность осуществляет механорецепцию, терморецепцию, ноцицепцию, а также проприорецепцию и болевую чувствительность всего тела. Центральную переработку сигналов от периферических рецепторных зон необходимо рассматривать на трех функциональных уровнях: в афферентной, интегративной и эфферентной подсистемах. Афферентный, или сенсорный, уровень сомато-висцеральной системы связан со спинным мозгом, стволом мозга, с таламусом и корой полушарий головного мозга. Периферическая сенсорная поверхность упорядоченно (соматотопически) картируется в ЦНС.

Ассоциативная и лимбическая системы выполняют интегративные функции, двигательная и вегетативная системы – эфферентные функции. Сложные функциональные взаимодействия указанных подсистем определяют поведенческие реакции [148]. Специфическими первичными болевыми рецепторами (ноцицепторами) служат два типа нервных окончаний – тонкие слабомиелинизированные Аδ-терминали и тонкие немиелинизированные С-волокна. Ноцицепторы располагаются как в соматических тканях, так и во внутренних органах.

Проблема взаимодействия нервной системы с ИИ продолжает сохранять свою дискуссионность, зачастую с полярностью суждений даже в отношении экспериментальных результатов, которые имеют точное дозиметрическое обеспечение. В большинстве работ отстаивается тезис о толерантности нервной системы к поражающему воздействию ИИ, в том числе и данные о радиочувствительности вегетативной нервной системы. По мнению А.К. Гуськовой, органическая природа регистрируемых психических нарушений при дозах менее 10 Гр считается маловероятной при облучении. Напротив, более чувствительны и имеют более четкое морфологическое проявление реакции миелина, глиальных клеток в различных зонах мозга [73].

Патогенез отсроченных структурных лучевых изменений нервной системы у ЛПА на ЧАЭС, вероятно, в большей степени связан с поражением клеток нейроглии, представленных в ЦНС олигодендроцитами, астроцитами, микроглией, а в периферической нервной системе – шванновскими клетками, так как по сравнению с нейронами они не только обладают большей радиочувствительностью, но и популяция их более чем в 10 раз превышает популяцию нейронов [246, 444]. Центральная и периферическая демиелинизация, вероятно, нарушает циркуляцию импульсов между головным и спинным мозгом и сомато-висцеральной сферой.

В радиобиологии поздние поражения нервной системы в настоящее время чаще рассматривается с позиций комплекса сосудистых поражений и повреждений эндотелиальных и гладкомышечных клеток [444].

При обследовании ЛПА на ЧАЭС в 91% случаев имелось сочетание сердечно-сосудистой патологии, патологии бронхолегочной и пищеварительной систем. В 97% случаев в качестве сопутствующей патологии регистрировались болезни костно-мышечной системы – остеохондроз позвоночника, спондилез с неврологическими проявлениями, деформирующий остеоартроз. У 54% ЛПА имело место увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции, у 16% – наличие узлов с развитием гипотиреоза, аутоиммунный тиреоидит, в 96% случаев наблюдалась патология ЛОР-органов и в 43% – органов зрения. Одновременно у одного ликвидатора регистрировалось от 5 до 13 заболеваний, в среднем 8,2. Таким образом, характерной особенностью заболеваемости, выявленной при клиническом обследовании ЛПА на ЧАЭС, было наличие коморбидности – диагностирование нескольких хронических заболеваний, а также их развитие не только по типу синтропий – закономерного сочетания болезней, но и с одновременным патологическим изменением нескольких систем организма.

Исследованиями в клинической медицине установлено, что наиболее частый путь развития коморбидности – появление группы заболеваний с единым патогенетическим механизмом [25, 334].

Установлено, что радиационные повреждения кровеносных сосудов и, в частности эндотелия (одного из основных элементов гисто-гематического барьера) [60], во многом определяют течение и исход лучевой болезни [8, 99, 390, 479] и поздние радиационные осложнения [99, 141, 144, 436, 445, 461, 462, 476].

Глубокий анализ исследования патогенетических механизмов поздних сосудистых изменений позволил авторам сделать заключение о том, что они поражают своей противоречивостью [53]. К настоящему времени ситуация мало

изменилось. Считается, что механизм развития радиационного поражения сосудов все еще остается не ясным. Повреждения кровеносных сосудов ИИ рассматриваются по трем параметрам [420]: 1) изменения эндотелиальных клеток сосудов и адгезия лейкоцитов после облучения, являющиеся ранними признаками воспаления и развития иммунных реакций; 2) влияние на экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках сосудов через селектин, иммуноглобулины и интегрины; 3) влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Основные итоги радиобиологических исследований свидетельствуют о том, что эндотелий является самым чувствительным к излучению слоем сосудистой стенки [417] и он относится к тканям с медленным клеточным обновлением (пластические ткани F-типа, flexible cell lineage), состоящим в основном из постмитотических клеток, находящихся в G_1 клеточного цикла [449].

Результаты экспериментальных исследований радиопоражаемости эндотелиальных клеток по уровню хромосомных aberrаций свидетельствуют о том, что она близка к радиопоражаемости активно пролиферирующих тканей (костного мозга и эпителия роговицы) [101]. Темп обновления клеток эндотелия очень низок. Например, индекс метки (характеризующий митотический индекс) по ^3H -тимидину эндотелия капилляров кожи мыши составляет всего 0,4% [471], в то время как для вегетативных интермитотических клеток (клетки костного мозга, эпидермис, сперматогонии типа А), индекс равен 11–22% [455, 479]. Если принять, что длительность периода синтеза ДНК в этих клетках примерно одинакова, то среднее время жизненного цикла клеток должно различаться более чем в 30 раз. По общепринятому мнению, время обновления клеток эндотелия велико – от 2 до 24 месяцев [203]. Это может являться причиной того, что лучевые повреждения сосудов требуют более значительного времени для проявления [444].

Низкий темп обновления эндотелия может быть связан с тем, что любая клетка популяции вступает в митоз один раз в несколько месяцев, или с тем, что

фракция роста (стволовых клеток) очень мала. Получены экспериментальные данные о существовании фракции роста в эндотелии, при этом размер ее составляет менее 1% клеток, а продолжительность клеточного цикла – около одних суток [439]. Эта наиболее чувствительная, быстро обновляющаяся субпопуляция должна преимущественно инактивироваться при облучении. Остальная популяция клеток будет в течение некоторого периода уменьшаться со скоростью, соответствующей недопоставке из-за практического отсутствия фракции роста. Функциональное состояние системы благодаря пластичности клеток эндотелия может в течение нескольких месяцев не меняться, при уменьшении числа клеток до некоторого критического уровня в деление должны вступать клетки, ранее пребывавшие в длительной стадии G_1 . При этом будут появляться ранее скрытые повреждения [399]. Эксперименты показали, что чем более отодвинуто во времени деление клеток эндотелия, тем больший вклад вносит восстановление (от потенциально поврежденных). Этим можно объяснить, что параметры кривой доза–эффект *in vivo* довольно широко варьируют [229].

От 50 до 95% (в зависимости от дозы) клеток с первичными патологическими изменениями репарируется [203]. Темпы прогрессии повреждения эндотелиоцитов до момента их гибели разнообразны в различные сроки после облучения в связи с тем, что вклад патологических процессов разного типа не одинаков. Во многих случаях развитие повреждения останавливается на определенных этапах, вызывая длительную персистенцию элементов с признаками повреждения. Так происходит с большей частью незначительных структурных дефектов или начальных стадий патологических процессов (дефекты митохондрий, гидратационные нарушения и др.). Это может быть связано с тем, что некоторые процессы морфологических преобразований сами по себе не приводят к генерализованной деструкции клетки и ее гибели, например, митохондриальные дефекты, хотя последние влияют на функциональный статус клетки, ее чувствительность к дополнительному

повреждению. Установлено, что в малообновляющихся тканях чувствительность клеток повышается при активации клеточного деления [313]. Роль триггера для вступления клеток эндотелия в пролиферацию (соответственно, и большую чувствительность) могут играть и другие клетки, регенерирующий эпидермис или очаги воспаления, дополнительные воздействия или стимуляция репарации [53].

Таким образом, своеобразие проявлений лучевого повреждения эндотелия заключается в склонности длительно сохраняться в «скрытом» (латентном) состоянии, медленно и неполно его репарировать почти исключительно на внутриклеточном уровне, без восполнения клеточной убыли, поздно его проявлять в явной форме, усиливаться в результате добавочных повреждений [53].

В экспериментальных исследованиях показано, что в процессе выздоровления собак от лучевой болезни у них развивается умеренный склероз сосудов, причем этот склероз является прямым, бесклеточным (гиалиноз), так как его формированию не предшествуют пролиферативные клеточные реакции или они выражены очень слабо. При этом сосудистые изменения носят распространенный характер, хотя степень их выраженности в разных органах неодинакова, что, вероятно, обуславливается анатомо-физиологическими особенностями этих органов и существенным различием в индивидуальной чувствительности животных к действию радиации [286]. У облученных старых животных наблюдалось развитие морфологических изменений в сосудах, напоминающих узелковый периартериит [99].

Характер повреждения кровеносных сосудов при инкорпорации радионуклидов такой же, как и при внешнем облучении, но в связи с особенностями распределения степень выраженности и локализация патологического процесса могут существенно отличаться от внешнего облучения [203].

С момента открытия рентгеновских лучей и естественной радиоактивности с последующим использованием нового вида энергии в медицине и биологии выяснилась возможность возникновения воспаления под влиянием облучения [153]. Воспалительные изменения сосудов при воздействии ИИ впервые приведены в классификации Л. Попова – васкулит, вызванный «лучистой» энергией [259]. В трудах других исследователей изменения сосудов у облученных людей рассматриваются как экзогенный васкулит [18], вторичный васкулит [224]. Во всех упомянутых случаях рассмотренные изменения в сосудах наблюдались при больших дозах облучения или у онкологических больных как осложнение лучевой терапии. Е.Л. Насонов и соавт. приводят данные других авторов, касающиеся исследования крупных кровеносных сосудов [207]. Наличие изменений, в частности, пролиферации клеточных элементов интимы при отсутствии воспалительно-клеточной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства позволяет им рассматривать как радиационную васкулопатию.

Результаты исследований свидетельствуют об участии эндотелия в нарушении морфологического и функционального состояния сосудистой стенки, иммунного воспалительного компонента [347, 368, 372, 433], развитии заболеваний ревматического [148] и неревматического профиля [96, 277].

Исследование *in vivo* МЦР в органах до сих пор является наиболее сложной задачей. Сосуды сосочкового и сетчатого слоя дермы, как и микрососуды серозных оболочек, бульбарной конъюнктивы, используются как своеобразное «окно» в область микроциркуляторного русла [314].

В исследовании микрососудов париетальной плевры, перикарда и брюшины, с помощью бульбарной ангиоскопии показано, что гемомикроциркуляторное русло, несмотря на некоторое своеобразие нарушений, присущих ряду заболеваний, всегда реагирует на воздействие патогенного фактора однотипно как единая система [314].

Некоторые различия изменений, возникающих в сосудах гемомикроциркуляторного русла, могут быть обусловлены неравнозначным участием в патологическом процессе модулей терминального звена кровеносного русла – их неодинаковой степенью функциональной активности, наличием регионарной вариабельности, обусловленной объемом капиллярного кровотока, и интенсивностью обменных процессов в каждом таком относительно автономном блоке системы кровообращения [146]. Известно также, что при васкулитах чаще поражаются сосуды висцеральных органов, кровоснабжающие периферические нервы; меньшая поражаемость церебральных сосудов обусловлена, вероятно, особенностями строения их стенки (в частности, лимфоцитарная адгезия у эндотелия церебральных сосудов меньше 5%, в других органах – 15–20%) и наличием гематоэнцефалического барьера [78]. При исследованиях установлена и возможность развития многих типов иммунологических реакций в коже *in situ* [94, 468].

В клинических исследованиях доказана идентичность морфологических изменений в МЦР кожи и внутренних органов, что свидетельствует о системном изменении сосудов [264]. В связи с этим кожно-мышечная биопсия с морфологическим исследованием сосудов МЦР может быть использована как информативный объективный и доступный метод их оценки при воздействии малых доз ИИ.

Результаты проведенного нами одновременного патоморфологического исследования сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС в кожно-мышечных образцах голени и области плеча, миокарда правого желудочка выявили морфологические изменения, свидетельствующие о распространенном вовлечении сосудов МЦР. Обнаруженные морфологические изменения сосудов в кожно-мышечном лоскуте голени у 7 работников ИРТ также свидетельствуют о генерализованном вовлечении в процесс сосудов МЦР. При этом профессиональные работники ИРТ были практически здоровыми лицами, уровень их психоэмоционального напряжения не отличался от показателя лиц контрольной группы, что исключало

влияние на установленные изменения сосудов МЦР психиэмоционального фактора – причину, предполагаемую наиболее часто в наблюдаемых отклонениях здоровья у ЛПА на ЧАЭС.

Данные наших патоморфологических исследований согласуются с единичными прижизненными исследованиями, установившими поражение сосудов МЦР при воздействии малых доз ИИ. В частности, у ликвидаторов отмечались признаки легочного васкулита [249], по результатам биопсии кожи и миокарда правого желудочка выявлялась распространенная микроциркуляторная васкулопатия [323]. Выраженные структурные изменения сосудов МЦР обнаружены у работников горно-химического предприятия при исследовании трансбронхиальных биоптатов [252].

Результаты морфологического исследования МЦР в биоптате кожно-мышечного лоскута у практически здоровых лиц – профессиональных работников ядерного реактора в доступной нам литературе отсутствуют.

Последствия аварии на ЧАЭС представили факты, позволяющие рассматривать ИИ в дозах, незначительно превышающих радиационный фон, как возмущающий агент, способный изменять в организме стационарную концентрацию кислородных радикалов и перекисей [371]. В результате исследований показано, что механизм повреждения ИИ обусловлен формированием окислительного дисбаланса, когда происходит интенсификация ПОЛ, окислительная модификация молекул белка и нуклеиновых кислот, снижение активности системы антиоксидантной защиты клетки [157, 371].

В нашем исследовании у ЛПА на ЧАЭС отмечалось повышение ТБК-реактивных продуктов ПОЛ относительно данного показателя у пациентов группы сравнения и угнетение антирадикальной активности СОД и антиперекисной активности каталазы по сравнению с лицами контрольной группы. Полученные результаты согласуются с данными исследований сотрудников ВЦЭРМ МЧС России, которые свидетельствуют, что через 10–20 лет после радиационного воздействия у ЛПА на ЧАЭС отмечается высокий

уровень ПОЛ. Это сопровождается дефицитом как ферментативных антиоксидантов (каталазы и супероксиддисмутазы), так и низкомолекулярных антиоксидантов первичной линии (глутатион, аскорбиновая кислота и др.) [173]. Снижение активности СОД по сравнению со значениями нормы, как и у работников ИРТ, выявлено у всех обследованных работников реакторного производства Сибирского химического комбината, в том числе у лиц с дозами внешнего γ -облучения до 100 мГр [278]. Следствием низкой активности СОД может стать повышение концентрации радикалов $O_2^{\cdot-}$ в микросомах и ядрах клеток, которое считается свидетельством «запаздывания» систем репарации, т.е. показано, что повреждение макромолекул происходит при более низких дозах ИИ, чем дозы, вызывающие индукцию систем защиты и восстановления, в частности – активацию Cu-СОД, Zn-СОД [299].

Согласно определению А.А. Заварзина, «под тканью» понимают систему элементов – клеток и межклеточных структур, имеющих общие морфобиохимические и системные характеристики и выполняющих общие функции» [92]. В любой ткани выделяются ее структурно-функциональные единицы – регуляторы гомеостаза своего «микрорайона», «региона», «гистиона», включающие ориентированную систему специфических (эпителиальных, мышечных и др.) клеток, элементов соединительной ткани, микроциркуляторное русло (артериола, капилляры, венола) и терминальные нервные окончания [146, 194, 296]. Благодаря тесной взаимосвязи компонентов такой структурно-функциональной единицы осуществляется тканевой гомеостаз – регуляция микроциркуляции, проницаемости, пролиферации и дифференцировки, питания клеток и гомеостаз в целом [197, 293, 344].

Микроциркуляторное русло – функциональный комплекс сосудов, обеспечивающий регуляцию кровенаполнения органов, транкапиллярный обмен и тканевой гомеостаз [194, 375, 451]. Обмен через капиллярную стенку осуществляется с помощью фильтрации-абсорбции, диффузии и

микропиноцитоза (цитопемсиса). Цитопемсис в противоположность пассивным процессам диффузии и фильтрации включает в себя элементы активного транспорта макромолекул и фагоцитарную функцию [269, 345, 452].

Повреждение вызывает ответ, который на тканевом уровне обогащается реакциями межклеточного вещества и координированными взаимодействиями различных клеток. На органном уровне ответ на повреждение, прежде всего, связан с реакциями стромы, включая кровеносные сосуды микроциркуляторного русла данного органа. Наиболее общим типовым неспецифическим ответом ткани или органа на повреждение служит воспаление – сложный процесс, включающий несколько типовых патологических процессов более элементарного порядка [72, 250].

Иницированное ИИ перекисное окисление макромолекул приводит к избыточной продукции лейкоцитами и фагоцитарными клетками рыхлой соединительной ткани АФК, запускающих процессы свободно-радикального окисления с развитием ситуации окислительного стресса и «протеиназного взрыва», системной морфофункциональной перестройки эндотелия, что является основой «асептического» воспаления и его клинического выражения – системной воспалительной реакции [188, 332]. В свою очередь, ключевым проявлением системной воспалительной реакции являются микроциркуляторные расстройства – «воспалительная» микроциркуляция [39], что установлено в механизмах сердечно-сосудистых заболеваний, повреждении альвеолярно-капиллярных мембран при легочных заболеваниях [49, 165, 412, 427].

Воспаление подключается в качестве защитного механизма, способствующего фиксации, разрушению и элиминации эндогенных компонентов, образующихся в избытке вследствие радиационно-химических реакций, окислительного стресса. Через межклеточные контакты и гуморальные факторы асептическое воспаление запускает сигналы, определяющие клеточные

формы реагирования – апоптоз, пролиферацию, дифференцировку, отвечает за окончательный исход – склероз сосудов микроциркуляции [251].

В концепции механизма действия радиации в малых дозах биологическим мембранам уделяется первоочередное внимание: они являются основными мишенями [158, 405] и главной причиной пострадиационного нарушения активности ферментов [190, 288, 301].

Однозначно объяснить выявленное изменение активности фермента 5'НТ в нашем исследовании не представляется возможным. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что изменение активности 5'НТ может отражать состояние плазматических мембран медленно обновляющихся тканей [381]. В связи с этим можно предположить, что установленное нами повышение активности 5'НТ в сыворотке крови работников ИРТ вследствие перманентного облучения малыми дозами ИИ характеризует в большей степени активность воспалительного процесса в сосудах МЦР. Выявленное снижение активности фермента 5'НТ у ЛПА на ЧАЭС может быть следствием продуктивного васкулита выраженной степени, установленного в гистологических образцах большинства исследованных и угнетения фермента вследствие усиления ПОЛ [480].

Как показали результаты наших исследований, в отдаленном периоде после воздействия малых доз ИИ у ЛПА на ЧАЭС наблюдается повышение факторов воспаления – продуктов ПОЛ, снижение антиоксидантной защиты; у работников ИРТ при хронической экспозиции малых доз ИИ – снижение антиоксидантной защиты. При этом регистрируются изменения функции плазматических мембран, развитие лабораторных признаков вторичной иммунной недостаточности, снижение поглотительной способности нейтрофилов и буферной емкости макрофагальной системы, активация эффекторных клеток в интиме.

Распространенное изменение сосудов установленное в биоптатах из области голени, плеча, миокарда правого желудочка свидетельствуют о том, что ремоделирование сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС может являться причиной

наблюдаемой коморбидности – сочетания соматической патологии и изменения клинических проявлений болезни.

В системе кроветворения вследствие повреждения МЦР нарушается гемопоэз индуцирующее микроокружение (ГИМ) с развитием у работника ИРТ при максимальной хронической экспозиции ИИ биростковой супрессии (анемии, нейтропении), морфологической картины «раздражения» костного мозга. При этом увеличение содержания клеток лимфоцитарного и моноцитарного ряда в костном мозге свидетельствует, вероятно, о гомеостатической пролиферации лимфоцитов [139], активном участии моноцитов-макрофагов и лимфоцитов в морфогенетической функции, обеспечении репаративной регенерации [19, 279].

Особенности заболеваний органов дыхания у ЛПА на ЧАЭС проявляются развитием преимущественно рестриктивных изменений, выявляемых при исследовании биомеханики дыхания, перивакулярного фиброза в системе бронхиальных артерий, нарушением диффузионной способности легких (мембранного компонента). Наличие одышки, повышение МОД и снижение парциального давления CO_2 капиллярной крови свидетельствовали о развитии у них ГВС – регуляторного вида хронической недостаточности внешнего дыхания.

Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы проявляются развитием микроваскулярной стенокардии. Здесь можно предполагать наличие альтернативного гемодинамического каскада, аналогичного описанному при синдроме X, где при ангиографически нормальных или малоизмененных субэпикардальных проксимальных коронарных артериях развиваются клинко-функционально-морфологические изменения, аналогичные обнаруженным у ЛПА на ЧАЭС.

Роль психогенного фактора, вероятно, была значимой на ранних этапах послеаварийных работ на АЭС. В дальнейшем стал появляться «органический» оттенок психической симптоматики, неврологических нарушений, изменений в афферентной системе ввода сенсорной информации, ответственной за двигательную функцию дыхательного центра, обуславливая развитие ГВС.

Высказана и результатами исследования периферической нервной системы подтверждена гипотеза, что распространенное поражение сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС приводит к изменению клеток нейроглии, широко представленных в периферическом, вегетативном отделах нервной системы швановскими клетками (леммоцитами) и олигодендроцитами - в центральном отделе нервной системы, нарушению функциональных связей между старой и новой корой, формированию ГВС, возникновению сопряженного симптомокомплекса психических и неврологических расстройств.

Исследованиями установлена близкая функциональная связь между одышкой и болью, патофизиологическая роль нарушений афферентных, эфферентных и центральных механизмов [364]. В механизмах хронического болевого синдрома у ЛПА на ЧАЭС предполагаются нарушения на уровне надсегментарной и сегментарной регуляции, вовлечение в патологический процесс помимо надсегментарного вегетативного аппарата висцеральных вегетативных образований [38, 379]. Выявленные нами изменения миелиновой оболочки могут объяснить клинически регистрируемые симптомы нарушений ноцицепции, вегетативной дисфункции у ЛПА на ЧАЭС – атипичную стенокардию, симпатовагальный кардиальный дисбаланс, «безболевые» хронические эрозии в абдоминальном отделе желудка.

Морфологическими исследованиями установлено, что наличие продуктивных васкулитов с лимфоцитарной периваскулярной инфильтрацией характерно для хронического воспаления [248]. Причина хронического воспаления лежит в персистенции повреждающего фактора и в дефектах системы самозащиты организма, поэтому затруднена репарация тканей и восстановление гомеостаза [251].

У работников ИРТ развитие продуктивного васкулита обусловлено профессиональным облучением в соответствии с нормами радиационной безопасности, существовавшими до 2000 г. При хроническом воздействии ИИ

повреждение свободными радикалами происходит на фоне компенсаторно-приспособительных механизмов и в значительно большей степени может быть модифицировано различными биологическими факторами (антиоксидантами, простагландинами, белками теплового шока, факторами роста и др.) и детерминированы генетически [3, 5].

По данным литературы, у части ЛПА существовала вероятность сочетанных радиационных поражений: внешнего дистанционного β -облучения кожных покровов [23, 63], хронического облучения от инкорпорированных в организме радионуклидов с продолжительным периодом полувыведения и полураспада, «горячих частиц», на что указывает их детектирование в организме (в легких, придатках кожи) в отдаленном периоде [131, 365].

Установлено, что в процессе СРО свободные радикалы чрезвычайно активны, но обладают коротким периодом полужизни и очень низкой концентрацией в устойчивом состоянии [47]. Относительно кратковременное внешнее γ -облучение с большой мощностью линейной передачи энергии могло послужить индуктором каскадного течения воспалительного процесса у ЛПА на ЧАЭС в сосудах МЦР – активации фагоцитоза, энергетического обмена макрофагов с генерацией факторов воспаления, приводящих к вторичному повреждению клеточных и тканевых структур (вторичная альтерация). Это могло привести к возникновению и поддержанию порочного круга: образование продуктов клеточной деградации – стимуляция макрофагов, фагоцитоз и секреция АФК – истощение физиологических антиоксидантных систем – усиление ПОЛ – повреждение новых клеток и тканей.

В течение длительного времени изменения в организме человека, связанные с воздействием ИИ, привлекали внимание лишь узкого круга специалистов, работающих в области профессиональной патологии либо занимающихся проблемой лучевой терапии злокачественных опухолей. В последние годы данная проблема вызвала большой интерес у врачей различных специальностей, в

связи с оценкой возможных соматических последствий аварии на ЧАЭС при воздействии ИИ в малых дозах.

Внешнее γ -излучение, как и радиоволны, инфракрасные лучи, видимый свет, относится к электромагнитному излучению. Это основной вид дополнительного облучения, которому подверглись ЛПА на ЧАЭС, и единственный у работников ИРТ. Но только оно из всех перечисленных способно вызывать ионизацию – выбивать орбитальный электрон из атома вещества, образовывать положительно и отрицательно заряженные ионы, индуцировать образование свободных радикалов и АФК. Все молекулы в каждой клетке тела являются потенциальными мишенями, но конечный эффект радиации будет преимущественно зависеть от того, является ли поврежденная молекула критической для клетки. В процессе эволюции природа создала мощный контроль и механизмы регенерации, которые способствуют минимизации рисков, связанных с генерацией свободных радикалов и АФК.

Регенераторное восстановление структур может происходить на разных уровнях – молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном, однако всегда речь идет о возмещении структур, которые способны выполнять специализированные функции. Регенерация – это восстановление, как структуры, так и функции. Значение регенераторного процесса заключается в обеспечении гомеостаза.

Восстановление поврежденной структуры и функции органа может осуществляться с помощью клеточных или внутриклеточных гиперпластических процессов. На этом основании различают клеточную и внутриклеточную формы регенерации. Для клеточной формы характерна пролиферация клеток митотическим и amitotическим путем, для внутриклеточной формы, которая может быть органоидной и внутриорганноидной, – увеличение числа и размеров ультраструктур (ядра, ядрышек, митохондрий, рибосом, пластинчатого комплекса и т.д.) и их компонентов. Преобладание той или иной формы

регенерации в определенных органах и тканях определяется их функциональным назначением, структурно-функциональной специализацией.

Исследованиями установлено, что при воздействии ионизирующего излучения характер лучевых реакций тканей является отражением пролиферативной способности клеток-мишеней.

Лучевые реакции, развивающиеся в процессе облучения или сразу после его окончания, характерны для тканей с быстрым клеточным обновлением. Примером высокой радиочувствительности являются лимфоидные органы, костный мозг, семенники, кишечник, яичники.

Отсутствие изменений в показателях периферической крови ЛПА на ЧАЭС, удовлетворительное состояние непосредственно после окончания работ в 30 км зоне станции и существенное ухудшение состояния здоровья ликвидаторов в пострadiaционном периоде свидетельствовало о необходимости исследования тканей с медленным клеточным обновлением. К ним прежде всего относятся клетки эндотелия, фибробласты и глиоциты нервной ткани.

Особенностью медленно обновляющихся тканей является смещение развития явных повреждений в отдаленные сроки пострadiaционного периода, что предопределяется изменениями, происходящими в самой клеточной системе после первичного лучевого повреждения и развития вторичных патологических эффектов, обусловленных последующими дополнительными нерадиационными воздействиями. Облучение определяет повышенную ранимость ткани, увеличивающуюся с повышением дозы облучения и сроков после лучевого воздействия.

Результаты патоморфологические исследований проведенные нами у ЛПА на ЧАЭС и практически здоровых работников ИРТ показывают, что изменения наблюдаются в сосудах МЦР, где основным структурно-функциональным компонентом является эндотелий, специфика которого – преимущественно внутриклеточная форма репаративной регенерации со смешением развития повреждения в отдаленные сроки.

Выявленное повреждение сосудов МЦР обусловлено действием взаимодополняющих факторов – малых доз внешнего γ -облучения и общесоматических заболеваний развившихся у ЛПА на ЧАЭС в пострadiационном периоде. При этом происходит потенцирование итогового результата, когда общее негативное влияние оказывается больше, чем просто сумма вкладов отдельных заболеваний.

Существенным было обнаружение в биоптатах кожно-мышечного лоскута продуктивного васкулита сосудов МЦР при хроническом внешнего γ -облучения у практически здоровых работников ядерного реактора. Это свидетельствует о определяющей роли ионизирующего излучения в нарушении структурно-метаболического состояния эндотелия.

Воспаление сосудов МЦР у работников ядерного реактора протекало латентно без клинических проявлений и выявлялось при гистологическом исследовании.

Таким образом, обосновано предположение, что поражение сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС является причиной сопряженного течения и развития клинко-функциональных особенностей заболеваний (микроваскулярной формы ИБС), психоневрологических расстройств (непсихотических психических расстройств органического регистра, периферической полиневропатии), регуляторных нарушений (гипервентиляционного синдрома, преобладания парасимпатической регуляции сердца) и изменений чувствительности (атипичной стенокардии, хронического поверхностного гастрита с «полными» эрозиями протекающего с менее выраженным абдоминальным болевым синдромом).

В данном случае, неслучайный характер возникновения коморбидности обусловлен системным ремоделированием сосудов МЦР, в котором участвуют универсальные неспецифические патофизиологические механизмы – усиленная продукция активных форм кислорода, сопровождающаяся активацией перекисного окисления липидов и развитием прооксидантно-оксидантного дисбаланса, изменение функции плазматических мембран клеток.

У ЛПА на ЧАЭС поглощенная доза относительно кратковременного (в среднем $(3,1 \pm 0,9)$ мес) γ -облучения составляет в среднем $(143,10 \pm 6,83)$ мГр (или $(143,10 \pm 6,83)$ мЗв) дополнительно к естественному радиационному фону, который составляет примерно 1,3 мЗв/год, или дополнительно к средней эффективной индивидуальной дозе, равной в 1981–2000 гг. 5,384 мЗв/год [161]. Величина этой дозы считается малой по отношению к дозам, вызывающим острую и хроническую лучевую болезнь.

Результаты нашего исследования показывают, что дозы облучения, которым подверглись ЛПА на ЧАЭС, не являются безопасными, негативное последствие их воздействия обусловлено развитием генерализованного поражения сосудов МЦР и связанного с этим клинико-функциональными особенностями проявлений заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС доказано:

- пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, хроническим бронхитом и «безусловные курильщики» имеют большую выраженность одышки при нормальных основных показателях вентиляционной функции легких; у них чаще выявляется увеличение минутного объема дыхания, эластической фракции работы дыхания, снижение статической растяжимости легких, повышение тканевого трения на выдохе, снижение мембранного компонента диффузионной способности легких и апикально-базального коэффициента перфузии за счет периваскулярного фиброза и гипервентиляционный синдром;

- пациенты с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, соматоформной вегетативной дисфункцией сердца и сердечно-сосудистой системы характеризуются высокой частотой развития атипичной стенокардии, усилением парасимпатической автономной регуляции сердца и нарушением его диастолической функции. При атипичной стенокардии с неизменными коронарными артериями по данным селективной коронарографии, в артериолах и капиллярах биоптатов миокарда правого желудочка выявлены морфологические признаки микроваскулярной формы ишемической болезни сердца;

- пациенты с заболеваниями органов пищеварения имеют большую частоту хронического поверхностного гастрита с «полными» эрозиями в антральном отделе при меньшей частоте абдоминального болевого синдрома.

Для ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС характерны высокий уровень психоэмоционального напряжения и частота непсихотических психических расстройств органического регистра, изменение неврологического статуса в виде рассеянной симптоматики с преобладанием цефалгического, вестибуло-атактического, астенического синдромов и сенсорной полиневропатии, наличие функциональных и морфологических признаков изменения нервных проводников миелинового типа.

2. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС выявляются изменения в системе крови: увеличение количества лимфоцитов и моноцитов при

динамическом исследовании, признаки «раздражения» костного мозга – снижение содержания нейтрофильных миелоцитов, оксифильных нормоцитов, повышение оксифильных нормоцитов, клеток моноцитарного и лимфоидного ростков.

У работника ядерного реактора с максимальной экспозицией ионизирующего излучения установлено снижение количества сегментоядерных нейтрофилов, полихроматофильных нормоцитов в миелограмме и развитие в периферической крови анемии, ретикулоцитоза, нейтропении.

3. В отсутствие клинических проявлений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС выявлены отдельные лабораторные признаки иммунной недостаточности: снижение абсолютного и относительного содержания $CD16^+$ клеток, относительного содержания $CD72^+$ клеток и IgM; у работников ядерного реактора - снижение относительного и абсолютного содержания $CD4^+$ клеток и повышение уровня IgM, IgG. Общей направленностью изменений было снижение поглотительной способности нейтрофилов и повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, свидетельствующее о развитии функциональной недостаточности моноцитарно-макрофагальной системы, нарушении ее клиренсовой функции.

4. В кожно-мышечных биоптатах ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС выявлены патологические изменения сосудов микроциркуляторного русла в виде васкулопатии и продуктивного васкулита разной степени выраженности, с конечными воспалительными изменениями в большинстве из них – склероза сосудистой стенки, периваскулярного склероза и облитерации сосудов. Изменения сосудов микроциркуляторного русла в биоптатах из области голени и плеча, миокарда правого желудочка свидетельствуют об их генерализованном повреждении.

Продуктивный васкулит сосудов микроциркуляторного русла выявляется у всех исследованных работников ядерного реактора.

5. Степень выраженности продуктивного васкулита у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС была больше при максимальной поглощенной дозе облучения (200-270 мГр), участвовавших в восстановительных

работах в 1986 году, выполнявших дезактивацию, уборку территории и длительно (3,1-4,5 мес.) находившихся в 30 км зоне АЭС.

В группе работников ядерного реактора воспалительные изменения сосудов микроциркуляторного русла нарастали при увеличении суммарных доз облучения.

6. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в сыворотке крови установлен дисбаланс показателей прооксидант-антиоксидантной системы: накопление малонового диальдегида, ингибирование активности каталазы, супероксиддисмутазы и снижение активности показателя функции плазматических мембран - 5' нуклеотидазы; у работников ядерного реактора – угнетение активности супероксиддисмутазы и повышение 5' нуклеотидазы.

7. Выявленное генерализованное повреждение сосудов объясняет особенности проявлений заболеваний внутренних органов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, возникновение коморбидности, является патогенетическим звеном вовлечения нескольких систем организма, сопряженного течения заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложен план клинико-функционально-морфологического обследования лиц, подвергшихся облучению малыми дозами ионизирующего излучения в зависимости от выраженности симптомов, характеризующих поражение разных систем организма:

- при нормальных основных показателях вентиляционной функции легких рекомендуется исследование диффузионной способности легких, показателей механики дыхания (статическая растяжимость, тканевое трение).

- при атипичных проявлениях стенокардии для диагностики микроваскулярной формы ишемической болезни сердца рекомендуется проведение перфузионной сцинтиграфии миокарда. Для определения связи атипичной стенокардии с облучением необходимо исследовать сосуды микроциркуляторного русла в биоптате кожно-мышечного лоскута голени.

- у лиц с выраженным проявлением нарушения вегетативной функции и непсихотических нарушений психики рекомендуется проведение электронейромиографии периферических нервов и исследование миелиновых нервных окончаний в биоптате кожно-мышечного лоскута голени.

- всем ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС рекомендуется проведение гастроскопии в целях диагностики гастритов с хроническими эрозиями.

2. Работникам ядерного реактора рекомендуется ввести аналогичный план клинико-функциональных методов исследования системы дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и периферической нервной системы.

3. Лицам, подвергшимся облучению малыми дозами ионизирующего излучения, рекомендуется исследовать в сыворотке крови продукты перекисного окисления липидов, показатели антиоксидантной защиты для медикаментозной коррекции.

4. Работникам ядерного реактора в объем медицинского профилактического наблюдения рекомендуется включить определение иммунного статуса, уровня циркулирующих иммунных комплексов, поглотительной способности

нейтрофилов, исследование фермента 5' нуклеотидазы для выявления нарушений и как показателя проявления воспаления сосудов микроциркуляторного русла.

5. Морфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла в кожно-мышечном лоскуте предлагается использовать для объективизации патологического воздействия малых доз ионизирующего излучения, ограничения контингента лиц, вовлекаемого в противоаварийные работы.

6. Малые дозы облучения, которым подверглись ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС предлагается относить к промежуточным или средним дозам (между естественным радиационным фоном и дозами, приводящими к развитию костномозговой лучевой болезни), вызывающим генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла и связанное с ним патологическое изменение внутренних органов.

Список литературы

1. Агеев, Ф.Т. Диастолическая функция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Журн. сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 190–196.
2. Аклеев, А.В. Инволюционные изменения иммунного статуса людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию / А.В. Аклеев // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1995. – № 3. – С. 8–10.
3. Аклеев, А.В. Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения / А.В. Аклеев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 5–20.
4. Аклеев, А.В. Опыт экспертизы состояния здоровья граждан, подвергшихся радиационному воздействию / А.В. Аклеев, С.А. Шалаганов // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2011. – Т. 56, № 1. – С. 11–17.
5. Алексанин, С.С. Закономерности формирования соматической патологии в отдаленном периоде после аварии на Чернобыльской АЭС и опыт оказания адресной медицинской помощи ликвидаторам после аварии / С.С. Алексанин // Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2010. – № 1(3). – С. 128–134.
6. Алексахин, Р.М. Актуальные экологические проблемы ядерной энергетики / Р.М. Алексахин // Атомная энергетика. – 2013. – Т.114, №5. – С.243–248.
7. Али-Риза, А.Э. К вопросу о радиационном раке легкого / А.Э. Али-Риза, М.В. Самсонова // Пульмонология. – 2001. – № 4. – С. 78–86.
8. Амосов, И.С. Изменение внутрикостных кровеносных сосудов при острой лучевой болезни / И.С. Амосов, Н.А. Сазонова // Мед. радиология. – 1978. – № 2. – С. 64–74.
9. Амосова, Е.Н. Влияние аварии на Чернобыльской атомной электростанции на течение системной красной волчанки у жителей Киева / Е.Н. Амосова, И.Л. Якименко // Укр. ревматол. журнал. – 2007. – № 4. – С. 54–58.

10. Анализ смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) за период наблюдения 1992-2010 годы / А.И.Горский, М.А. Максютков, К.А. Туманов и др. // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 35–51.
11. Антонов, Н.С. Поражение респираторного тракта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Н.С. Антонов, О.Ю. Стулова // Тер. арх. – 1996. – Т. 68, № 3. – С. 12–14.
12. Антонов, Н.С. Распространенность заболеваний органов дыхания среди ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Н.С. Антонов, О.Ю. Стулова, Т.Г. Хлопова // Тер. арх. – 1996. – Т. 68, № 3. – С. 17–19.
13. Антонюк, С.В. Роль системы сурфактанта в патогенезе пневмопатии, вызванной длительным действием низких доз ионизирующей радиации / С.В. Антонюк // Укр. радиол. журн. – 2006. – № 2. – С. 166–170.
14. Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / С.А. Шальнова, А.В. Смоленский, В.М. Шамарин и др. // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 6. – С. 48–50.
15. Арутюнов, Г.П. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 5. – С. 256–260.
16. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбин – СПб., 2000. – 103 с.
17. Аутоиммунные сдвиги у ликвидаторов через 11 лет после аварии на ЧАЭС / Е.П. Кисеева, Л.С. Косицкая, И.С. Фрейдлин и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 1. – С. 32–36.

18. Ашмарин, Ю.Я. Спорные вопросы проблемы васкулитов кожи / Ю.Я. Ашмарин // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1972. – № 8. – С. 14–20.
19. Бабаева, А.Г. Регенерация: факты и перспективы / А.Г. Бабаева. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 336 с.
20. Бабаева, А.Г. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей / А.Г. Бабаева, Н.М. Говоркян, Е.А. Зотиков. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 108 с.
21. Бадалян, Л.О. Клиническая электронейромиография. / Л.О. Бадалян, И.Л. Скворцова – М.: Медицина, 1968. – 368 с.
22. Балева, Л.С. Ближайшие и отдаленные эффекты радиационного воздействия на состояние здоровья детского населения / Л.С. Балева, И.В. Засимова, И.Н. Яковлева // Педиатрия. – 1989. – № 1. – С. 100–104.
23. Барабанова, А.В. Зависимость тяжести поражений кожи от глубинного распределения дозы β -излучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС / А.В. Барабанова, Д.П. Осанов // Мед. радиология. – 1993. – Т. 38, № 2. – С. 28–31.
24. Беленков, Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков // Тер. арх. – 1994. – № 9. – С. 3–7.
25. Белялов, Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф.И. Белялов // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 12. – С. 69–71.
26. Ближайшие и отдаленные нестохастические гематологические последствия при воздействии малых доз ионизирующих излучений (обзор литературы) / Е.Г. Жилиев, И.Б. Ушаков, С.К. Солдатов, Т.С. Львова // Воен.-мед. журн. – 1992. – № 11. – С. 44–47.
27. Богданов, И.М. Проблема оценки эффектов воздействия «малых» доз ионизирующего излучения / И.М. Богданов, М.А. Сорокина, А.И. Маслюк // Бюл. сиб. медицины. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 145–152.

28. Бодрова, Т.Н. Патофизиологическая классификация недостаточности внешнего дыхания / Т.Н. Бодрова, Ф.Ф. Тетенев // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 4. – С. 23–26.
29. Бодрова, Т.Н. Недостаточность внешнего дыхания. Новое представление о структуре неэластического сопротивления легких при различных заболеваниях (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Бодрова Тамара Николаевна. – Томск, 1993. – 32 с.
30. Болезни органов дыхания: руководство для врачей: в 4 т. / ред. Н.Р. Палеев. – М.: Медицина, 1989. – 640 с.
31. Боровиков, В.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровикова – М.: Филинь, 1997. – 608 с.
32. Бочков, Н.П. Аналитический обзор цитогенетических исследований после чернобыльской аварии / В.П. Бочков // Вестн. РАМН. – 1993. – № 6. – С. 51–55.
33. Бриллиант, М.Д. Отдаленные последствия малых доз ионизирующей радиации на человека / М.Д. Бриллиант, А.И. Воробьев, Е.Е. Гогин // Тер. арх. – 1987. – Т. 59, № 6. – С. 3–7.
34. Буланова, К.Я. Системный подход в радиобиологических исследованиях / К.Я. Буланова, Л.М. Лобанок // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2004. – Т. 44, № 1. – С. 5–14.
35. Булдаков, Л.А. Радиоактивное излучение и здоровье / Л.А. Булдаков, В.С. Калистратова. – М.: Информ-Атом, 2003. – 165 с.
36. Бурлакова, Е.Б. Итоги фундаментальных исследований за 25 лет со дня аварии на Чернобыльской АЭС / Е.Б. Бурлакова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 5–6.
37. Бычковская, И.Б. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей / И.Б. Бычковская, Р.П. Степанов, О.В. Кирик // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2003. – Т. 48, № 6. – С. 5–17.

38. Валикова, Т.А. К вопросу о механизмах болевого синдрома у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Т.А. Валикова, К.Э. Стойлов, Н.А. Кондратьева // Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами: Материалы Рос. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 1997. – С. 166–174.
39. Варианты развития хронического системного воспаления / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Ю.А. Журавлева и др. // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2–3. – С. 131–140.
40. Василенко, В.Х. Пропедевтика внутренних болезней / В.Х. Василенко, В.С. Гоголевская, А.Л. Гребенев. – М.: Медицина, 1974. – 528 с.
41. Василенко, И.Я. Радиобиологические проблемы малых доз радиации / И.Я. Василенко // Воен.-мед. журн. – 1993. – № 3. – С. 28–32.
42. Василенко, И.Я. Токсикология продуктов ядерного деления / И.Я. Василенко. – М.: Медицина, 1999. – 200 с.
43. Ватутин, Н.Т. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений / Н.Т. Ватутин, В.А. Чупина // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 2. – С. 67–71.
44. Вахрушев, Я.М. К вопросу о патогенезе и лечении эрозивных гастритов и дуоденитов / Я.М. Вахрушев, Е.В. Никишина // Клин. медицина. – 1999. – № 2. – С. 28–32.
45. Вахрушев, Я.М. Эрозия гастродуоденальной зоны: самостоятельная нозологическая форма или фаза язвенной болезни / Я.М. Вахрушев, Е.В. Белова, Л.И. Ефремова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология – 2003. – № 2. – С. 19–21.
46. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Тер. арх. – 2000. – № 4. – С. 77–80.
47. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.К. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 243 с.

48. Влияние рентгеновского облучения на продукцию ИЛ-6 и ФНО- α мононуклеарами периферической крови / М.Е. Комаровская, С.И. Дрык, С.И. Кривенко, Я.В. Карканица // Радиобиология. – 1992. – Т. 33. – С. 88–91.
49. Внебольничные пневмонии: клинико-сцинтиграфическая характеристика и окислительный дисбаланс клеток / Т.С. Агеева, Т.В. Жаворонок, Ф.Ф. Тетенев и др. // Клин. медицина. – 2007. – № 7. – С. 43–48.
50. Водолагин, В.Д. Эрозии и острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Д. Водолагин. – М., 1988. – 21 с.
51. Возможности инспираторно-экспираторной компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике хронической обструктивной болезни легких / О.В. Родионова, В.Д. Завадовская, О.С. Шульга и др. // Мед. визуализация. – 2007. – № 4. – С. 74–81.
52. Волчков, В.А. Механизмы неопухолевой отдаленной лучевой патологии гемопоза / В.А. Волчков // Мед. радиология. – 1993. – Т. 38, № 9. – С. 41–44.
53. Воробьев, Е.Н. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды / Е.Н. Воробьев, Р.П. Степанов. – М.: Энергоатомиздат, 1985. – 296 с.
54. Выявление методами растровой электронной микроскопии и рентгеновского микроанализа локализации в легких человека «горячих частиц», образовавшихся в результате аварии на Чернобыльской атомной станции / Ю.П. Рева, Н.М. Портянко, А.С. Иванов и др. // Пульмонология. – 1993. – № 4. – С. 56–59.
55. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова. – М.: Изд-во «Пульс», 2007. – С. 323–326.
56. Гематологическая диспансеризация участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Е.А. Лукина, Ю.В. Шефель, А.А. Левина и др. // Тер. арх. – 1995. – Т. 67, № 1. – С. 19–21.
57. Гемопоз в отдаленном периоде после перенесенной острой лучевой болезни / К.В. Котенко, А.Ю. Бушманов, Л.А. Суворова и др. // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 60–69.

58. Гераськин, С.А. Концепция биологического действия малых доз ионизирующего излучения на клетки / С.А. Гераськин // Радиационная биология. Радиозэкология. – 1995. – Т. 35, № 5. – С. 571–580.
59. Гипервентиляционные расстройства / А.Б. Смулевич, С.И. Овчаренко, М.Ю. Дробижев, Э.Н. Ищенко // Журн. неврологии и психиатрии. – 2002. – № 11. – С. 56–65.
60. Гисто-гематические барьеры и ионизирующая радиация / ред. Л.С. Штерн. – М.: Медгиз, 1961. – 406 с.
61. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц – М.: Практика, 1998, – 459 с.
62. Глотов, М.Н. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью / М.Н. Глотов, Н.А. Мазур // Кардиология. – 1994. – № 1. – С. 89–93.
63. Гогин, Е.Е. Сочетанные радиационные поражения: клинические синдромы, динамика кожных ожогов, возможные элементы патогенеза / Е.Е. Гогин // Тер. арх. – 2001. – № 7. – С. 72–76.
64. Гольдберг, Е.Д. Механизмы локальной регуляции кроветворения / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Е.Ю. Шерстобоев. – Томск, 2000. – 148 с.
65. Гольдберг, Е.Д. Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм / Е.Д. Гольдберг. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1989. – С. 468.
66. Гончарик, И.И. Особенности течения хронического гастрита на фоне радиационного воздействия / И.И. Гончарик // Здоровоохранение Беларуси. – 1992. – № 4. – С. 4–7.
67. Горшунова, Н. Диагностика полиморбидности в практике семейного врача / Н. Горшунова // Врач. – 2006. – № 1. – С. 10–11.
68. Горячие частицы – взгляд спустя семь лет после аварии на Чернобыльской АЭС / В.А. Кутьков, Ю.Б. Муравьев, З.С. Арефьева и др. // Пульмонология. – 1993. – № 4. – С. 10–19.

69. Государственный регистр лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС: дозиметрические, прогностические и эпидемиологические возможности / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов, С.А. Айрапетов и др. // Мед. радиология. – 1992. – № 1. – С.46–50.
70. Гриппи, М.А. Патопфизиология легких / М.А. Гриппи. – М.: Восточная компания, 1997. – 344 с.
71. Груздев, Г.П. Проблема радиочувствительности клеточных элементов костного мозга и некоторые оценки пострadiационной кинетики миелопоэза (по данным последствий аварии на ЧАЭС) / Г.П. Груздев, А.С. Чистопольский // Радиобиология. – 1992. – Т. 32, № 1. – С. 3–18.
72. Гусев, Е.Ю. Эволюция воспаления / Е.Ю. Гусев, В.А.Черешнев // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т.11, №34. – С.5–13.
73. Гуськова, А.К. Радиация и мозг человека / А.К. Гуськова // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 47–55.
74. Гуськова, А.К. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Основные итоги и нерешенные проблемы / А.К. Гуськова // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2011. – Т. 55, № 3. – С. 17–28.
75. Гуськова, А.К. Лучевая болезнь человека / А.К. Гуськова, Г.Д. Байсоголов. – М., 1971. – 384 с.
76. Гуськова, А.К. Лучевая болезнь человека / А.К. Гуськова, А.Ю. Бушманов // Сиб. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 126–129.
77. Гуськова, А.К. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение / А.К. Гуськова, И.Н. Шакирова // Журн. неврологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89, № 2. – С. 138–142.
78. Дамулин, И.В. Когнитивные нарушения при васкулитах / И.В. Дамулин // Рос. мед. журн. – 2010. – № 5. – С. 34–39.
79. Диагностика состояния сердца и сосудов у больных при длительном воздействии малых доз ионизирующего излучения / И.Л. Телкова,

- А.Т. Тепляков, С.В. Таранов, А.Ю. Федоров // Сб. метод. материалов. – Томск, 1999. – С. 66–71.
80. Дисрегуляторная патология системы крови / под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского. – М.: МИА, 2009. – 432 с.
81. Динамика некоторых показателей иммунитета у мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 и 1987 гг. / П.Н. Любченко, Т.М. Юрина, Е.Б. Дубинина, В.Н. Шабалин // Иммунология. – 1994. – № 3. – С. 53–55.
82. Диффузионная способность легких и газообмен у лиц, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова и др. // Тер. арх. – 1993. – № 4. – С. 23–27.
83. Домарацкая Л.Н., Петров М.Н., Абросимов А.В. // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья. – М., 1996. – С. 148–154.
84. Дубинина, Е.Б. Иммуноглобулинпродуцирующие клетки слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Е.Б. Дубинина, П.Н. Любченко, Л.Е. Гуревич // Труды 23-й конференции гастроэнтерологов «Горячие точки в гастроэнтерологии». Смоленск–Москва, 1995. – С. 80–83.
85. Дубровская, В.Ф. Патогенез радиоиндуцированных склерозов / В.Ф. Дубровская // Мед. радиобиология. – 1991. – Т. 36, № 11. – С. 53–57.
86. Дыгай, А.М. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопозза / А.М. Дыгай, В.П. Шахов. – Томск: Изд-во ТГУ, 1989. – 224 с.
87. Есипова, И.К. Легкое в патологии / И.К. Есипова – Изд-во «Наука» Сибирское отд., 1975, Ч. I. – С. 203.
88. Жанкова, В.И. Анализ электронейромиографических показателей у больных нервно-психическими заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Жанкова Валентина Ивановна. – Новосибирск, 1997. – 21 с.
89. Жаткин, О.А. Значение внутреннего облучения в формировании патологии при радиационных авариях / О.А. Жаткин, А.А. Салеев, Л.П. Рихванов //

- Актуальные вопросы военной медицины. – Томск, 1999. – Вып. 7. – Т. 1. – С. 66–69.
90. Жербин, Е.А. Радиационная гематология / Е.А. Жербин, А.Б. Чухловин. – М.: Медицина, 1989. – 176 с.
91. Журавлев, В.Ф. Токсикология радиоактивных веществ / В.Ф. Журавлев. – 2-е, изд., перераб. и доп. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 336 с.
92. Заварзин, А.А. Сравнительная гистология: учебник / А.А. Заварзин; под ред. О.Г. Строевой. – СПб. : Изд-во СПбГУ, 2000. – 517 с.
93. Зайцева, Е.В. Дозиметрия внутреннего облучения респираторного тракта от инкорпорированного плутония / Е.В. Зайцева, С.А. Романов // Бюл. сиб. медицины. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 71–75.
94. Зими́на, И.В. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины / И.В. Зими́на, Ю.М. Лопухин, В.Я. Арион // Иммунология. – 1994. – № 1. – С. 8–13.
95. Зинченко, В.А. Контроль инкорпорации радионуклидов в слизистой гастробиопсии человека в результате облучения при аварии на ЧАЭС / В.А. Зинченко, Л.П. Киндзельский // 1-й Всесоюзный радиобиологический съезд : тез. докл. – М., 1989. – Т. 2. – С. 946–947.
96. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита / К.В. Счыр, А.В. Щербак, Л.З. Козловская и др. // Тер. арх. 2010. – Т. 82, № 1. – С. 47–51.
97. Зыбина, Н.Н. Проблемы и перспективы исследования процессов свободнорадикального окисления в клинической практике / Н.Н. Зыбина // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. – М.: ВИНТИ, 2001. – № 7. – С. 24–60.
98. Зыкова, И.А. Радиационная гигиена / И.А. Зыкова. – Л., 1990. – С. 77–84.
99. Иванов, А.Е. Патологическая анатомия лучевой болезни / А.Е. Иванов, Н.Н. Куршакова, В.В. Шиходыров. – М.: Медицина, 1981. – 303 с.

100. Иванов, В.К. Риск цереброваскулярных заболеваний среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС / В.К. Иванов, М.А. Максютков, С.Ю. Чекин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45, № 3. – С. 261–270.
101. Иванов, Ю.В. К вопросу о влиянии ионизирующей радиации на репродуктивную способность эндотелия кровеносных сосудов / Ю.В. Иванов // Радиобиология. – 1970. – Т. 10, № 1. – С. 124–127.
102. Иванова, И.Н. Злокачественные новообразования органов пищеварения среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: Основные тенденции заболеваемости и смертности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Иванова Ирина Николаевна. – Обнинск, 2000. – 18 с.
103. Изменение нейтрофилов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Е.Г. Жилиев, А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза и др. // Воен.- мед. журн. – 1998. – № 2. – С. 26–30.
104. Изменение центральной гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки после воздействия малых доз ионизирующего излучения / Н.Р. Палеев, Л.И. Ковалева, М.В. Савченко, Т.Ф. Хохлова // Кардиология. – 2000. – № 4. – С. 63–66.
105. Изменения в системе кроветворения в отдаленные сроки после острого и хронического лучевого воздействия / А.С. Ягунов, С.В. Токалов, Л.И. Геер и др. // Мед. радиология. – 1993. – Т. 38, № 9. – С. 37–40.
106. Ильин, Л.А. Радиобиология и радиационная медицина: проблемы и перспективы их взаимодействия в рамках регламентации ионизирующих излучений / Л.А. Ильин // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1998. – № 1. – С. 8–17.
107. Ильичева, В.Н. Сравнительная характеристика влияния малых доз ионизирующего излучения на проницаемость микрососудов различных зон коры головного мозга / В. Н. Ильичева // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т.18, №2. – С. 251–253.

108. Ильин, Л.А. Реалии и мифы Чернобыля / Л.А. Ильин. – М.: Алара Лимитед, 1994. – 446 с.
109. Ионизирующее излучение: источники и биологические эффекты // Доклад НКДАР ООН за 1982 г. – Т. 1–2. – Нью-Йорк, 1982. – С. 120–125.
110. Исследование влияния дисперсного состава промышленных аэрозолей плутония на кинетику его диализа / В.В. Хохряков, Н.Ю. Лагунова, С.А. Сыпко, Е.Ю. Румянцева // Бюл. сиб. медицины. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 99–105.
111. Исследование функции аппарата внешнего дыхания. Основы клинической физиологии дыхания: учебное пособие / Ф.Ф. Тетенев, Т.Н. Бодрова, К.Ф. Тетенев и др. – 2-е изд., доп. и испр. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2008. – 164 с.
112. Итоги изучения и опыт ликвидации последствий загрязнения территории продуктами деления урана / З.Г. Антропова, Е.И. Белова, И.К. Дибобес и др. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 144 с.
113. К 20-летию аварии на Чернобыльской АЭС: медицинские последствия в Армении / Н.М. Оганесян, Ш.М. Петросян, М.И. Мириджанян и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46, № 3. – С. 341–347.
114. К вопросу о патогенезе плутониевого пневмосклероза / Н.А. Кошурникова, В.П. Аристов, В.К. Лемберг и др. // Арх. патологии. – 1973. – Т. 35, № 4. – С. 48–53.
115. К вопросу о патогенезе цереброваскулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС / П.В. Волошин, Т.С. Мищенко, Т.В. Крыженко и др. // Укр. вісн. психоневрологи. – 1996. – Вып. 1. – С. 3–8.
116. «Кардиальный синдром Х» / Н.Н. Лавинская, Н.Н. Зыбина, В.Ю. Шанин, М.Ю. Фролова // Клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 74–79.
117. Кабашева, Н.Я. Причины летальных исходов и морфологическая характеристика сердечно-сосудистой системы в отдаленный период после

- хронического облучения / Н.Я. Кабашева, Н.Д. Окладникова, О.В. Машкова // Кардиология. – 2001. – № 11. – С. 78–82.
118. Карамуллин, М.А. Возрастной аспект в оценке дозовой зависимости патологии отдаленного периода у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / М.А. Карамуллин, А.Е. Сосюкин, А.Н. Шутко // Воен.-мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 53–57.
119. Карпов, Р.С. Сердце – легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких / Р.С. Карпов, В.А. Дудко, С.М. Кляшев. – Томск, 2004. – 606 с.
120. Карпов, Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 190–192.
121. Кательницкая, Л.И. Механизмы формирования нейроциркуляторной дистонии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Л.И. Кательницкая, Т.Н. Ливанова // Рос. кардиол. журн. – 1997. – № 2. – С. 28–35.
122. Кеирим-Маркус, И.Б. Новые сведения о действии на людей малых доз ионизирующего излучения – кризис господствующей концепции регламентации облучения / И.Б. Кеирим-Маркус // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1997. – Т. 42, № 2. – С. 18–25.
123. Кирик, О.В. Структурные изменения в эпителии канальцев почки крыс после слабого радиационного воздействия: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.25 03.00.01 / Кирик Ольга Викторовна. – СПб., 2004. – 24 с.
124. Киркэ, Л. Раннее развитие некоторых заболеваний у участников последствий аварии на АЭС «Чернобыль» / Л. Киркэ // Клин. геронтология. – 2002. – Т. 8, № 8. – С. 83.
125. Клемент, Р.Ф. Методика вычисления работы дыхания без построения дыхательной петли / Р.Ф. Клемент // Физиол. журн. СССР. – 1974. – Т. 60, № 7. – С. 1137–1140.

126. Клименко, В.И. Гематологические эффекты облучения / В.И. Клименко, И.С. Дягиль // Чернобыльская атомная станция. Славутич: медицинские аспекты / под ред. В.Г. Бебешко и др. – Киев: Вища школа, 1996. – С. 185–198.
127. Климов, О.С. Гипервентиляционный синдром у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Климов Олег Сергеевич. – М., 2005. – 27 с.
128. Клинические особенности течения хронической обструктивной болезни легких у лиц, подвергшихся радиационному воздействию / В.Б. Симоненко, В.В. Суворов, Д.Н. Панфилов, П.А. Дулин // Клин. медицина. – 2008. – № 6. – С. 56–39.
129. Клинико-томографические особенности дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / А.В. Никулин, А.П. Дергилев, И.А. Грибачева и др. // Сибирск. консилиум. – 2004. – № 9. – С. 28–33.
130. Клинико-экспериментальные аспекты влияния инкорпорированных радионуклидов на организм / Ю.И. Бандажевский, В.В. Лелевич, В.В. Стрелко и др.; под ред. Ю.И. Бандажевского, В.В. Лелевича. – Гомель, 1995. – 152 с.
131. Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Ю.Н. Шишмарев, Г.И. Алексеев, А.М. Никифоров и др. // Радиобиология. – 1992. – Т. 32, № 3. – С. 323–332.
132. Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС на этапе 1986–1990 гг. (основные направления научных исследований) / В.Г. Бебешко, А.Н. Коваленко, А.А. Чумак и др. // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 11. – С. 14–18.
133. Клинические рекомендации. Пульмонология / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 240 с.

134. Ковалева, Л.И. Изменения сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ-исследования у рабочих, имевших контакт с небольшими дозами ионизирующего излучения / Л.И. Ковалева, П.Н. Любченко, Е.Б. Дубинина // Гигиена труда. – 1990. – № 11. – С. 56–58.
135. Ковалева, Л.И. Сократительная способность миокарда по данным поликардиографии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде / Л.И. Ковалева, П.Н. Любченко, Е.Б. Широкова // Мед. радиология. и радиац. безопасность. – 2004. – Т. 49, № 2. – С. 17–21.
136. Ковалева, Л.И. Состояние центральной гемодинамики у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС через 4 года после аварии / Л.И. Ковалева, П.Н. Любченко, Т.В. Басакова // Гигиена труда. – 1992. – № 3. – С. 15–17.
137. Коггл, Дж. Биологические эффекты радиации: пер. с англ. / Дж. Коггл. – М.: Энергоатомиздат, 1984. – 184 с.
138. Козинец, Г.И. Клетки периферической крови ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС после пятилетнего наблюдения / Г.И. Козинец, Е.Г. Жилиев // Гематология и трансфузиология. – 1993. – № 9. – С. 35–38.
139. Козлов, В.А. Гомеостатическая пролиферация лимфоцитов в аспекте иммунопатогенеза различных заболеваний / В.А. Козлов // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 6. – С. 378–382.
140. Колосова, М.В. Особенности сочетания хронической обструктивной болезни легких и диффузного пневмосклероза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / М.В. Колосова, А.Д. Комлев, А.И. Кузьяев // Мед. биол. и соц. психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2012. – №1. – С.12–16.
141. Количественная оценка динамики пострadiационных изменений микроциркуляции в головном мозге / Л.Х. Эйбус, Ю.В. Кошевой, М.Х. Левитан и др. // Мед. радиология. – 1979. – Т. 24, № 12. – С. 11–14.

142. Комаров, Ф.И. Вклад военных медиков в ликвидацию последствий чернобыльской катастрофы / Ф.И. Комаров, В.Г. Чвырев // Воен.-мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 40–45.
143. Компьютерная томографическая денситометрия в диагностике хронических обструктивных болезней легких / А.Ю. Васильева, Н.К. Витько, Н.Н. Тришина и др. // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2003. – № 2. – С. 20–24.
144. Коноплянников, А.Г. Молекулярные и клеточные механизмы поздних лучевых повреждений / А.Г. Коноплянников // Радиц. биология. Радиоэкология. – 1997. – Т. 37, вып. 4. – С. 621–628.
145. Коноплянников, А.Г. Радиобиология стволовых клеток / А.Г. Коноплянников. – М.: Энергоатомиздат, 1984. – 120 с.
146. Кораблев, А.В. Гемомикроциркуляторное русло: развитие в эмбриогенезе, патология / А.В. Кораблев, Т.Н. Николаева. – М.: Изд-во РГМУ, 1999. – 188 с.
147. Королев, В.И. Костномозговые тканевые дозы при различных видах радиационного воздействия / В.И. Королев, Б.В. Мурашов, Л.Г. Фейгин // Мед. радиология. – 1991. – Т. 36, № 9. – С. 6–8.
148. Кароли, Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией / Н.А. Кароли, А.П. Ребров, Е.Е. Орлова // Науч.-практ. ревматология. – 2005. – № 3. – С. 57.
149. Коряков, В.В. Инструментальная диагностика и комплексное лечение гипервентиляционного синдрома / В.В. Коряков // Тер. арх. – 2012. – Т. 81, №3. – С.28–31.
150. Котеров, А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века / А.Н. Котеров // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 5–26.

151. Котеров, А.Н. Разнонаправленное изменение антиоксидантной активности в плазме (сыворотке) крови млекопитающих после воздействия радиации в большой и малой дозе / А.Н. Котеров, Г.И. Сидорович // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 6. – С. 671–680.
152. Котеров, А.Н. От очень малых доз до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования / А.Н. Котеров // Мед. радиол. и радиац. безопас. – 2013. – Т.58, №.2. – С. 5–21.
153. Краевский Н.А., Иванов А.Е. Воспаление и проникающее ионизирующее излучение / Н.А. Краевский, А.Е. Иванов // Арх. патологии. – 1963. – Т. XXV, № 8. – С. 3–12.
154. Краснов В.Н., Юркни М.М., Петренко Е.Б. и др. // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья. – М., 1996. – С. 98–107.
155. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / под ред. Л.А. Ильина и В.В. Уйба. – М.: ИздАТ, 2001. – 752 с.
156. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 350 с.
157. Кудряшов, Ю.Б. Основные принципы в радиобиологии / Ю.Б. Кудряшов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 531–547.
158. Кудряшов, Ю.Б. Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии / Ю.Б. Кудряшов // 3-й Международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО, посвященный 100-летию со дня рождения акад. Н.М. Сисакяна. – Москва–Дубна, 2006. – С. 11–12.
159. Кузин, А.М. Проблема малых доз и идеи гормезиса в радиобиологии / А.М. Кузин // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, Вып. 1. – С. 16–21.
160. Кузнецова, О.В. Показатели функции внешнего дыхания у лиц, подвергшихся действию радиации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Кузнецова Ольга Владимировна. – Томск, 2004. – 21 с.

161. Кукушкин, В.Д. Эволюция нормирования дозы ионизирующего излучения для населения / В.Д. Кукушкин // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2003. – Т. 48, № 3. – С. 11–16.
162. Курпешев, О.К. Радиобиологический анализ развития ранних и поздних лучевых повреждений / О.К. Курпешев // Мед. радиология. – 1984. – № 3. – С. 54–64.
163. Кутузова, А.Б. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения / А.Б. Кутузова, В.Г. Лелюк, А.К. Гуськова // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2002. – Т. 47, № 3. – С. 66–79.
164. Лабезник, Л.Б. Здоровье, болезнь и промежуточные состояния / Л.Б. Лабезник // Клин. геронтология. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 3–9.
165. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 58–71.
166. Ласкова Н.А. Особенности функционального состояния вегетативной нервной системы операторов атомной электростанции в зависимости от длительности трудового стажа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13 / Ласкова Наталья Андреевна. – Курск, 2004. – 29 с.
167. Легеза, В.И. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС: 10 лет спустя / В.И. Легеза // Тер. арх. – 1998. – № 1. – С. 77–79.
168. Легеза, В.И. Медицинская защита при радиационных авариях: некоторые итоги и уроки Чернобыльской катастрофы / В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк, В.В. Зацепин // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 70–75.
169. Легочная гипертензия у ликвидаторов Чернобыльской аварии / С.Ю. Чикина, Г.В. Неклюдова, И.Д. Копылев и др. // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 37–41.
170. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – 286 с.

171. Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья / А.Г. Чучалин, Н.С. Антонов, О.М. Грובה и др. – М., 1996. – С. 155–158.
172. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика патологии малого круга кровообращения / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, К.В. Завадовский – Томск: STT, 2007. – 204 с.
173. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения: руководство для врачей / под ред. С.С. Алексанина. – 2-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 440 с.
174. Ликвидаторы Чернобыльской аварии: медицинские последствия спустя 14 лет / Т.Б. Александрова, Л.С. Вардугина, Л.В. Капилевич и др. // Общественное здоровье и организация медицинской помощи на рубеже веков. – Томск, 2000. – С. 221–225.
175. Логановский, К.Н. Характеристика психических расстройств у пострадавших вследствие чернобыльской катастрофы в свете международной классификации болезней 10-го пересмотра / К.Н. Логановский, А.И. Нягу // Соц. и клин. психиатрия. – 1995. – № 2. – С. 15–22.
176. Лушников, Е.Ф. Современная лучевая патология человека: проблемы методологии исследований, этиологии, патогенеза и классификации / Е.Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов – Обнинск: ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, 2012. – 236 с.
177. Лысенко, Е.В. Возможности доклинической диагностики состояния периферической нервной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Е.В. Лысенко // Вестн. нов. мед. технологий. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 168–171.
178. Любченко, П.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при десятилетнем наблюдении / П.Н. Любченко, Л.И. Ковалева // Рос. кардиол. журн. – 1998. – № 3. – С. 19–21.

179. Лютых, В.П. Клинические аспекты действия малых доз ионизирующего излучения на человека (общесоматические заболевания) / В.П. Лютых, А.П. Долгих // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1998. – Т. 42, № 2. – С. 28–34.
180. Лютых, В.П. Нестохастические эффекты длительного хронического облучения человека ионизирующим облучением в малых дозах / В.П. Лютых, А.П. Долгих // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1997. – Т. 41, № 3. – С. 51–59.
181. Маев, И.В. Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая единица или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? / И.В. Маев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. – № 6. – С. 53–60.
182. Максимов, М.Т. Радиоактивные загрязнения и их измерение: Учебное пособие / М.Т. Максимов, Г.О. Оджагов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Энергоатомиздат, 1989. – 304 с.
183. Мальцев, В.Н. Количественные закономерности радиационной иммунологии / В.Н. Мальцев. – М.: Энергоатомиздат, 1983. – 88 с.
184. Марачева, А.В. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС / А.В. Марачева, А.Р. Татарский // Тер. арх. – 1996. – Т. 68, № 3. – С. 8–12.
185. Материалы Российского государственного медико-дозиметрического регистра // Радиация и риск. – 1995. – № 5. – С. 16–47.
186. Материалы Российского государственного медико-дозиметрического регистра // Радиация и риск. – М., Обнинск, 1992, Вып. 1. – С. 76–131.
187. Матюхин, В.А. Нейроциркуляторная дистония у людей, проживающих на загрязненной радионуклидами территории, и у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / В.А. Матюхин, И.И. Гончарик, С.С. Корытько // Здравоохранение Беларуси. – 1992. – № 3. – С. 4–7.
188. Маянский, Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.

189. Медицинские аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / С.Е. Хаит, Е.Г. Матвиенко, И.К. Глепшуков и др. – М., 1998. – С. 105–107.
190. Мембранные аспекты патогенеза почечных осложнений при радиационном поражении / А.А. Папанян, П.А. Казарян, А.У. Асоян, С.С. Дагбашян // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 77–81.
191. Метляева, Н.А. Диагностика ранних клинико-электрокардиографических изменений сердечно-сосудистой системы у лиц, перенесших лучевую болезнь, и у работников атомной промышленности, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / Н.А. Метляева // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2004. – Т. 49, № 2. – С. 31–39.
192. Метод импульсной осциллометрии в диагностике нарушений механики дыхания / Л.Д. Кирюхина, В.К. Кузнецова, Е.С. Аганезова и др. // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 31–36.
193. Мешков, Н.А. Общая характеристика облучения участников ликвидации аварии на ЧАЭС. Значение внутреннего облучения в формировании патологии при радиационных авариях / Н.А. Мешков, А.А. Салеев // Современные аспекты оценки действия малых доз радиации на организм человека. – Томск, 1996. – С. 18–19.
194. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев; ред. А.М. Чернух. – 2-е изд., стер. – М.: Медицина, 1984. – 429 с.
195. Микрораспределение плутония-239 в легких / С.А. Романов, Е.В. Зайцева, А.П. Нифатов и др. // Сиб. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 112–118.
196. Мирошниченко И.В., Рябинина И.Д., Акназарова Р.Х. // Радиобиология стволовых и клоногенных клеток. – Обнинск, 1986. – С. 48–51.
197. Михайлов, В.П. Тканевой гомеостаз и его механизмы / В.П. Михайлов, Г.С. Катинас // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1984. – Т. 87, № 9. – С. 5–13.
198. Михайлов, В.Ф. Сигнальная функция активных форм кислорода в регуляторных сетях ответа клеток на повреждающие воздействия: участие

- в реализации радиочувствительности и нестабильности генома / В.Ф. Михайлов, В.К. Мазурик, Е.Б. Бурлакова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 1. – С. 5–18.
199. Мовшович, Б.Л. Клинический диагноз и лечение: возможности и пределы индивидуализации / Б.Л. Мовшович // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 6. – С. 70–73.
200. Мониторинг частоты лимфоцитов, мутантных по генам Т-клеточного рецептора, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный пострadiационный период / С.Г. Смирнова, Н.В. Орлова, И.А. Замулаева и др. // Радиация и риск. – 2012. – Т. 21, № 1. – С. 20–29.
201. Мороз, Б.Б. Роль эмоционального стресса в развитии соматических нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной станции, облученных в диапазоне малых доз / Б.Б. Мороз, Ю.Б. Дешевой // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 97–105.
202. Морфометрические и иммуногистохимические показатели слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в динамике лечения эрозивных гастродуоденитов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде / О.Ю. Дементьева, А.В. Новикова, П.Н. Любченко и др. // Тер. арх. – 1997. – Т. 69, № 2. – С. 18–22.
203. Москалев, Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений / Ю.И. Москалев. – М.: Медицина, 1991. – 464 с.
204. Мусабекова, Т.О. Неврологические синдромы у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в ранний и отдаленный периоды облучения малыми дозами ионизирующего излучения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13 / Мусабекова Тынар Обосбековна. – Бишкек, 2004. – 26 с.
205. Нарушение диастолической функции левого желудочка у ликвидаторов аварии на ЧАЭС / М.В. Новиков, М.А. Степченко, И.А. Леонова, В.Е. Ивакин // Сб. раб. 68-й итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск. 2002. – Ч. 2. – С. 67–68.

206. Нарушение связей между иммунным статусом и окислительным гомеостазом в лимфоцитах крови ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / А.М. Серебряный, А.В. Алещенко, О.В. Кудряшова и др. // Радиационная биология. Радиэкология. – 2012. – Т.52, №4. – С.341–348.
207. Насонов, Е.Л. Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
208. Насонов, Е.Л. Перспективы лабораторной диагностики хронических воспалительных и аутоиммунных болезней человека / Е.Л. Насонов // Рос. мед. вести. – 2001. – № 3. – С. 20–26.
209. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7(6). – Прил. 2. – С. 1–32.
210. Некоторые аспекты биологического действия малых доз радиации / В.Я. Готлиб, И.И. Пелевина, Е.Ф. Конопля и др. // Радиобиология. – 1991. Т. 31, № 3. – С. 318–325.
211. Некоторые особенности клиники психотических расстройств у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / Т.Н. Баранова, В.Д. Семенов, М.П. Боро, Ю.О. Ляшенко // Социальная и судебная психиатрия: История и современность. – М., 1996. – С. 230–232.
212. Некоторые особенности морфологических изменений пищеварительного канала, клинического течения заболеваний органов пищеварения и иммунного статуса у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС / А.С. Логвинов, В.Г. Передерий, Н.Г. Бычкова и др. // Тер. арх. – 1995. – Т. 67, № 2. – С. 44–47.
213. Непомнящих, Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: морфологические основы и молекулярные механизмы / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, Д.Е. Семенов – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 255 с.
214. Никифоров, А.М. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС / А.М. Никифоров // Вестн. СПбГМА. им. И.И. Мечникова. – 2005. – № 1. – С. 229–233.

215. Никольский, А.В. Радиоадаптивный ответ клеток млекопитающих / А.В. Никольский, А.Н. Котеров // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1999. – Т. 44, № 6. – С. 5–18.
216. Нифатов, А.П. Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов / А.П. Нифатов, Л.А. Булдаков. – М.: Медицина, 1964. – С. 183–190.
217. Новиков, И.И. Кровеносные сосуды костного мозга (экспериментально-морфологическое исследование) / И.И. Новиков. – М.: Медицина, 1983. – 174 с.
218. Нягу, А.И. Изменения в нервной системе при хроническом воздействии ионизирующего излучения / А.И. Нягу, К.Н. Логановский // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1997. – Т. 97, № 2. – С. 62–70.
219. Нягу, А.И. Состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц с синдромом вегетативной дистонии, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС / А.И. Нягу, Р.Н. Зазимко // Журн. неврологии и психиатрии. – 1995. – № 14. – С. 32–39.
220. Объективный способ классификации альфа-аэрозолей для целей дозиметрии внутреннего облучения / В.В. Хохряков, К.Г. Сулова, И.А. Цевелева, Е.Е. Аладова // Мед. радиология и радиац. безопасность – 1998. – № 4. – С. 41–45.
221. Общая пульмонология / Н.И. Александрова, А.Г. Бобков, Н.А. Богданов и др.; под ред. Н.В. Путова. – М.: Медицина, 1989. – 640 с.
222. Овчинников, А.Г. Методические аспекты применения доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 1, № 2. – С. 66–70.
223. Окоев, И.Г. Проблемы постлучевого восстановления / И.Г. Окоев. – М.: Атомиздат, 1970. – 368 с.

224. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: практ. руководство. В 3 т. Т. 2. – Витебск, 1998. – 576 с.
225. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. В 3 т. Т. 3. Диагностика болезней органов дыхания / А.Н. Окорочков. – М.: Медицинская литература, 2000. – 464 с.
226. Онищенко, Г.Г. Современные проблемы и задачи Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в обеспечении радиационной безопасности населения / Г.Г. Онищенко // Вестн. СПбГМУ им. И.И. Мечникова. – 2006. – № 4. – С. 7–17.
227. Опыт медико-профилактического обеспечения войск при ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС / В.Г. Чвырев, Л.А. Яньшин, В.К. Дячок, А.П. Шишканов // Воен.-мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 46–49.
228. Орадовская, И.В. Динамика показателей иммунного статуса ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / И.В. Орадовская // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2006. – Т. 46, № 3. – С. 348–373.
229. Осанов, Д.П. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи / Д.П. Осанов. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 232 с.
230. Основы медицинской радиобиологии / Н.В. Бутомо, А.Н. Гребенюк, В.Н. Легеза и др.; под ред. И.Б. Ушакова. – СПб., 2004. – 384 с.
231. Особенности биологического действия «малых» доз облучения / Е.Б. Бурлакова, А.Н. Голощапов, Н.В. Горбунова и др. // Радиационная биология. Радиационная экология. – 1996. – Т. 36, № 4. – С. 610–631.
232. Особенности диастолической функции левого желудочка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Т.В. Эктова, В.М. Шамарин, А.В. Смоленский и др. // Кардиология. – 1997. – № 12. – С. 29–31.
233. Особенности заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, программа их лечения и реабилитации / И.Д. Копылев, С.П. Амосова, А.В. Марачева и др. // Патология органов дыхания у

- ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. – М.: Грантъ; 1998. – С. 165–176.
234. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС / А.Р. Татарский, А.В. Марачева, А.В. Кирюхин и др. // Пульмонология. – 1993. – № 4. – С. 20–23.
235. Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / С.Ю. Чикина, Н.Д. Копылев, А.Л. Черняев и др. // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 33–38.
236. Особенности развития и клинического течения основных форм бронхолегочной патологии у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС / Л.Г. Селихова, А.Н. Кокосов, И.В. Редчиц, Ю.В. Левадная // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 32–35.
237. Особенности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / А.С. Логинов, В.Б. Потапова, П.Н. Любченко и др. // Тер. арх. – 1995. – Т. 67, № 12. – С. 39–43.
238. Особенности функционального состояния центральной нервной системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / С.С. Алексанин, Н.Т. Маматова, О.В. Тихомирова и др. // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2007. – Т. 52, № 5. – С. 5–11.
239. Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС в Армении. Оценка качества жизни и ускоренного биологического старения ликвидаторов аварии / Н.М. Оганесян, Н.Р. Давидян, Э.Г. Геворкян и др. // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 91–100.
240. Отдаленные последствия лучевого воздействия на нервную систему / Н.Б. Холодова, Г.Д. Кузнецова, Г.А. Зубовский и др. // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1996. – Т. 96, № 5. – С. 29–33.

241. Отраслевой медико-дозиметрический регистр работников атомной промышленности России. Состояние и перспективы / Л.А. Ильин, М.Ф. Киселев, А.П. Панфилов и др. // Гигиена и санитария. – 2000. – № 4. – С. 16–22.
242. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин и др. // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–62.
243. Оценка профессиональных радиационных рисков персонала госкорпорации «Росатом», включенного в систему АРМИР / В.К. Иванов, А.М. Корело, М.А. Максютова и др. // Радиация и риск. – 2012. – Т 21, № 3. – С. 60–74.
244. Палеев, И.Р. Физическая работоспособность мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в отдаленном периоде / И.Р. Палеев, П.Н. Любченко, Л.И. Ковалева // Кардиология. – 1994. – Т. 34, № 5–6. – С. 35–38.
245. Пасиешвили, Л.М. Эффективность антимикробной терапии при язвенной болезни у ликвидаторов аварии на ЧАЭС / Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро, Г.И. Губина-Вакулик // Журн. эксп. и клин. медицины. – Харьков. – 1999. – № 2. – С. 216–218.
246. Пасов, В.В. Патогенетические механизмы развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы / В.В. Пасов // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 61–67.
247. Патогенез, клиника и диагностика коронарного синдрома Х / Я.К. Рустамова, М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко, В.А. Азизов // Кардиология. – 2008. – № 11. – С.74–78.
248. Патогенетические аспекты хронического воспаления / В.С. Пауков, Б.Б. Салтыков, Н.Г. Ермакова, С.В. Шашлов // Арх. патол. – 1999. – Т. 60, № 1. – С. 34–38.

249. Патологическая анатомия легких при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, И.Д. Копылев, С.Ю. Чикина // Пульмонология – 2006. – № 4. – С. 46–52.
250. Патологическая физиология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.Д. Адо и др. – М.: Дрофа, 2009. – 716 с.
251. Патология: руководство / под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. – 960 с.
252. Патоморфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла стенки бронхов у работников горно-химического предприятия / Т.Г. Бархина, А.Э. Али-Риза, М.В. Самсонова и др. // Бюл. эксп. биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 10. – С. 459–463.
253. Пелевина, И.И. Нестабильность генома после воздействия радиации в малых дозах (в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС и в лабораторных условиях) / И.И. Пелевина, В.Я. Готлиб, О.В. Кудряшова // Радиц. биология. Радиоэкология. – 1996. – Т. 36, № 4. – С. 546–560.
254. Передерий, В.Г. Некоторые особенности клинического течения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне повышенного радиационного воздействия / В.Г. Передерий, Н.Г. Бычкова, А.А. Фомина // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 11. – С. 50–51.
255. Петров, Р.В. Оценка состояния здоровья практически здоровых лиц с помощью иммунологических показателей / Р.В. Петров, А.А. Михайленко // Иммунология. – 1990. – № 10. – С. 60–64.
256. Петрова, Е.С. Современные морфологические подходы к изучению регенерации периферических нервных проводников / Е.С. Петрова, Н.В. Павлова, Д.Э. Коржевский // Мед. акад. журн. – 2012. – Т.12, №.3. – С.15–29.
257. Петин, В.Г. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека / В.Г. Петин, М.Д. Пронкевич // Радиация и риск. – 2012. – Т. 21, № 1 – С. 39–57.

258. Пивень, Б.Н. Эндогенно-органические заболевания головного мозга / Б.Н. Пивень. – М., 1998. – 143 с.
259. Попов, Л. Синтетическая дерматология. Малоизвестные болезни и синдромы / Л. Попов. – София, 1963. – 359 с.
260. Правила формулировки диагноза. Ч. 1. Общие положения / М.А. Пальцев, Г.Г. Автандилов, О.В. Зайратьянц и др. – М., 2006. – 79 с.
261. Психические расстройства у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС: Клинико-патогенетические и патопластические взаимосвязи / В.Н. Краснов, Б.Е. Петренко, В.Ф. Войцех и др. // Соц. и клин. психиатрия. – 1993. – № 4. – С. 6–20.
262. Психические расстройства у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС: структура и актуальный патогенез / В.Н. Краснов, М.М. Юркин, В.Ф. Войцех и др. // Соц. и клин. психиатрия. – 1993. – № 1. – С. 5–10.
263. Путинцев, В.И. Хронический гепатит у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В.И. Путинцев, Е.А. Зверева, Л.Л. Пинский. – Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1998. – 127 с.
264. Раденска-Лоповок, С.Г. Морфологический субстрат ревматических заболеваний. Что нового в биопсийной диагностике? Избранные лекции по клинической ревматологии: учебное пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования / под ред. В.А. Насоновой, Н. Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – С. 191–203.
265. Радиационно-эпидемиологический анализ данных Государственного регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов, С.А. Айрапетов и др. // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 11. – С. 32–36.
266. Радиационные катастрофы и психическое здоровье населения / Г.М. Румянцева, О.В. Чинкина, Т.М. Левина и др. // Рос. психiatr. журн. – 1998. – № 2. – С. 35–41.

267. Разин, А.П. Радиационная авария на Чернобыльской атомной электростанции: особенности воздействия инкорпорированных радионуклидов на организм человека / А.П. Разин // Успехи совр. естествознания. – 2006. – № 4 – С. 80–82.
268. Ратобыльских, А.А. Малоизученные аспекты влияния ионизирующей радиации на нервную систему / А.А. Ратобыльских, В.Г. Черкасова, В.В. Шестаков // Перм. мед. журн. – 2003. – Т. 20, № 3–4. – С. 56–59.
269. Рашмер, Р.Ф. Динамика сердечно-сосудистой системы: пер. с англ. / Р.Ф. Рашмер. – М.: Медицина, 1981. – 600 с.
270. Регионарная перфузия легких у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких по данным сцинтиграфических исследований / Ю.Н. Штейнгардт, Л.И. Волкова, В.И. Чернов, В.Ю. Усов // Мед. радиология. – 1991. – № 5. – С. 6–8.
271. Регистрация, прогнозирование и социальная безопасность расстройств здоровья у пострадавших во время аварии на ЧАЭС / О.А. Панченко, Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, Ю.И. Настоящая // 2-й Национальный конгресс по социальной психиатрии (с международным участием) «Социальные преобразования и психическое здоровье»: науч. матер. – М., 2006. – С. 187.
272. Результаты диспансеризации ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проживающих на территории Московской области / П.Н. Любченко, В.В. Лябин, О.В. Павлова и др. // Здравоохранение РФ. – 1997. – № 5. – С. 38–42.
273. Респираторные и гемодинамические нарушения у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Т.Л. Пашкова, З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова и др. // Тер. арх. – 1996. – Т. 68, № 3. – С. 14–16.
274. Респираторная медицина: в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. – Т. 2. – 816 с.
275. Риск заболеваемости ишемической болезнью сердца у работников предприятий атомной промышленности по «Маяк» / Т.В. Азизова,

- М.Б. Мосеева, Е.С. Григорьева и др. // Мед. биол. и соц.психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.– 2012. – №1. – С.5–11.
276. Рождественский, Л.М. Анализ данных эпидемиологических исследований радиоканцерогенного эффекта и подходов к определению границы малых доз в аспекте пороговости биологически вредного действия ионизирующей радиации / Л.М. Рождественский // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2003. – Т. 43, № 2. – С. 227–236.
277. Роль дисфункции эндотелия, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легких, зависящего от инфекционного воспаления / И.Я. Цеймах, А.П. Момот, Г.И. Костюченко и др. // Тер. арх. – 2013. – Т. 85, №3. – С.17–22.
278. Роль ионизирующего излучения в развитии гомеостатического дисбаланса / А.Б. Карпов, Р.М. Тахауов, В.В. Удут и др. // Бюл. сиб. медицины. – 2005. – Т. 4. № 2. – С. 82–87.
279. Роль макрофагов в регуляции процесса миграции гемопоэтических стволовых клеток в системе костный мозг – периферическая кровь / Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, И.А. Пашнина и др. // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1–2. – С. 7–12.
280. Роль системы иммунитета в радиационном поражении организма. Развитие гипотезы / А.А. Иванов, В.Н. Мальцев, А.М. Уланова, Г.А. Шальнова // Мед. радиология и радиационная медицина. – 2001. – Т. 46, № 3. – С. 64–78.
281. Романова, Т.Е. Клинико-морфологические и иммунологические особенности воспалительного процесса органов дыхания у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Романова Татьяна Евгеньевна. – Н. Новгород, 1998. – 21 с.
282. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 86–100.

283. Рудницкий, В.А. Экологические факторы, влияющие на психическое здоровье: региональный аспект / В.А. Рудницкий // Рос. психиатр. журн. – 2009. – № 2. – С. 26–29.
284. Рудницкий, В.А. Клинические и реабилитационные проблемы экологической психиатрии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.06 / Рудницкий Владислав Александрович. – Томск, 2011. – 46 с.
285. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева. – Л.: Медицина, 1980. – 376 с.
286. Руководство по гематологии: В 3 т. / под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
287. Руководство для врачей: В 4 т. / под общ. ред. Н.Р. Палева. – М.: Медицина, 1989. – 640 с.
288. Рыскулова, С.Т. Радиационная биохимия плазматических мембран / С.Т. Рыскулова. – М.: Энергоатомиздат, 1986. – 127 с.
289. Рябухин, Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход (аналитический обзор) / Ю.С. Рябухин // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 5–45.
290. Севанькаев, А.В. Возможности применения методов биологической дозиметрии для ретроспективной оценки доз в связи с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС / А.В. Севанькаев, В.В. Моисеенко, А.Ф. Цыб // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1994. – Т. 34. – Вып. 6. – С. 782–792.
291. Севанькаев, А.В. Некоторые итоги цитогенетических исследований в связи с оценкой последствий Чернобыльской аварии / А.В. Севанькаев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 5. – С. 589–595.
292. Сединина, Н.С. Динамика психических нарушений у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: клинические, иммунологические, социальные и реабилитационные аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / Сединина Наталья Степановна. – М., 2009. – 37 с.

293. Селезнев, С.А. Клинические аспекты микроциркуляции / С.А. Селезнев, Г.И. Назаренко, В.С. Зайцев. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.
294. Семенова, Ю.В. Факторы риска и механизмы их реализации в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у персонала предприятий атомной индустрии: автореф. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Семенова Юлия Владимировна. – Томск, 2006. – 28 с.
295. Семке, В.Я. Непсихотические психические расстройства в сочетании с соматическими заболеваниями у ликвидаторов аварии на ЧАЭС / В.Я. Семке, Н.П. Гарганеева, В.А. Рудницкий // Рос. психиатр. журн. – 2010. – № 6. – С. 34–40.
296. Серов, В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина. 1981. – 312 с.
297. Синдром Х / Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов, Н.Н. Виноградова, И.А. Макарова // Клин. медицина. – 1997. – № 3. – С. 4–7.
298. Синдром Х: клинико-функционально-морфологическое исследование / Р.С. Карпов, Е.Н. Павлюкова, С.В. Таранов, В.И. Чернов // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 8. – С. 19–26.
299. Системный ответ антиоксидантных ферментов на окислительный стресс, вызванный облучением в малых дозах / Л.С. Вартамян, С.М. Гуревич, А.И. Козаченко и др. // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2000. – Т. 40, № 3. – С. 285–291.
300. Скок, В.И. Нервно-мышечная физиология / В.И. Скок, М.Ф. Шуба. – Киев: Вища школа, 1986. – 224 с.
301. Слюсарева, О.А. Доза-эффекты однократного γ -облучения и состояние гомеостаза слизистой оболочки тощей кишки в динамике пролонгированности сроков наблюдения / О.А. Слюсарева, З.А. Воронцова // Вест. новых мед. технологий. – 2010. – Т. XXVII, №2. – С. 39–41.

302. Смольянный, А.В. Принципы составления клинического и патологоанатомического диагноза / А.В. Смольянный, Г.Г. Автандилов, Е.В. Уранова. – М.: ЦОЛИУВ, 1987. – 68 с.
303. Соколова, А.В. Диагностика и лечение вегетативно-сенсорной полинейропатии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Соколова Александра Владиславовна. – Пермь, 2000. – 37 с.
304. Состояние иммунной системы у людей, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / П.Н. Любченко, Г.М. Юрина, Е.Б. Креславская, Е.Б. Дубинина // Иммунология. – 1990. – № 6. – С. 60–62.
305. Состояние клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 10–12 лет после выхода из зоны повышенной радиационной опасности / А.А. Тимошевский, А.Н. Гребенюк, Н.М. Калинина и др. // Мед. радиология и радиац. безопасность – 2001. – Т. 46, № 4. – С. 23–27.
306. Состояние психической дезадаптации в экстремальных условиях (по материалам аварии на ЧАЭС) / Ю.А. Александровский, Г.М. Румянцева, Б.П. Щукин и др. // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89, № 5. – С. 111–116.
307. Состояние физиологических защитных систем крови человека в отдаленные периоды после воздействия ионизирующей радиации, связанной с аварией на Чернобыльской АЭС / В.П. Мищенко, Н.Н. Грицай, А.А. Литвин и др. // Гематология и трансфузиология. – 1993. – Т. 38, № 3. – С. 30–32.
308. Спитковский, Д.М. Концепция действия малых доз ионизирующих излучений на клетки и ее возможные приложения к трактовке медико-биологических последствий / Д.М. Спитковский // Радиобиология. – 1992. – Т. 32, № 3. – С. 382–400.
309. Сравнительный анализ выраженности соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС старшей

- возрастной группы / Л.В. Евстратова, А.Л. Арьев, Л.С. Козина, Н.А. Овсянникова // XV Российский национальный конгресс «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – Спец. вып. – С. 220.
310. Сравнительная характеристика отделов пищеварительной системы при инкорпорации обедненного урана / З.А. Воронцова., В.В. Зюзина., Е.Е. Проскурякова., Г.М. Набродов // Вестн. нов. мед. технологий. – 2010. Т. XVII, № 2. – С. 50–52.
311. Стандартизация легочных функциональных тестов. Европейское общество угля и стали // Пульмонология. – 1993. – Прил. – С. 5–44.
312. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения. – М., 1998. № 125. – 56 с.
313. Стрелин, Г.С. Регенерационные процессы в развитии и ликвидации лучевого повреждения / Г.С. Стрелин. – М.: Медицина, 1978. – 208 с.
314. Струков, А.И. Сравнительная патология микроциркуляторного русла / А.И. Струков, А.А. Воробьева // Кардиология. – 1976. – Т. 16, № 11. – С. 8–16.
315. Струков, А.И. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней / А.И. Струков, А.Г. Бегларян. – М: Медгиз. 1963. – 323 с.
316. Структура заболеваемости и инвалидности среди рабочих –ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В.М. Валучина, С.Б. Норейко, И.Ф. Пефтиев и др. // Врач. дело. – 1993. – № 2–3. – С. 39–41.
317. Структура и функциональная организация дыхательного центра / М.В. Сергиевский, Р.Ш. Габдрахманов, А.М. Огородов и др. – Новосибирск: Изд-во НГУ, 1993. – 192 с.
318. Сумина, М.В. Клинико-эпидемиологическое исследование заболеваний неврологического профиля у работников предприятия атомной промышленности / М.В. Сумина, Т.В. Азизова // Науч.-информ. мед. бюл. – 1992. – № 4. – С. 22–23.

319. Сушкевич, Г.Н. Патологические подходы к анализу медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Г.Н. Сушкевич, А.Ф. Цыб, Л.И. Ляско // Мед. радиология. – 1992. – Т. 37, № 9–10. – С. 51–58.
320. Сцинтиграфические методы исследования гемодинамики малого круга кровообращения у детей с врожденными пороками сердца / Н.Г. Кривоногов, С.Н. Иванов, Т.П. Кондратьева и др. // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2001. – Т. 46, № 4. – С. 46–50.
321. Тапбергенов, С.О. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов в оценке функциональной активности иммунитета / С.О. Тапбергенов, Т.С. Тапбергенов // Биомед. химия. – 2005. – Т. 51, вып. 2. – С. 199–205.
322. Тарлова, Р.М. Материалы к характеристике гематологических показателей здорового человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 765 / Тарлова Раиса Моисеевна. – Томск, 1968. – 24 с.
323. Таранов, С.В. Морфофункциональная характеристика изменений микроциркуляторного русла у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным биопсии эндомиокарда и кожи / С.В. Таранов, С.С. Карташова // Сб. метод. материалов. – Томск, 1999. – С. 48–51.
324. Татарский, А.Р. Результаты комплексного программного лечения ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих заболеваниями органов дыхания / А.Р. Татарский, А.В. Марачева // Тер. арх. – 1996. – № 3. – С. 30–33.
325. Телкова, И.Л. Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции спустя 25 лет. Клинико-аналитический обзор / И.Л. Телкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 62–69.
326. Телкова, И.Л. Особенности патологии сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС по данным

- кардиологического стационара / И.Л. Телкова, М.А. Внушинская, Л.В. Капилевич // Бюл. сиб. медицины. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 180–186.
327. Тетенев, Ф.Ф. Биомеханика дыхания / Ф.Ф. Тетенев. – Томск, 1981. – 145 с.
328. Тетенев, Ф.Ф. Как научиться профессиональному комментарию клинической картины / Ф.Ф. Тетенев. – Томск, 2005. – 176 с.
329. Тетенев, Ф.Ф. Биомеханика дыхания при кардиогенном застое в легких / Ф.Ф. Тетенев, Т.Н. Бодрова, В.М. Макаров. – Томск, 1993. – 151 с.
330. Тимошевский, А.А. Состояние иммунитета у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / А.А. Тимошевский, А.Н. Гребенюк, Н.М. Калинина // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 178–184.
331. Титиевский, С.В. Непсихотические психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (лонгитудинальное исследование) / С.В. Титиевский // Журн. психиатрии и мед. психологии. – 1999. – № 1 (5). – С. 57–63.
332. Титов, В.Н. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты / В.Н. Титов, Д.М. Лисицин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 3–12.
333. Ткачишин, В.С. Эффективность немедикаментозного лечения хронического бронхита у лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС / В.С. Ткачишин // Тер. арх. – 1999. – № 3. – С. 24–28.
334. Торосян, Е.А. «Черная дыра» медицины – полиморбидность / Е.А. Торосян, А.Ц. Торосян, В.В. Семерджян // Вестн. нов. мед. технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 202–204.
335. Торубаров, Ф.С. Психологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: обзор / Ф.С. Торубаров, О.В. Чинкина // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 11. – С. 24–28.

336. Третьякова, Е.Б. Клинико-электронейромиографическая характеристика периферической нервной системы операторов атомной электростанции в зависимости от длительности трудового стажа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13 / Третьякова Елена Борисовна. – Курск, 2004. – 29 с.
337. Трошина, О.В. Особенности патологии периферического нейромоторного аппарата в отдаленном периоде у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / О.В. Трошина // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2004. – № 1. – С. 18–20.
338. Туков, А.Р. Сопоставление показателей периферической крови и дозы внешнего облучения у мужчин – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / А.Р. Туков, И.Л. Шафранский, Н.А. Клеева // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2002. – Т. 47, № 6. – С. 27–32.
339. Ультразвуковая характеристика общих сонных артерий у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / П.Н. Любченко, Р.В. Горенков, М.В. Агальцова, Е.Б. Широкова // Тер. арх. – 2002. – № 4. – С. 59–62.
340. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1987–1987 гг. и верификация дозиметрических данных / Л.А. Ильин, В.П. Крючков, Д.П. Осанов, Д.А. Павлов // Радиационная биология. Радиозэкология. – 1995. – Т. 35, № 6. – С. 803–827.
341. Ушаков, И.Б. Отдаленные последствия при условно малых дозах облучения / И.Б. Ушаков, Б.И. Давыдов, С.К. Солдатов // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 1. – С. 21–25.
342. Ушаков, И.Б. Радиационная трофология сосудистых барьеров / И.Б. Ушаков, Н.И. Арлащенко. – СПб.: Наука, 1996. – 200 с.
343. Уэст, Дж. Физиология дыхания: основы / под ред. А.М. Генина. – М.: Мир, 1988. – 199 с.
344. Физиологические функции сосудистого эндотелия / Ф.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С.611–617.

345. Фолков, Б. Кровообращение: пер. англ. / Б. Фолков, Э. Нил. – М.: Медицина, 1976. – 463 с.
346. Формирование доз внутреннего облучения для персонала Чернобыльской АЭС и командированных в 1986–1987 гг. / В.И. Попов, О.А. Кочетков, А.А. Молоканов и др. // Мед. радиология. – 1991. – № 2. – С. 33–41.
347. Фрейдлин, И.С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов / И.С. Фрейдлин, Ю.А. Шейкин // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 499–514.
348. Фриденштейн, А.Я. Клеточные основы кроветворного микроокружения / А.Я. Фриденштейн, Е.А. Лурия. – М.: Медицина, 1980. – 213 с.
349. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / под ред. Ю.Н. Беленкова, С.К. Терновского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 976 с.
350. Функциональное состояние дыхательной системы ликвидаторов чернобыльской аварии: результаты 7-летнего наблюдения / С.Ю. Чикина, Т.Л. Пашкова, И.Д. Копылев и др. // Пульмонология. – 2002. – № 4. – С. 66–71.
351. Хаитов, Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 380 с.
352. Холин, А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы / А.В. Холин. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 191 с.
353. Холодов Н. Б.Кривенко Э.В., Зубовский Г.А. и др. // Чернобыльский след. Медико-психологические последствия радиационного воздействия. – М., 1992. – Ч. 1. – С. 72–75.
354. Холодова, Н.Б. Полиморбидность как синдром преждевременного старения в отдаленные сроки после облучения малыми дозами / Н.Б. Холодова, Г.А. Зубовский // Клин. геронтология. – 2002. – Т. 8, № 8. – С. 83.

355. Хомазюк, И.Н. Состояние здоровья лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / И.Н. Хомазюк // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 11. – С. 29–31.
356. Хрисанфов, С.А. Анализ состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС по результатам работы Российского межведомственного экспертного совета в 1999 г. / С.А. Хрисанфов // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 645–649.
357. Худина, У.А. Исследование заболеваемости патологии органов дыхания у участников ликвидации аварии на ЧАЭС / У.А. Худина, С.С. Якушин // Актуальные проблемы профессиональной и экологической патологии. – Курск, 1994. – С. 345–347.
358. Циммерман, Я.С. Хронические гастродуоденальные эрозии: клинико-патогенетическая характеристика, классификация, лечение / Я.С. Циммерман, В.Е. Ведерников // Клин. медицина. – 2001. – № 6. – С. 30–35.
359. Цыб, А.Ф. Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов, А.И. Горский. – М., 1996. – С. 14–29.
360. Цыб, А.Ф. Результаты медицинских и дозиметрических исследований населения и ликвидаторов, подвергшихся воздействию радиации вследствие чернобыльской катастрофы / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов // Вестн. РАМН. – 1993. – № 6. – С. 58–64.
361. Цыб, А.Ф. К полувековому юбилею журнала. Радиологические последствия Чернобыля / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 18–27.
362. Чазов, Е.И. Основные принципы диагностики. Методология диагноза в современной клинике / Е.И. Чазов // Тер. арх. – 1981. – № 5. – С. 3–9.
363. Черникова Е.С., Кантемирова Р.К., Заболотных И.И. Возрастные особенности патологии у ликвидаторов последствий аварии на

- Чернобыльской АЭС. / Е.С. Черникова, Р.К. Кантемирова, И.И. Заболотных // II Российский национальный конгресс «Человек и его здоровье» (ортопедия травматология – протезирование – реабилитация): Материалы конгр. СПб, 2006. – С. 178–179.
364. Чучалин, А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты / А.Г. Чучалин // Рос. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 21. – С. 1173–1183.
365. Чучалин, А.Г. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / А.Г. Чучалин, А.Л. Черняев, К. Вуазен. – М.: Грантъ, 1998. – 272 с.
366. Чучалин, А.Г. Патология органов дыхания у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / А.Г. Чучалин // Тер. арх. – 1996. – Т. 68, № 3. – С. 5–7.
367. Шибкова, Д.З. Состояние системы гемопозеза экспериментальных животных при хроническом радиационном воздействии в диапазоне малых и промежуточных доз: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.01 / Шибкова Дарья Зайтдиновна. – М., 2001. – 41 с.
368. Шилкина, Н.П. Ревматические заболевания и атеросклероз: роль реологических и микроциркуляторных нарушений / Н.П. Шилкина // Ангиология и сосуд. хирургия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 23–29.
369. Шилкина, Н.П. Системные васкулиты: этапы диагностики / Н.П. Шилкина, И.В. Дряженкова // Тер. арх. – 2013. – Т. 85, № 4. – С.39–42.
370. Шиллер, Н.П. Клиническая эхокардиография / Е.П. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
371. Шишкина, Л.Н. Новые подходы к оценке биологических последствий воздействия радиации в малых дозах / Л.Н. Шишкина, Е.В. Кушнирев, М.А. Смотряева // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2004. – Т. 44, № 3. – С. 289–295.

372. Шмагель, К.В. Молекулярные механизмы иммунокомплексной патологии / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев // Биохимия. – 2009. – Т. 74. Вып. 5. – С. 581–592.
373. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.И. Шмелев. – М., 2003. – 112 с.
374. Шмидт, Р. Основы сенсорной физиологии: пер. с англ. / Р. Шмидт. – М.: Мир, 1984. – 288 с.
375. Штерн, Л.С. Непосредственная питательная среда органов и тканей. Физиологические механизмы, определяющие ее состав и свойства / Л.С. Штерн. – М.: Изд-во АН СССР, 1960. – 551 с.
376. Шубик, В.М. Ионизирующее излучение и иммунитет / В.М. Шубик. – М.: Атомиздат, 1997. – 149 с.
377. Эйбус, Л.Х. Некоторые биофизические механизмы в клеточной радиобиологии (очерки) / Л.Х. Эйбус // Мед. радиобиология и радиац. медицина. – 2008. – Т. 53, № 3. – С. 67–77.
378. Эйбус, Л.Х. О механизме инициации эффектов малых доз / Л.Х. Эйбус // Радиационная биология. Радиозэкология. – 1994. – Т. 34, № 6. – С. 748–758.
379. Экопатология нервной системы вследствие малых доз радиационного излучения / Ю.Л. Курако, Н.Ф. Герцев, А.И. Жаров и др. // Вісник морської медицини. – 2000. – № 3. – С. 1–4.
380. Эпидемиологический анализ данных о проживающих в России участниках ликвидации последствий Чернобыльской аварии / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов, С.А. Айрапетов и др. // Мед. радиология. – 1992. – № 9–10. – С. 44–47.
381. Эффективность терапии N-ацетилцистеином в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС, больных хроническим бронхитом / С.П. Аммосова, А.Г. Чучалин, А.Л. Черняев и др. // Пульмонология. – 1998. – № 1. – С. 14–17.
382. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье / С.А. Назаренко, Н.А. Попова, Л.П. Назаренко, В.П. Пузырев. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2004. – 272 с.

383. Якубовский, С.М. Влияние общего γ -облучения на активность 5'-нуклеотидазы в плазме крови крыс / С.М. Якубовский // Радиобиология. – 1993. – Т. 33, № 3. – С. 398–400.
384. Якубовский, С.М. Постлучевые изменения кинетических параметров ферментов пуринового катаболизма в сыворотке крови крыс после сочетанного воздействия внешнего и внутреннего облучения, обусловленного ^{137}CS / С.М. Якубовский // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 3. – С. 259–264.
385. Якушин, С.С. Эпидемиология ХНЗЛ у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / С.С. Якушин, В.И. Свирина // Пульмонология. – 1998. – № 1. – С. 50–53.
386. Ярилин, А.А. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующих излучений в ключевые иммунные процессы / А.А. Ярилин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 181–189.
387. Ярмоненко, С.П. Клиническая радиобиология / С.П. Ярмоненко, А.Г. Конопянкин, А.Л. Вайсон. – М.: 1992. – 316 с.
388. Ярмоненко, С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты (аналитический обзор) / С.П. Ярмоненко // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2000. – Т. 45, № 2. – С. 5–34.
389. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайсон. – М.: Высшая школа, 2004. – 549 с.
390. Ярыгин, Н.Е. Патоморфология сосудистой системы при острой лучевой болезни / Н.Е. Ярыгин, Г.М. Николаев // Арх. патологии. – 1961. – Т. 23, № 8. – С. 24–28.
391. Ярыгин, Н.Е. Патологические и адаптивные изменения в системе микроциркуляции / Н.Е. Ярыгин, Г.М. Николаев // Арх. патологии. – 1986. – Т. 48, № 3. – С. 38–45.
392. Ястребов, А.П. Регуляция гемопоеза при воздействии на организм экстремальных факторов / А.П. Ястребов, Б.Г. Юшков, В.Н. Большакова. – Свердловск: УрО АН СССР, 1988. – 152 с.

393. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы: руководство для врачей / Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2003. – 512 с.
394. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings / A.R. Pries, H. Habazettl, G. Ambrosio et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 80. – P. 165–174.
395. Akker, M. van den. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases / van den M. Akker, F. Buntinx, J.F. Metsemakers et al. // *J. Clin. Epidemiol.* – 1998 – Vol. 51, N 5. – P. 367–375.
396. Akiyama, M. Late effects of radiation on the human immune system: an overview of immune response among the atomic-bomb survivors / M. Akiyama // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1995. – Vol. 68, N 5. – P. 497–508.
397. Analysis of the mortality Experience among U.S. Nuclear Power Industry Workers after Chronic Low-Dose Exposure to Ionizing Radiation / G.R. Howe, I.E. Zablotska, J.J. Fix et al. // *Radiation Research.* – 2004. – Vol. 162. – P. 517–526.
398. Anderson, R.E. Ionizing radiation and the immune response / R.E. Anderson, N.L. Warner // *Anvan. Immunol.* – 1976. – Vol. 24. – P. 215–335.
399. Archambeau, J.O. Correlation of the dermal microvasculature morphology with the epidermal and endothelial population changes produced by single X-ray fractions of 1649, 2231 and 2619 rad in swine / J.O. Archambeau, A. Ines, L.F. Fajardo // *Int. J. Rad. One. ffiol. Phys.* – 1985. – Vol. 11. – P. 1639–1641.
400. Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: comparison of Doppler echocardiography and M-mode echocardiography / A.C. Pearson, A.J. Labovitz, D. Mrosek et al. // *Am. Heart J.* – 1987. – Vol. 13. – P. 1417–1425.
401. Barr, P.J. Apoptosis and its role in human disease / P.J. Barr, L.D. Tomey // *Biotechnology.* – 1994. – Vol. 12. – P. 487–493.

402. Biochemical properties of 5'-nucleotidase from mouse skeletal muscle / A. Martinez, C. Flores, F.J. Campoy et al. // *Biochemica and Biophysica Acta*. – 1998. – Vol. 1386. – P. 16–28.
403. Blaser, M.J. Hypothesis of the pathogenesis and natural history of *Helicobacter Pylori*-induced inflammation / M.J. Blaser // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 102, N 4. – P. 720–727.
404. Bonner, W.M. Low-dose radiation: thresholds, bystander effects, and adaptive responses / W.M. Bonner // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2003. – Vol. 100, N 9. – P. 4973–4975.
405. Burlakova, E.B. Low intensity radiation: radiobiological aspect / E.B. Burlakova // *Radiation Protection Dosimetry*. – 1995. – Vol. 62, N 2. – P. 13–17.
406. Cannon, R.O. Pathophysiological dilemma of syndrome X / R.O. Cannon, P.R. Camici, S.E. Epstein // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 883–892.
407. Casarett, G.W. Radiation histopathology / G.W. Casarett. – Boca Raton: CRC Press, 1980. – Vol. 1. – 160 p.
408. Casarett, G.W. Radiation histopathology / G.W. Casarett. – Boca Raton: CRC Press, 1980. – Vol. 2. – 176 p.
409. Chalmers A.H. Lymphocytic 5-ectonucleotidase, an indicator of oxidative stress in human / A.H. Chalmers, J.S. Blake-Mortimer, A.N. Winefield // *Redox Report*. – 2000. – Vol. 5. – P. 89–91.
410. Chromosomal aberrations induced in human lymphocytes induced *in vitro* by very low doses of X-rays / D.C. Lloyd, A.A. Edwards, A. Leonard et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1992. – Vol. 61, N 3. – P. 335–343.
411. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in Syndrome X / R. Bugiardini, A. Borghi, L. Biagetti et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 63. – P. 286–290.
412. Cooke, J.P. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease / J.P. Cooke, V.J. Dzau // *Ann. Rev. Med.* – 1997. – Vol. 48. – P. 489–509.

413. Coronar flow reserve, esophageal motility and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries / R.O. Cannon, E.L. Cattau, P.M. Yarshe et al. // *Am. J. Med.* – 1990. – Vol. 88. – P. 217.
414. Curry, J.L. Hemopoietic spleen colony studies. I. Growth and differentiation / J.L. Curry, J.J. Trentin // *Developmental Biol.* – 1967. – Vol. 15, N 5. – P. 395–413.
415. Curry, J.L. Hemopoietic spleen colony studies. II. Erythropoiesis / J.J. Curry, J.J. Trentin, N.S. Wolf // *J. Exptl. Med.* – 1967. – Vol. 125, N 4. – P. 203–219.
416. Differential protective action of cytokines on radiation-induced apoptosis of peripheral lymphocyte subpopulations / H. Seki, K. Iwai, H. Kanegane et al. // *Cell. Immunol.* – 1995. – Vol. 163. – P. 30–36.
417. Dimitrievich, G.S. Radiosensitivity of vascular tissue: I-Differential radiosensitivity of capillaries: A quantitative *in vivo* study / G.S. Dimitrievich, K. Fischer-Dzoga, M.L. Griem // *Radiat. Res.* – 1984. – Vol. 99. – P. 511–535.
418. Dissociation of cytokine signals for proliferation and apoptosis / J. Shi, R. Wang, A. Sharma et al. // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159, N 11. – P. 5318–5328.
419. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? / A. Gonzalez, H.M. Kremers, C.S. Crowson et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 64–69.
420. Dong, Y. Study on injury of blood vessel induced by ionizing radiation / Y. Dong, L. Wei // *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment.* – 2007. – Vol. 8. – P. 5.
421. Echocardiographic detection of pressure-overload left ventricular hypertrophy: Effect of criteria and patient population / R.B. Devereux, P.N. Casale, I.W. Hammond et al. // *J. Clin. Hypertens.* – 1987. – Vol. – P. 66–78.
422. Emeirgil, C. Effects of irradiation of chest on pulmonary function in man / C. Emeirgil, H.O. Heineman // *J. Appl. Physiol.* – 1961. – Vol. 16. – P. 331–338.

423. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck, et al. // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 3527–3561.
424. Epstein, S.E. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epical coronary arteries / S.E. Epstein, R.O. Cannon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1986. – Vol. 8. – P. 459–461.
425. Fatkin, D. Molecular Mechanisms of Inherited Cardiomyopathies / D. Fatkin, R.M. Graham // *Physiological Reviews* – 2002. – Vol. 82, – №. 4. – P. 945–980.
426. Fas ligand mediates activation-induced cell death in human T lymphocytes / M.R. Alderson, T.W. Tough, S.T. Davis et al. // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181. – P. 71–77.
427. Finkel, T. Oxygen radicals and signaling / T. Finkel // *Current Opinion in Cell Biology*. – 1998. – Vol. 10. – P. 248–253.
428. Fliedner, T. The development of radiation late effects to the bone marrow after single and chronic exposure / T. Fliedner, W. Nothdurft, W. Calvo // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1986. – Vol. 49. – P. 35–46.
429. Fouchard, J. Insuffisance cardiaque a fonction ventriculare gauche systolique normale / J. Fouchard, K. Toniia, L. Cabanes // *Sem. Hop.* – 1991. – Vol. 67. – P. 40–43.
430. Folstein, M.F. Mini-Mental State. A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folsten P.R. McHugh // *Journal of Psychiatry Research*. – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.
431. Frequencies of chromosomal aberrations induced in human blood lymphocytes by low doses of X-rays / D.C. Lloyd, A.A. Edwards, A. Leonard et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1988. – Vol. 53, N 1. – P. 49–55.
432. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial / D.L. Demeo, C.P. Hersh, E.A. Hoffman et al. // *Am. J. Respir. Crit. Med.* – 2007. – Vol. 176. – № 1. – P. 42–48.

433. Harrison, D.G. Endothelial function and stress / D.S. Harrison // *Clin. Cardiol.* 1997. – Vol. 20. – Suppl. II: II-11–II-17.
434. Hayes, D.P. Non-problematic risks from low-dose radiation-induced DNA damage clusters / D.P. Hayes // *Dose Response.* – 2008. – Vol. 6, N 1. – P. 30–52.
435. Hendry, J.H. The cellular basis of long-term marrow injury after irradiation / J.H. Hendry // *Radiother. Oncol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 331–338.
436. Hirst, D.G. Proliferation studies of the endothelial and smooth muscle cells of the mouse mesentery after irradiation / D.G. Hirst, J. Denakamp, B.P. Hobson // *Cell Tissue Kinet.* – 1980. – Vol. 13. – P. 91–104.
437. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. *Annals of the ICRP* / ed. J. Valentin. – Amsterdam; New York: Elsevier, 2006. – 147 p.
438. Internal doses of Chernobyl accident witnesses including doses from nuclear fuel particles / V.A. Kutkov, Y.B. Muravjev, Z.S. Arefeva, et al. // *Umweltradioaktivitat. Radioökologie. Strohlenwirkungen.* Köln: Verlag TÜV Rheinland. 1993. P. 816–820.
439. Ivanov, V.K. A radiation and epidemiological analysis of the aftereffects of the Chernobyl accident as based on the data of the Russian State Medical Dozimetric Registry / V.K. Ivanov, A.F. Tsyb // *Consequences of the Chernobyl Catastrophe Human Health* / ed. E.B. Burlakova. – 1996. – P. 10–23.
440. Kannel, W.B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy/ W.B. Kannel // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 75. – P. 4–11.
441. Kemp, H.J. The Anginal Syndrome with normal coronary arteriography / H.J. Kemp, W.C. Elliot, R. Gortin // *Tras. Ass. Am. Physicians.* – 1967. – Vol. 80. – P. 59–70.
442. Kerr, J.F.R. Apoptosis: A basic biological phenomen with wide ranging implication in tissue kinetics / J.F.R. Kerr, A.N. Wyllie, A.R. Curil // *Brit. J. Cancer.* – 1972. – Vol. 26. – P. 239–257.

443. Kirsben, A.S. Molecular, cellular and genetic basis of radiosensitivity at low doses: a case of inducible repair / A.S. Kirsben // *Rad. Res.* – 1994. – Vol. 138. suppl. – P. 1–4.
444. Kogel A.J. van der. Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses // *Brit. J. Cancer.* – 1986. – Vol. 53, suppl. 7. – P. 207–217.
445. Law, M.F. Radiation-induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues / M.F. Law // *Advanc. Rad. Biol.* – 1981. – Vol. 9. – P. 37–73.
446. Lesko, M. Comparative studies on enzyme marker of liver plasma membrane / M. Lesko, E.V. Marinetti // *Biochimica. Biophysica Acta.* – 1972. – Vol. 266. – P. 511–523.
447. Lichtman, M.A. The ultrastructure of the hematopoietic environment of the marrow: a review / M.A. Lichtman // *Exp. Hematol.* – 1981. – Vol. 9. – P. 391–410.
448. Mettler, F.A. Upton A.S. Medical effects of ionizing radiation / F.A. Mettler, A.S. Upton. – Philadelphia, 1995. – 430 p.
449. Michalowsky, A. Effects of radiation on normal tissues: hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity / A. Michalowsky // *Radiat Environ Biophys.* – 1981. – Vol. 19, N 3. – P. 157–172.
450. Michalowsky, A. The pathogenesis of the late side-effects of radiotherapy / A. Michalowsky // *Clin. Radiol.* – 1989. – Vol. 37. – P. 203–207.
451. *Microcirculation* / eds. J. Grayson, W. Zingg. – Vol. 2: Transport Mechanism in Disease State. – New-York; London, 1976. – 316 p.
452. *Microcirculation* / eds. J. Grayson, W. Zingg. Vol. 1: Blood-Vessel Interactions Systems in Special Tissues. – New-York; London, 1976. – 420 p.
453. Mortality from cardiovascular diseases among male workers at the radiochemical plant of the «Mayak» Complex / M.G. Bolotnikova, N.A. Koshurnikova, N.S. Komleva et al. // *The Science of the Total Environment.* – 1994. – Vol. 142. – P. 29–31.

454. Nagornaya A.M., Ponomorenko V.M. // One Decade after Chernobyl Int. Conference. – Austria, Vienna, 1996. – P. 356–359.
455. Penhaligon, M. Radiation response of endothelial cells *in vitro* / M. Penhaligon, M. Laverick // Brit. J. Radiol. – 1985. – Vol. 58. – P. 913–914.
456. Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes / L.D. Tomei., J.K. Kiecolt-Glaser, S. Kennedy, R. Glaser // Psychiatry Res. – 1990. – Vol. 33, N 1. – P. 59–71.
457. Pulmonary immune response of dogs after exposure to $^{239}\text{PuO}_2$ / J.B. Garvin, D.E. Bice, R.A. Guilmette et al. // Int. J. Radiol. Biol. – 1989. – Vol. 55, N 2. – P. 285–296.
458. Radiation pathology / eds. L.F. Fajardo, M. Berthrong, R.E. Anderson. – Oxford University press, 2001. – P. 165–180.
459. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship / M. Tubiana, A. Aurengo, D. Averbeck, R. Masse // Radiat. Environ. Biophys. – 2006. – Vol. 44. – P. 245–251.
460. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. / R.M. Lang, M. Bierig., R.B. Devereux et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. V. 18. – P. 1440–1463.
461. Reinhold, H.S. Cell viability in the vessel wall / H.S. Reinhold // Curr. Top. Radiat. Res. – 1974. – Vol. 10. – P. 9.
462. Rubin, P. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy / P. Rubin, G.W. Casarett // Cancer. – 1968. – Vol. 22, N 4. – P. 767–778.
463. Schmidt, E. Enzyme release / E. Schmidt, F.M. Schmidt // J. Clin. Chem.Clin. Biochem. – 1987. – Vol. 25, N 9. – P. 525–540.

464. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation / V. Haskova., J. Kaslik., I. Riha et al. // *Z. Immunitatsforsh.* – 1978. – Bd. 154, N 4. – S. 399–406.
465. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 / D.L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka et al. // *Radiat Res.* – 2007. – Vol. 168, N 1. – P. 1–64.
466. Souchkevitch G.N. Classification and terminology of radiation in juries / G.N. Souchkevitch // *Int. J. Rad. Med.* – 1999. – Vol. 1, N 1. – P. 14–20.
467. Streffer, C. Carcinogenesis after ionizing irradiation / C. Streffer // *Int. J. Rad. Med.* – 1999. – № 3–4. – P. 4–6.
468. Streinlein, J.W. Skin-associated lymphoid tissue (SALT): original and functions // *J. Invest. Dermatol.* 1983. – Vol. 80. – P. 12–16.
469. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997 / D.L. Preston, Y. Shimizu, D.A. Pierce et al. // *Radiation Research.* – 2003. – 160 p.
470. Saint-Georges, L. Low dose ionizing radiation exposure: Understanding the risk for cellular transformation / L. de Saint-Georges // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2004. – Vol. 18(2). – P. 96–100.
471. Tavassoli, M. Studies on hemopoietic microenvironments / M. Tavassoli // *Exp. Hematol.* – 1975. – № 3. – P. 213–226.
472. The influence of radiation on blood vessels and circulation / ed. H.S. Reinhold // *Curr. Top. Rad. Res. Quart.* – 1974. – Vol. 10, N 1–2. – P. 185.
473. Trentin, J.J. Hemopoietic inductive microenvironment // *Stem cells of renewing cell populations* / J.J. Trentin. – N.Y., 1976. – P. 155–164.
474. Teichholtz, L.E. Problems in echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. / L.E. Teichholtz, T. Kreulen, M.V. Herman // *Am. J. Cardiol.* – 1976. – Vol. 37. – P. 7–11.
475. Ts'ao, C. Radiation injury in rat lung. I. Prostacyclin (PGI₂) production, arterial perfusion and ultrastructure / C. Ts'ao, W.F. Ward, C.D. Port // *Radiat. Res.* – 1983. – Vol. 96. – P. 284–293.

476. Vascular irradiation damage: Its cellular basis and likely consequences / W. Hopewell, D. Campling¹, W. Calvo et al. // Br. J. Cancer. – 1986. – Vol. 53, Suppl. VII. – P. 181–191.
477. Weitzenblum, E. Chronic cor pulmonale / E. Weitzenblum // Heart – 2003. – Vol. 89. – P. 225–308.
478. West, J.B. Pulmonary Pathophysiology / J.B. West. – London, Los Angeles, Sydney, 1982. – 389 p.
479. Wheldon, T.E. The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organization / T.E. Wheldon, A.S. Michalowski, J. Kirk // Brit. J. Radiol. – 1982. – Vol. 55. – P. 759–766.
480. Zimmermann, H. 5'-Nucleotidase: molecular structure and functional aspects / H. Zimmermann // Biochem. J. – 1992. – Vol. 2. – P. 345–365.