

На правах рукописи

Дударева Юлия Алексеевна

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИОННОГО ФАКТОРА  
НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПОТОМКОВ, ПРАРОДИТЕЛИ  
КОТОРЫХ НАХОДИЛИСЬ В ЗОНЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ  
СЕМИПАЛАТИНСКОГО ПОЛИГОНА 29 АВГУСТА 1949 ГОДА

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Томск

2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор Гурьева Валентина Андреевна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Куценко Ирина Георгиевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации **Иванян Александр Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного унитарного предприятия "Северский биофизический научный центр" Федерального медико-биологического агентства **Карпов Андрей Борисович**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» декабря 2016 г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Герасимов Александр Владимирович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Репродуктивное здоровье женщины – это неотъемлемая составляющая общего здоровья организма и в современных условиях является критерием эффективности социально-экономической политики государства [В.С. Баранов и соавт., 2007].

Доказано влияние на состояние здоровья различных внешних факторов: экономических, социальных и экологических [Ю.П. Лисицын, 2002; В.А. Медик и соавт., 2003; Н.К. Сухотина, 2002].

Оценка отдаленных последствий нарушения репродуктивного здоровья потомков вследствие воздействия неблагоприятных экологических факторов не теряет своей актуальности и в настоящее время, учитывая происходящие техногенные катастрофы, повышение радиационного фона в некоторых регионах [А.Н. Либерман, 2003; А.А. Симонов и соавт., 1994, Я.Н. Шойхет и соавт., 2002; Е.В. Douple и соавт., 2011].

В настоящее время имеются данные многочисленных исследований по оценке негативных изменений состояния здоровья населения и их потомков в когорте облученных лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии, пострадавших от аварийных ситуаций на предприятиях атомной промышленности, находившихся в зоне влияния Семипалатинского ядерного полигона [Е.И. Пастухова, 2012; Е.В. Douple и соавт., 2011, М.М. Ogawa и соавт., 2011, United Nations, 2013; Я.Н. Шойхет и соавт., 2007 ].

Мировому сообществу известно, что последствия подобных инцидентов, отражают отсроченные (стохастические) эффекты радиационного воздействия [Публикация 103 МКРЗ, 2009]

Изучение результатов воздействия связано с определенными трудностями выделения роли отдельных факторов (в том числе, радиационного) в ухудшении здоровья потомства, в связи с тем, что происходит суммация отрицательных эффектов, в результате – взаимное усиление негативных последствий [Л.С. Балева и соавт., 2003; В.В. Заболотских и соавт., 2012; А.В. Аклев и соавт., 2002].

Максимальная реализация отдаленных пострадиационных эффектов может наблюдаться в первых 2-3 поколениях [И.Ю. Нефедов и соавт., 1996]. Полная элиминация генетического груза, обусловленного радиационным воздействием в популяции, происходит к 7-10 поколению [И.Ю. Нефедов и соавт., 1996].

Установлено, что здоровье потомков во многом определяет существующая вероятность «программирования» не только соматических заболеваний, но и нарушений репродуктивного здоровья, и определяется это передачей наследственной информации от родителей и прародителей, влиянием факторов внешней среды на материнский организм и ее состоянием здоровья [С.А. Боринская и соавт., 2002; И.И. Евсюкова и соавт., 2011; Л.Г. Назаренко, 2012].

Иммунная система – одна из первых отвечает на воздействие радиации, при этом формируются нарушения на клеточном и субклеточном уровнях [Р.М. Тахауов и соавт., 2005]. Изучение иммунной системы у потомков может подтвердить не только факт радиационного воздействия и обосновать повреждающие механизмы у прародителей, но и установить отдаленные пострадиационные эффекты и риски нарушения репродуктивного здоровья – при изучении влияния на состояние здоровья потомков.

В настоящее время имеются данные об ухудшении состояния репродуктивного здоровья женщин первого поколения потомков [В.А. Гурьева, 1996]. Однако работ по исследованию отдаленных радиационных воздействий на репродуктивное здоровье второго поколения потомков в фертильном возрасте в доступной литературе не найдено.

Признанное воздействие на популяцию Алтайского края (закон Российской Федерации № 2 от 10 января 2002 г. «О социальных гарантиях гражданам, подвергшимся радиационному воздействию вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне») дает возможность рассматривать женщин второго поколения потомков, которые вступили в настоящее время в фертильный возраст, как популяцию для изучения отсроченного воздействия радиации на репродуктивное здоровье.

Отсутствие научно разработанных критериев связи опосредованного влияния радиационного фактора на состояние здоровья лиц, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, обусловило актуальность проведения настоящего исследования.

**Степень разработанности темы.** Тема оценки состояния репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков в отечественной и зарубежной науке разработана недостаточно. Имеющиеся данные по исследованию состояния здоровья лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского ядерного полигона, переживших атомную бомбардировку в Японии, пострадавших от сброса радиоактивных отходов в р. Теча, вследствие аварии на ПО «Маяк», аварии на ЧАЭС недостаточно полно дают представление о состоянии репродуктивного здоровья второго поколения потомков облученных лиц.

Изучением состояния здоровья, иммуногенетической структуры населения и их потомков, находившегося в зоне радиационного воздействия при испытании 29 августа 1949 года на Семипалатинском полигоне, занимались ведущие специалисты: Я.Н. Шойхет, В.А. Козлов, В.А. Гурьева, В.М. Лоборев, И.Б. Колядо, В.И. Киселев.

**Цель исследования.** Оценка отдаленных последствий влияния ионизирующего излучения на репродуктивное здоровье женщин второго поколения потомков через поколения прародителей, подвергшихся радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи.

**Задачи исследования:**

1. Оценить состояние репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского ядерного полигона, по характеру гинекологической патологии, течению и исходам беременности.

2. Изучить состояние соматической отягощенности репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона.

3. Определить профиль гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной гормональных осей, иммунный статус по данным анализа клеточного, гуморальных звеньев, провоспалительных цитокинов, а также оценить основные гемостазиологические параметры с изучением тромбофилических полиморфизмов у женщин второго поколения потомков.

4. Провести оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья поколений матерей и прапраматерей по результатам ретроспективного анализа данных медицинского обследования.

5. Определить основные факторы, характеризующие состояние репродуктивного потенциала трех поколений женщин, путем математического моделирования с определением индекса репродуктивного здоровья для каждого поколения.

6. Оценить состояние здоровья второго поколения потомков в зависимости от линии наследования: женской, мужской и обеих прародителей, находившихся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона.

7. Разработать персонифицированную прогностическую шкалу степени риска нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков с использованием математического моделирования, на основе которой создать программный продукт для использования в практической медицине.

8. Обосновать, внедрить и оценить реабилитационную программу по снижению осложненного течения беременности, улучшению перинатальных исходов у потомков во втором поколении в зависимости от степени риска нарушения репродуктивного здоровья.

**Научная новизна исследования.** Впервые доказано, что у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, снижение репродуктивного потенциала обусловлено высокой частотой воспалительных заболеваний половых органов (64,3%;  $p=0,0001$ ), преимущественно за счет хронического эндометрита, нарушением менструальной функции (27,7%;  $p=0,0002$ ), нарушением репродуктивной функции (27,7%;

$p=0,0007$ ), высокой частотой осложненного течения беременности, неблагоприятных исходов беременности, перинатальной патологии.

Впервые в исследовании доказана роль факторов, снижающих репродуктивное здоровье женщин во втором поколении потомков: дисфункции иммунной системы, характеризующейся нарушениями клеточного звена иммунитета, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, повышением продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6); патологии щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита (11,6%;  $p=0,039$ ) и гипотиреоза (15,2%;  $p=0,007$ ), увеличение частоты гомозиготной формы полиморфизма PAI-1 (41,8%) и концентрации Д-димеров, соматическая отягощенность поколения матерей – в 3,2 раза, превышающая контрольную группу ( $p=0,0001$ ).

Впервые доказано, что более выраженное снижение репродуктивного здоровья, проявляющееся высокой частотой осложненного течения беременности ( $F=13,705$ ), высокой частотой преждевременных родов ( $F=5,350$ ), нарушением репродуктивной функции ( $F=7,155$ ), нарушением менструальной функции ( $F=4,761$ ), наблюдалось у потомков, праматери которых, находились в зоне радиационного воздействия.

Впервые по результатам расчета индекса репродуктивного здоровья доказано снижение репродуктивного потенциала потомков, более выраженное во втором поколении (2,298), по сравнению с матерями (1,681) и праматерями (1,428).

Новизной исследования является разработка прогностической шкалы риска нарушения репродуктивного здоровья потомков во втором поколении с программой ЭВМ для сети лечебно-профилактических учреждений, занимающихся реабилитацией лиц, подвергшихся радиационному воздействию и их потомков. Реабилитация и прегравидарная подготовка способствуют снижению осложненного течения беременности и оптимизации перинатальных исходов потомков в третьем поколении, прерывая программу внутриутробного «программирования» патологии и снижая выраженность реализации

отдаленных пострadiационных эффектов, которые максимально проявляются в первых двух-трех поколениях.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Основные научные положения диссертации соответствуют шифру специальностей 14.01.01 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта специальности «Акушерство и гинекология».

**Теоретическая значимость работы.** На основании проведенного исследования доказано снижение репродуктивного потенциала и раскрыт характер нарушения репродуктивного здоровья потомков во втором поколении, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия.

Определены основные повреждающие факторы, снижающие репродуктивное здоровье потомков во втором поколении и изучена связь с состоянием здоровья поколений матерей и пра матерей.

Доказано, что повреждающее воздействие на репродуктивную систему выражено в большей степени при наследовании по женской линии, в случае, когда, пра матери находились в зоне радиационного воздействия, по сравнению с наследованием по мужской линии (праотцы).

В процессе исследования доказано, что снижение репродуктивного потенциала у женщин второго поколения потомков, прародители, которых находились в зоне радиационного воздействия, более выражено, чем у поколений матерей и пра матерей.

Полученные данные позволили разработать «Прогностическую шкалу риска нарушения репродуктивного здоровья» и обосновать мероприятия реабилитации по профилактике и коррекции воспалительной и гормонально-зависимой патологии репродуктивной системы для сохранения и восстановления репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия.

Результаты исследования используются в теоретической подготовке на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного



профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Практическая значимость работы.** В результате проведенного исследования определены критерии оценки состояния репродуктивного здоровья потомков.

Разработан алгоритм обследования состояния здоровья женщин второго поколения потомков.

Представлена значимость каждого фактора, в качестве критерия неблагоприятного воздействия на репродуктивное здоровье потомков.

Для формирования групп риска нарушения репродуктивного здоровья потомков во втором поколении, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия разработана и внедрена программа для ЭВМ «Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016610406).

В зависимости от степени риска определен объем и место проведения (санаторий «Барнаульский», Межрайонный центр реабилитации (подразделение городской больницы № 2) г. Рубцовска) лечебно-профилактических мероприятий по восстановлению репродуктивного потенциала потомков. Комплекс реабилитационных мер на этапе прегравидарной подготовки включает: санацию очагов хронической инфекции, коррекцию тиреоидного, иммунного и гемостазиологического статуса, лечение хронического эндометрита, с последующим восстановлением морфофункционального и рецепторного состояния эндометрия.

**Личный вклад автора в работу.** Автором лично осуществлен отбор женщин в группы на ретроспективном и проспективном этапах исследования, определена цель исследования, сформулированы задачи. Разработана тематическая карта для сбора данных, проведено обследование женщин, анализ полученных лабораторных данных. Автор самостоятельно систематизировала

полученную информацию, провела анализ архивной медицинской документации, статистическую обработку данных, установила критерии риска, провела расчет значимости факторов, на основании которых выведен индекс репродуктивного здоровья для каждого поколения, рассчитаны баллы для каждого фактора. Совместно с кандидатом физико-математических наук Дроновым С.В. проведено математическое моделирование обоснования связи состояния здоровья праматерей и праотцов и потомков во втором поколении. При сотрудничестве с кандидатом физико-математических наук Дударевым Р.В. разработана компьютерная программа для формирования групп риска нарушения репродуктивного здоровья. Автором лично разработана и внедрена программа реабилитационных мероприятий репродуктивного здоровья потомков в зависимости от степени риска, осуществлена подготовка всех публикаций по выполненной работе.

**Методология и методы исследования.** Научно-квалификационная работа утверждена на заседании Регионального Этического комитета в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 08.11.12 г.).

Для решения поставленных задач проведено обследование трех поколений женщин юго-западных районов Алтайского края (867 человек).

На первом этапе одномоментного (поперечного) исследования, проводившемся с 2011-2014 гг., осуществлено углубленное изучение состояния здоровья 165 женщин фертильного возраста. Основную группу составили 112 женщин, являющиеся вторым поколением потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона, из них – 67 обследованы вне беременности, 45 – во время беременности. В контрольную группу вошли 53 женщины, у которых родители, праотцы и сами женщины не находились в зоне радиационного воздействия, из них – 30 обследованы вне беременности, 23 – во время беременности.

Второй этап (2014-2015 гг.) включал поперечное ретроспективное («историческое») исследование состояния репродуктивного и соматического здоровья поколений матерей (первое поколение потомков) 247 женщин (1951-1977 гг. рождения), родители, которых находились в зоне радиационного воздействия. В контрольную группу 2 вошли 126 женщин, родители которых не находились в зоне воздействия Семипалатинского ядерного полигона.

Группу поколения прапраматерей составили 233 женщины (1933-1950 гг. рождения), находившиеся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона 29 августа 1949 года. Контрольную группу 3 составили 96 женщин, проживавших вне следа радиационного воздействия Семипалатинского ядерного полигона. Группы сформированы подобным образом для определения взаимосвязи состояния здоровья трех поколений женщин, а также возможных причин ухудшения репродуктивного потенциала потомков.

Поколение прапраматерей проживали в населенных пунктах Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию в максимальной эффективной дозе свыше 25 сЗв (Угловский район: с. Лаптев Лог, ЭД 63,3 сЗв – 95 женщин (40,8%); с. Беленькое, 121,6 сЗв – 18 женщин (7,7%); с. Топольное – ЭД 157,1 сЗв (27 женщин (11,6%)), с. Наумовка с ЭД 122,8 сЗв – 7 (3,0%)) и Рубцовский район: с. Веселоярск – 86 женщин (36,9%) с ЭД 44,3 сЗв), согласно закона РФ №162-р от 10 февраля 1994 г. (с изменениями от 8 февраля 2002 года) «О перечне населенных пунктов Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне»).

Медиана эффективной дозы, полученной женщинами поколения прапраматерей и родителями поколения матерей, находившихся в зоне воздействия Семипалатинского ядерного полигона, составила 121,6 сЗв [ $V_{0,25}$  63,3;  $V_{0,75}$  122,8].

Все три поколения женщин сравниваемых групп, постоянно проживали на изучаемой территории и сопоставимы, в том числе и по уровню жизни, доступности медицинской помощи.

С целью решения 1-ой и 2-ой задач использовалась информация, полученная путем экспедиционного выезда на изучаемую территорию.

Применялись методики опроса, анкетирования, клинического и параклинического обследования женщин, а также данные из медицинской документации: обменно-уведомительной карты (форма 113/у), истории родов (N 096/у), истории развития новорожденного (N 097/у), медицинской карты амбулаторного больного (025/у-87).

Для получения информации по следующей поставленной задаче применялось лабораторное исследование, включающее обследование иммунной системы, с оценкой Т-клеточного звена иммунитета: Т-хелперы общие (CD 3+), Т-хелперы (CD4+), Т-киллеры/супрессоры (CD8+), соотношение CD4/CD8. Исследовалось содержание в крови В-лимфоцитов, фагоцитарный индекс, как показатель фагоцитарной активности нейтрофилов. Определялись провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , IL -6) с использованием тест-систем Procon (ООО «Протеиновый Контур», г. Санкт-Петербург).

Стандартное гемостазиологическое обследование дополнительно включало определение Д-димеров, протромбогенных полиморфизмов (гена ингибитора активатора плазминогена (PAI 1)) и мутаций (F5 Лейдена, гена протромбина FII) для этого использовалась система «SNP-экспресс» (Литех, Москва).

Изучался гормональный профиль обследованных: тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин (ПРЛ) и гормон яичников (прогестерон) с помощью автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора IMMULITE 2000 DPC-SIEMENS.

Для изучения состояния здоровья родителей и прародителей проводилась выкопировка данных из 702 архивных «Карт медицинского осмотра», разработанных в НИИ им. Н.А. Семашко, основанных на анализе более 257 критериев здоровья.

Задачи с 5-ой по 7-ую решались с помощью математического моделирования. В зависимости от характера распределения признака для проверки статистических гипотез использовались параметрические и

непараметрические критерии. Применялся корреляционный, дисперсионный (ANOVA), дискриминантный анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., USA), статистического процессора IBM SPSS 21.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Снижение репродуктивного здоровья во втором поколении потомков более выражено, по сравнению с поколениями пра матерей и матерей, вследствие увеличения частоты гинекологических заболеваний, преимущественно за счет нарушений менструального цикла, воспалительных процессов женских половых органов, что реализовалось нарушением фертильности в 27,7% случаев.

2. Наблюдается нарастание частоты патологии щитовидной железы в поколениях с увеличением аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у потомков во втором поколении, рассматриваемая как одна из причин усиливающегося неблагополучия репродуктивного здоровья в поколениях.

3. Триггерами нарушения репродуктивного здоровья у потомков во втором поколении являются: дисфункция иммунной системы в виде нарушения функциональной активности клеточного звена иммунитета, снижения фагоцитарной активности нейтрофилов, что усугубляется повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), поддерживающих гормональную дисфункцию и в сочетании с носительством тромбогенных ДНК-полиморфизмов – гомозиготной формы PAI – I, повышают частоту невынашивания беременности.

4. Наибольшее отдаленное пострадиационное воздействие на репродуктивное здоровье женщин второго поколения потомков передается по женской линии, которое приравнивается к воздействию радиации на обоих прародителей и проявляется в снижении фертильности, росте осложненного течения беременности, преждевременных родов, по сравнению с наследованием по отцовской линии, где установлено влияние только на вес потомков.

5. Разработанная прогностическая шкала с программным обеспечением

позволяет определить степень риска нарушения репродуктивной функции у женщин второго поколения потомков для индивидуализации комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на снижение осложненного течения беременности и улучшение перинатальных исходов.

**Степень достоверности результатов.** Степень достоверности и обоснованность результатов исследования подтверждается их соответствием методологическим подходам в медицине; применением комплекса методов теоретического и практического исследования, адекватных целям и задачам; использованием современных статистических методов, математического моделирования. Проведенное исследование с использованием современного математического аппарата, позволило с минимализацией случайных ошибок сформулировать выводы на основании полученных результатов. Условием проведения данного исследования является информированное согласие обследованных женщин.

**Апробация результатов.** Материалы диссертации были представлены и обсуждены на научно-практической конференции «Нарушение репродуктивной функции и их коррекция», посвященной 55-летию кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул, 2012); научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 2013 г.), научно-практической конференции, посвященная Дню науки (Барнаул, 2013, 2014 гг.); международной научно-практической конференции «Academic science – problems and achievements11», 2013, научно-практической конференции с международным участием «ФПК и ППС АГМУ – практическому здравоохранению» (Барнаул, 2013 г.); международной научно-практической конференции «8th International Scientific Conference “European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches”»: Papers of the 8th International Scientific Conference, 2014»; 18-й Международной научно-практической конференции «Внутриутробное детство – основа здоровья человека» Intrauterine childhood is the basis for adult health ( Кемерово, 2014 г.);

научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 2015 г.); XIII международной научно-практической конференции: «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2015 г.); ежегодной научно-практической конференции АГМУ «ФПК и ППС – практическому здравоохранению», посвященной Дню медицинского работника (Барнаул, 2015 г.).

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, в том числе – 14 печатных работ в рецензируемых и научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, получены свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016610406 и приоритетная справка на выдачу патента на изобретение по заявке № 2016100649/14 от 11.01.2016 г.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 255 страницах машинописного текста и состоит из 6 глав, введения, заключения, списка литературы. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 58 таблицами. Библиографический список состоит из 273 источников (отечественных и зарубежных).

### **Основное содержание работы**

**В первой главе** проведен обзор современной оценки проблемы отдаленных последствий радиационного воздействия на репродуктивное и соматическое здоровье женщин, как непосредственно находившихся в зоне влияния, так и их потомков в первом и втором поколении. Показано, что испытание ядерного оружия 29 августа 1949 года, проведенное при неблагоприятных погодных условиях, оказало максимальное повреждающее воздействие на население юго-западных районов Алтайского края и их потомков.

**Во второй главе** указаны материалы и методы, используемые в данной работе. Дизайн исследования показан на рисунке 1.

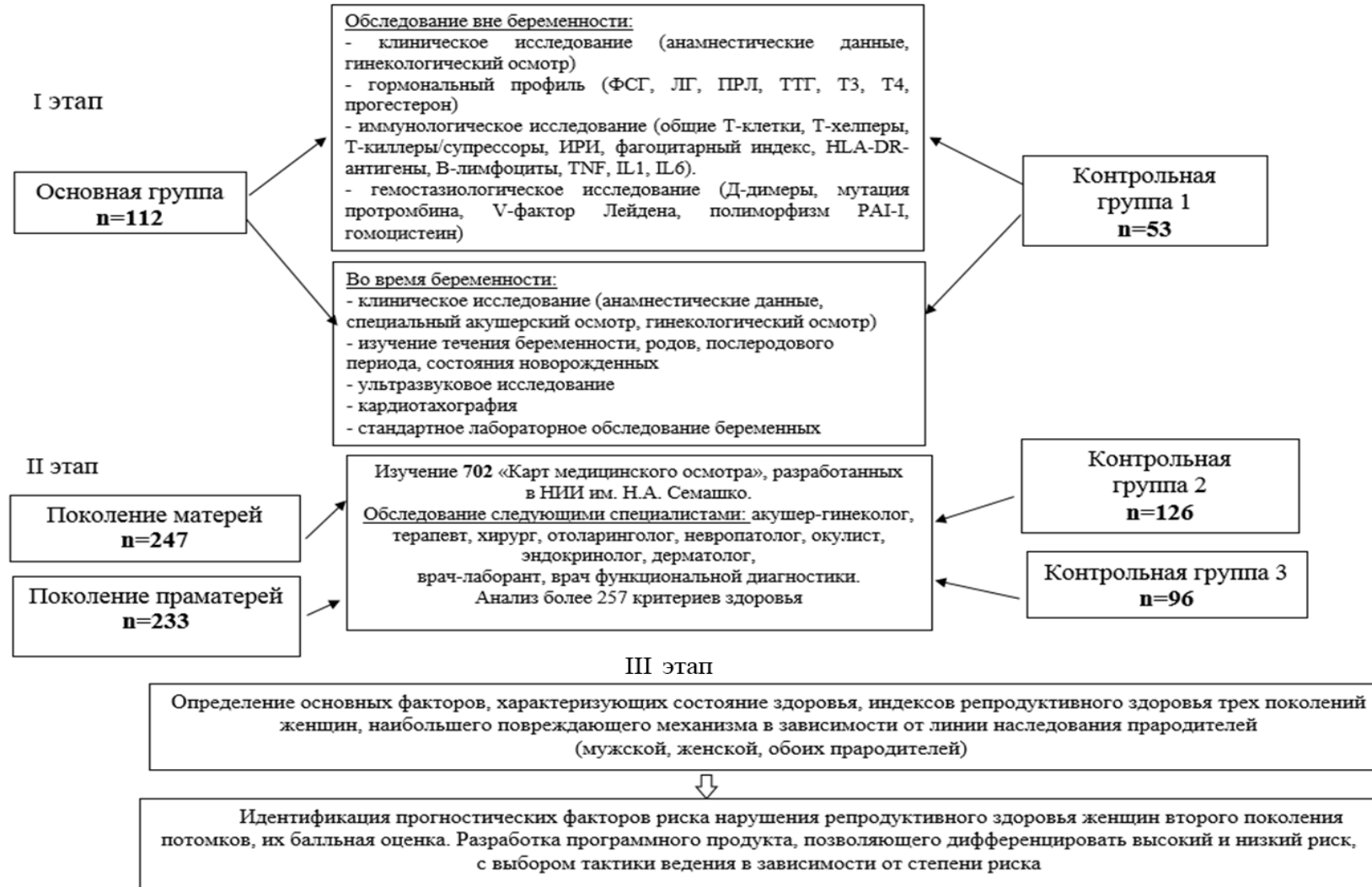


Рисунок 1 – Дизайн исследования



**В третьей главе** представлен анализ состояния репродуктивного и соматического здоровья женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, с оценкой гормонального фона, иммунной и гемостазиологических систем.

Снижение репродуктивного потенциала второго поколения потомков обусловлено высокой частотой хронических воспалительных процессов женских половых органов (64,3%;  $p=0,0001$ ), нарушений менструального цикла (27,7%;  $p=0,0002$ ), гормонально-зависимых заболеваний (15,2%;  $p=0,037$ ) и как следствие – рост нарушения репродуктивной функции (27,7%;  $p=0,0007$ ).

Установлено, что у женщин второго поколения потомков нарастает иммунная дисфункция, что подтверждает отсутствие взаимосвязи между воспалительными процессами гениталий и частотой медицинских аборт ( $\chi^2=0,528$ ;  $p=0,971$ ), ранним дебютом половой жизни ( $\chi^2=0,003$ ;  $p=0,959$ ).

Гипоталамо-гипофизарная дисфункция у женщин второго поколения потомков проявилась нарушением менструального цикла преимущественно по типу олигоменореи ( $23,2\pm 0,7\%$ ,  $p=0,001$ ), в более позднем становлении менархе, по сравнению с контрольной группой ( $13,5\pm 1,4$  и  $12,8\pm 1,2$  лет;  $p<0,01$ ). Не исключена, как возможная причина дисфункции – влияние высокого уровня провоспалительных цитокинов, способных изменить синтез релизинг- гормонов.

Установлено, что у 7,1% ( $p=0,056$ ) женщин второго поколения потомков наблюдалось первичное бесплодие, у 20,5% вторичное бесплодие ( $p=0,010$ ).

Этиологическими факторами бесплодия у женщин второго поколения потомков явились трубно- перитонеальный (67,7%), как следствие перенесенных ранее хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, далее эндокринный (ановуляторный) – 25,8%, основной причиной которого является гипоталамо-гипофизарная дисфункция и мужской факторы (6,5%).

Соматическая отягощенность репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков была в 3,0 раза выше, чем в контрольной группе 1 ( $p<0,001$ ). Установлено, что патологию эндокринной системы имели 54,5% женщин ( $p=0,0001$ ) при этом преобладали заболевания щитовидной железы (45,5%;  $p=0,0001$ ); у 45,5% ( $p=0,016$ ) болезни нервной системы,

преимущественно за счет вегето-сосудистой дистонии; у 40,2% ( $p=0,001$ ) болезни органов мочевыделительной системы, среди которых доминировали хронические воспалительные заболевания почек (33,0%;  $p=0,012$ ). Кроме того, у 39,3% женщин основной группы выявлены болезни крови ( $p=0,0001$ ), представленные преимущественно железодефицитной анемией в 32,1% случаев ( $p=0,0001$ ). Усугубляет репродуктивные нарушения у женщин второго поколения потомков патология щитовидной железы, прежде всего, за счет высокой частоты аутоиммунных тиреоидитов (11,6%;  $p=0,039$ ) и субклинического гипотиреоза (15,2%;  $p=0,007$ ).

Высокая частота хронических воспалительных процессов, аутоиммунной патологии у женщин основной группы, вероятнее всего, обусловлена изменениями в иммунном гомеостазе.

Выявлено, более низкое процентное содержание супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-клеток –  $22,4 \pm 4,3$ , при сопоставлении с показателем контрольной группы ( $p < 0,05$ ), за счет этого у пациенток основной группы имелось увеличение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели иммунограммы у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Показатели	Группы обследованных женщин				p
	основная группа (n = 67)		контрольная группа 1 (n=30)		
	X	$\pm\sigma$	X	$\pm\sigma$	
Т-хелперы общ.(%) CD 3+	67,1	5,1	66,9	5,4	$>0,05$
Т-хелперы (%) CD 4+	40,8	4,5	39,4	5,3	$>0,05$
Т-киллеры/супрессоры (%) CD 8+	22,4	4,3	25,5	3,8	$<0,05$
ИРИ (соотношение CD 4+ / CD 8+)	1,9	0,4	1,6	0,3	$<0,05$

Примечание: p – статистически значимые различия показателя между основной и контрольной группой 1.

Низкие показатели Т-киллеров/супрессоров и высокий ИРИ у женщин второго поколения потомков свидетельствует о нарушении функциональной активности клеточного звена иммунитета и угнетении противоинфекционной защиты организма, что явилось фоном для развития воспалительных заболеваний, и их хронического течения.

Выраженные изменения установлены при анализе показателя неспецифического иммунитета – фагоцитарной активности нейтрофилов. У женщин 2 поколения потомков выявлен более низкий фагоцитарный индекс, (отражающий процент фагоцитирующих нейтрофилов по отношению к общему количеству нейтрофилов) –  $52,2 \pm 7,5$ , по сравнению с контрольной группой ( $56,5 \pm 6,1$ ,  $p < 0,05$ ).

Снижение количества фагоцитирующих клеток способствовало развитию вторичных вялотекущих бактериальных инфекций и явилось одним из лабораторных подтверждений иммунодефицитного состояния у женщин основной группы.

Известно, что цитокины, определяют нормальное функционирование не только иммунной, кроветворной систем, но и репродуктивной. Установлено, у женщин второго поколения потомков значимое увеличение одного из ведущих провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  в сыворотке крови [Me 37,6 пг/мл;  $V_{0,25}$  18,1;  $V_{0,75}$  101,0], в отличие от контрольной группы [Me 15,9 пг/мл,  $V_{0,25}$  11,6;  $V_{0,75}$  25,7],  $p = 0,0007$ .

Выявлено, что отклонения от референсных значений TNF- $\alpha$  среди женщин второго поколения потомков установлены в 32,8% случаев, при этом в контрольной группе – не обнаружены ( $p = 0,0001$ ), содержание в крови TNF- $\alpha$  в этой группе женщин превышало норму (0-50 пг/мл) на 64,0%, при этом медиана составила 138,7 [ $V_{0,25}$  73,8;  $V_{0,75}$  212,0] ( $p = 0,0001$ ). Нарушения репродуктивного здоровья в группе женщин, с повышенным содержанием в крови TNF- $\alpha$ , реализовались у каждой третьей (36,4%;  $p = 0,003$ ) нарушением менструальной функции, воспалительными заболеваниями гениталий (27,3%;  $p = 0,01$ ), неблагоприятными исходами беременности (36,4%;  $p = 0,003$ ), среди которых преобладали преждевременные роды и самопроизвольные выкидыши.

Наблюдались отклонения от нормальных показателей содержания IL-6 у женщин основной группы в  $20,9 \pm 1,2\%$ , в контрольной группе – лишь в  $3,3 \pm 1,2\%$  случаев ( $p=0,033$ ). Средний уровень IL-6 в этой группе составил  $29,0$  пг/мл [ $V_{0,25}$  11,1;  $V_{0,75}$  51,0] ( $p=0,0001$ ), при этом влияние IL-6 на репродуктивную функцию сходно с TNF- $\alpha$  и проявилось в увеличении частоты нарушения менструальной функции практически у каждой второй женщины ( $42,9\%$ ;  $p=0,0005$ ), чуть реже нарушения репродуктивной функции ( $21,4\%$ ;  $p=0,014$ ) и неблагоприятные исходы беременности ( $28,6\%$ ;  $p=0,004$ ).

У  $19,4 \pm 1,2\%$  женщин основной группы выявлено превышение референсных значений IL-1 $\beta$ , в контрольной группе отклонений не установлено ( $p=0,008$ ), клинически это реализовалось, прежде всего, в увеличении частоты преждевременных родов ( $38,5\%$ ;  $p=0,0008$ ). В этой группе женщин медиана концентрации в крови IL-1 $\beta$  составила  $561,9$  пг/мл [ $V_{0,25}$  235,5;  $V_{0,75}$  984,2], при норме 0-50 пг/мл, в контрольной группе – Me  $9,5$  пг/мл [ $V_{0,25}$  6,6;  $V_{0,75}$  13,7] ( $p=0,0001$ ).

Следовательно, нарушения в иммунном гомеостазе у потомков во втором поколении, как результат отдаленных последствий радиационного воздействия, сопровождались не только изменениями клеточного звена иммунитета, но и баланса провоспалительных цитокинов, что отразилось на функционировании репродуктивной системы. Также, немаловажную роль, в этом имеет и состояние системы гемостаза, взаимосвязано работающей с иммунной системой.

У женщин второго поколения потомков наиболее часто выявлено носительство полиморфизма гена RA1-1. При этом наиболее значимым видом данного полиморфизма для повреждающего воздействия на репродуктивную систему является патологическая гомозигота, встречаемость которой у второго поколения потомков превышала контрольную группу в 4,0 раза (соответственно  $41,8 \pm 11,8$  и  $10,3 \pm 2,1\%$ ;  $p=0,005$ ).

Установлено, что у  $22,4\%$  женщин основной группы Д-димеры превышали референсные значения (Me  $334,0$  нг/мл), при этом в контрольной группе лишь у 1 ( $3,3\%$ ) женщины ( $p=0,019$ ). Выявлена взаимосвязь между увеличением

концентрации Д-димеров с неблагоприятными исходами беременности: невынашиванием беременности, перинатальными потерями ( $\chi^2 = 7,15$ ;  $p=0,005$ ).

Следовательно, имеющиеся гинекологические заболевания и соматическая патология, установленная гормональная дисфункция, снижение функциональных свойств клеточного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, избыточная продукция провоспалительных цитокинов, высокая частота гомозиготного полиморфизма ингибитора плазминогена PAI-1 способствовали не только нарушению репродуктивной функции женщин основной группы, но и явились неблагоприятным фоном для течения беременности и родов. У пациенток основной группы выявлена высокая частота невынашивания беременности, преимущественно за счет преждевременных родов в 23,6 раза, привычного невынашивания в 14,4 раза, самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре в 3,0 раза чаще, чем в контрольной группе (таблица 2).

Таблица 2 – Частота невынашивания у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Анамнез	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n = 104)			контрольная группа 1 (n = 50)			
	абс. число	P (%)	$\pm$ $S_{\bar{p}t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm$ $S_{\bar{p}t}(\%)$	
Прерывание беременности в 1 триместре	25	24,0	0,8	4	8,0	1,1	0,031
Привычное невынашивание	15	14,4	0,7	0	0	0	0,011
Преждевременные роды	49	47,1	9,6	1	2,0	0,5	0,0001

Осложненное течение беременности у женщин 2 поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, наблюдалось чаще, чем у женщин контрольной группы (соответственно 189,4 и

42,0%;  $p=0,003$ ), прежде всего, за счет угрожающих преждевременных родов ( $50,0\pm 9,6\%$ ;  $p=0,0001$ ), угрожающего самопроизвольного выкидыша ( $35,6\pm 9,2\%$ ;  $p=0,024$ ) и анемии беременных ( $34,6\pm 9,1\%$ ;  $p=0,0001$ ; таблица 3).

Таблица 3 – Частота осложнений беременности у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Осложнения беременности	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=104)			контрольная группа 1 (n=50)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}}(\%)^t$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}}(\%)^t$	
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	39	35,6	9,2	9	18,0	1,5	0,024
Ранний токсикоз	2	1,9	0,3	0	0	0	1,000
Угрожающие преждевременные роды	52	50,0	9,6	2	4,0	0,8	0,0001
Преэклампсия	39	37,5	9,3	8	16,0	1,4	0,012
Анемия беременных	36	34,6	9,1	1	2,0	0,5	0,0001
Острые инфекционные процессы при беременности	19	18,3	0,7	1	2,0	0,5	0,011
Резус-иммунизация	9	8,7	0,5	0	0	0	0,032
Подвздошно-бедренный флеботромбоз при беременности	1	1,0	0,2	0	0	0	1,000

Морфологическое изменение плацент женщин второго поколения потомков характеризовалось признаками субкомпенсированной плацентарной недостаточности в 8,5 раза чаще, чем в контрольной группе, соответственно

84,6±19,6 и 10,0±5,9% (p=0,0006), при этом более, чем у половины женщин преобладали инфекционные изменения (69,2±7,0%; p=0,036).

Состояние ребенка при рождении характеризует, прежде всего, состоятельность внутриутробного развития, зависящее от здоровья родителей, состояния фето- плацентарного комплекса. Установлено, что вес новорожденных у женщин основной группы был меньшим, по сравнению с контрольной группой и составил, соответственно 2830,7±955,7 при среднем гестационном сроке родоразрешения 37,7±3,4 нед, в контрольной группе – 3403,0±551,7 г., в сроке – 39,7±1,4 (p=0,011), что подтверждает «недоношенность» новорожденных основной группы. При этом в доношенном сроке показатели веса в сопоставляемых группах также отличались, соответственно 3246,3±670,3 и 3568,6±380,1 (p<0,05), что указывает на тенденцию к «маловесности» новорожденных третьего поколения потомков.

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 6,1±2,2 на 5-й минуте – 6,7±2,5 б., что значимо отличалось от балльной оценки в контрольной группе, соответственно: 7,2±0,7 б.(p<0,05) и 8,0±0,5 б. (p<0,05).

Состояние здоровья при рождении у 29,7±2,4% детей, женщин основной группы, было средней и тяжелой степени, при этом в контрольной группе лишь у 4,3±1,7% (p=0,021), что являлось следствием наличия асфиксии, патологической неврологической симптоматики, выраженной морфофункциональной незрелости, в связи с осложненным течением беременности, состоянием соматического здоровья матери.

**В четвертой главе** проведено сопоставление основных показателей здоровья женщин второго поколения потомков и поколений матерей, прапраматерей, для установления взаимосвязи между состоянием здоровья трех поколений женщин.

Частота гинекологической патологии у поколения матерей в 1,9 раза превышала данные контрольной группы (p=0,0001). Среди патологии репродуктивной системы у женщин первого поколения потомков на первый план выходят нарушения менструального цикла (63,6; p=0,0001),

преимущественно по типу дисменореи в 33,6% случаев ( $p=0,0001$ ) и синдрома предменструального напряжения (19,8%;  $p=0,048$ ). Хронические воспалительные заболевания женских половых органов у поколения матерей встречались в 1,6 раза чаще, чем в контрольной группе (38,9%;  $p=0,0001$ ). Кроме того, гормонально-зависимые заболевания выявлены у 28,7% женщин первого поколения потомков ( $p=0,0001$ ).

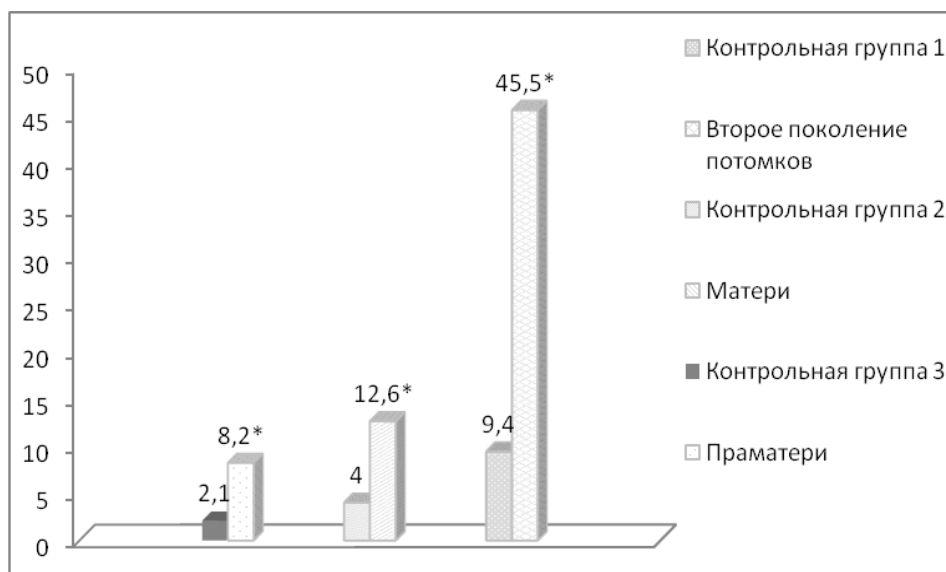
У поколения прапраматерей, находившихся в зоне радиационного воздействия, частота гинекологической патологии в 2,0 раза выше, чем в контрольной группе ( $p=0,024$ ), преимущественно за счет нарушения менструальной функции (43,4%;  $p=0,0001$ ), гормонально-зависимых заболеваний (миома матки, эндометриоз, заболевания молочных желез) (22,7%;  $p=0,015$ ) и климактерического синдрома (51,9%;  $p=0,0001$ ). Распространенность воспалительных заболеваний половых органов у женщин, подвергшихся радиационному воздействию, также превышала данные контрольной группы, соответственно  $43,4 \pm 6,4$  и  $30,2 \pm 9,2\%$  ( $p=0,036$ ).

Высокую частоту нарушений менструального цикла по типу дисменореи (20,2%;  $p=0,014$ ), синдрома предменструального напряжения (13,3%;  $p=0,025$ ) у прапраматерей, вероятно, можно объяснить непосредственным воздействием радиации на гипоталамо-гипофизарную систему. Это подтверждает и более поздний возраст наступления менархе, который составил  $14,6 \pm 1,6$  года, при этом в контрольной группе –  $13,6 \pm 1,4$  года ( $p=0,001$ ). Возраст наступления менопаузы является одной из характеристик овариального резерва. У прапраматерей выявлено более раннее наступление менопаузы по сравнению с контрольной группой женщин, соответственно  $46,3 \pm 5,6$  и  $50,2 \pm 3,5$  года ( $p=0,0001$ ), что указывает на повреждающее воздействие радиации на фолликулярный аппарат яичников.

Немаловажную роль в нарушенном гормональном гомеостазе у обследованных женщин трех поколений имеет щитовидная железа, являясь одним из звеньев, повреждающим функционирование репродуктивной системы. Как показано на рисунке 2, в поколениях четко прослеживается рост патологии



щитовидной железы и достигает максимальных цифр у женщин во втором поколении, за счет увеличения частоты гипотиреоза и аутоиммунных тиреоидитов.



Примечание: \* – статистически значимые различия между сопоставляемыми группами ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 2 – Частота патологии щитовидной железы у трех поколений женщин (на 100 обследованных)

Установлено, повышение уровня ТТГ у  $8,9 \pm 0,5\%$  ( $p = 0,034$ ) женщин основной группы. Гипофункция щитовидной железы, вероятнее всего, обусловлена повышенной продукцией антитиреоидных антител. Наличие связи субклинического гипотиреоза с повышенным уровнем антител у женщин второго поколения потомков подтверждает корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и антителами к тиреопероксидазе ( $r = 0,377$ ,  $p = 0,002$ ). Повышенный уровень антител к тиреопероксидазе обнаружен у  $14,9\%$  женщин основной группы. Так, медиана у них составила  $93,0$  [ $V_{0,25} 46,9$ ;  $V_{0,75} 995,0$ ] в отличие от контрольной группы, где отклонений от референсных значений не установлено ( $p = 0,029$ ).

Частота патологии щитовидной железы у поколения матерей составила  $12,6\%$  ( $p = 0,014$ ), представлена в основном диффузным зобом ( $10,5\%$ ;  $p = 0,048$ ), у прапраматерей –  $8,2 \pm 0,2\%$  ( $p = 0,046$ ), однако преобладала такая патология, как

послеоперационный гипотиреоз (1,3%;  $p=0,559$ ), аутоиммунный тиреоидит (0,4%;  $p=1,000$ ), диффузно-узловой зоб (4,7%;  $p=0,360$ ). Однако, рак щитовидной железы (0,9%;  $p=1,000$ ) наблюдался только у прапраматерей, что подтверждает негативное воздействие радиации на данное поколение.

**В главе пятой**, с целью повышения доказательной базы, использовалось математическое моделирование для выявления повреждающих факторов в каждом поколении женщин, подтверждения взаимосвязи между состоянием здоровья родителей и прапрародителей и состоянием здоровья 2 поколения потомков, определения динамики состояния здоровья трех поколений женщин, установления повреждающих факторов репродуктивного здоровья 2 поколения потомков в зависимости от линии наследования (женской, мужской или оба прапрародителя находились в зоне радиационного воздействия), разработки прогностической шкалы риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков и создание программы для ЭВМ.

На первом этапе моделирования с помощью дисперсионного анализа произведен отбор статистически значимых факторов из 76 возможных, оказывающих повреждающее воздействие на репродуктивную систему, и эти факторы ранжированы по силе изучаемого воздействия, которую показывает величина статистики Фишера-Снедекора ( $F$ ), характеризующая степень различия средних значений какого-либо фактора в основной группе и группе контроля: чем выше эта степень, тем большее влияние имеет этот фактор на состояние здоровья. Набор ранжированных признаков позволил выделить наиболее значимые факторы, влияющие на состояние репродуктивного здоровья трех поколений женщин.

Для прапраматерей такими факторами явились поздний возраст наступления менархе ( $F=4,825$ ), высокая частота нарушения менструального цикла ( $F=15,626$ ), что подтверждает нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы под воздействием радиационного фактора. Ранний возраст наступления менопаузы ( $F=41,698$ ) отражает воздействие радиации на фолликулярный аппарат яичников.

У поколения матерей нарастает влияние на репродуктивное здоровье воспалительных заболеваний гениталий ( $F=57,491$ ), гормонально-зависимых заболеваний женских половых органов ( $F=13,554$ ).

Для женщин второго поколения потомков наиболее значимыми факторами, явились: наличие онкологической патологии у родителей и прародителей, отражающее одно из проявлений радиационного воздействия на прародителей – рост онкологической заболеваемости ( $F=10,542$ ) и показывающая взаимосвязь воздействия радиационного фактора на прародителей с состоянием здоровья внуков. Достаточно выраженная сила влияния такого фактора, как отягощенный репродуктивный анамнез, неблагоприятные исходы беременности у матерей ( $F=5,042$ ), подтвердили не только возможность «внутриутробного программирования» патологии репродуктивной сферы, но и взаимосвязь репродуктивного здоровья матерей со снижением репродуктивного потенциала потомков. Ухудшение репродуктивного здоровья потомков во втором поколении обусловлено нарушением репродуктивной ( $F=19,182$ ), менструальной функции ( $F=13,370$ ), воспалительными процессами гениталий, представленными в основном хроническими эндометритами ( $F=7,073$ ).

Следовательно, у женщин второго поколения потомков, также, как и у поколений матерей и прапраматерей наблюдаются функциональные нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, механизм формирования которых отличается у прапраматерей и их потомков. У прапраматерей имелось непосредственное воздействие радиационного фактора на гипоталамо-гипофизарную систему в самые уязвимые периоды жизни: внутриутробный, детский, препубертатный и пубертатный, у потомков, вероятнее всего, обусловлены влиянием провоспалительных цитокинов на синтез релизинг-гормонов.

Подтверждением нарушения цикличности функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной гормональной оси является изменение соотношения ЛГ/ФСГ ( $F=28,366$ ), что взаимосвязано с относительным повышением ФСГ ( $F=31,781$ ) и относительным снижением уровня ЛГ у женщин во втором поколении.

Гормональный гомеостаз у потомков во втором поколении нарушен также вследствие дисфункции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной гормональной оси, что подтверждает влияние повышенного уровня ТТГ ( $F=6,319$ ). Во втором поколении потомков одной из основных причин снижения репродуктивного потенциала являются воспалительные заболевания гениталий, рост которых обусловлен, прежде всего, за счет дисфункции иммунной системы. Подтверждением этому является влияние на репродуктивное здоровье женщин основной группы таких факторов, как нарушение функциональной активности клеточного звена иммунитета (снижение соотношения Т-киллеров/супрессоров ( $F=9,218$ ), высокий иммунорегуляторный индекс ( $F=13,661$ )), повышенное содержание интерлейкина 6 в крови ( $F=12,380$ ). Одним из факторов, обусловивших нарушение репродуктивной функции, невынашивание беременности, является носительство гомозиготной формы протромбогенного полиморфизма PAI – I ( $F=8,777$ ).

Для внучек праматерей, подвергшихся радиационному воздействию характерны: осложненное течение беременности ( $F=6,814$ ), неблагоприятные исходы беременности ( $F=4,104$ ), преждевременные роды ( $F=3,428$ ), самопроизвольное прерывание беременности ( $F=3,530$ ), более низкая частота количества родов ( $F=9,327$ ), что отражает нарушение детородной функции второго поколения потомков, как следствие соматической, гинекологической патологии, нарушений в иммунной и гемостазиологических системах.

После выявления значимых факторов, влияющих на состояние здоровья потомков, проведен второй этап моделирования с использованием дискриминантного анализа, в результате чего построены три прогностические функции для каждого поколения женщин.

Дальнейшей целью этого этапа, для установления динамики состояния здоровья трех поколений женщин, явилось определение индекса репродуктивного здоровья у праматерей, матерей и потомков во втором поколении, который рассчитывался по разности средних прогностических функций в основной группе и группе контроля в каждом из поколений.

Соответственно полученному индексу репродуктивного здоровья в трех поколениях женщин (1,428; 1,681; 2,298) можно сделать вывод об ухудшении

репродуктивного здоровья с максимальной реализацией у потомков во втором поколении, что было подтверждено ранее на этапе клинических и параклинических методов исследований групп.

Дополнительным признаком такого ухудшения, на наш взгляд, следует признать увеличение от поколения к поколению количества факторов, обладающих статистически значимой дифференцирующей силой ( $F$ ). Так, если у поколений пра матерей на состояние репродуктивного здоровья оказывали влияние 8 факторов, у их дочерей – 16, то в поколении внучек таких факторов – 25.

Для определения характера нарушения репродуктивного потенциала также проведено изучение зависимости состояния здоровья второго поколения потомков от линии облучения (наследования) – женской, мужской, обоих прародителей, находившихся в зоне радиационного воздействия.

Установлено, если пра мать находилась в зоне радиационного воздействия, то увеличивается вероятность развития, такой патологии как нарушение менструальной ( $F=4,761$ ) и репродуктивной функции ( $F=7,155$ ), а также «программирование» осложненного течения беременности и преждевременных родов, по сравнению с контрольной группой, где передача этих повреждающих факторов не подтверждена. Негативный эффект наследования по мужской линии менее выражен и связан с изменением меньшего числа показателей, в частности – только уменьшение веса потомков ( $F= 6,798$ ).

В соответствии с полученными результатами проспективного обследования женщин второго поколения потомков ( $n=67$ ) и контрольной группы ( $n=30$ ), с помощью математического моделирования, была разработана прогностическая шкала балльной оценки степени риска снижения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, на основании которой создана программа для ЭВМ.

Для определения степени риска и оценки ее в баллах использованы те предикторы, которые в большей степени повлияли на состояние репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, что оценивалось на основании значений коэффициентов  $L$  прогностической функции и экспертным путем.

К предикторам нарушения репродуктивного здоровья отнесены анамнестические, клинические факторы риска, а также параклинические

критерии, объясняющие патогенетические механизмы нарушения репродуктивного здоровья. При наличии фактора риска у потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия, из таблицы 4, берутся соответствующие ему баллы, которые в дальнейшем суммируются и к полученной сумме прибавляется, рассчитанный математическим путем, поправочный коэффициент 4,26.

Таблица 4 – Прогностическая шкала риска нарушения состояния здоровья женщин второго поколения потомков

Предикторы	Баллы
<b>Анамнестические данные</b>	
Линия наследования	4,820 (праматерь 3,213 (праматерь и праотец) 1,607(праотец)
Отягощенный репродуктивный анамнез у матерей и праматерей	7,114
Менархе (14 лет и старше)	0,793
Хронический эндометрит	7,380
Нарушения менструального цикла	6,258
Самопроизвольное прерывание беременности в 1 триместре в анамнезе	3,001
Отсутствие осложненного течения предыдущих беременностей	-0,662
Отсутствие преждевременных родов в анамнезе	-0,356
<b>Лабораторные показатели (отклонения от нормы)</b>	
Иммунорегуляторный индекс	32,062
Т-киллеры/ супрессоры (%)	11,257
Интерлейкин 6	5,884
Отношение ЛГ/ФСГ	7,223
Фолликулостимулирующий гормон в крови соответствует норме	-4,848
Тиреотропный гормон	5,290
Гомозигота РА1	4,657
<i>Поправочный коэффициент</i>	<i>4,26</i>

Установлен, предел низкого риска от 0 до 29 баллов и высокого риска при сумме баллов 29 и выше, путем тестового расчета данных женщин основной группы.

Оценка эффективности «Прогностической шкалы риска нарушения репродуктивного здоровья» показала чувствительность 83,3%, специфичность прогностической шкалы – 91,7%. При этом индекс точности шкалы, разработанной на основании математического моделирования, составляет

86,7%, показатель площади под кривой AUC (Area Under Curve) - 0,84 [0,74; 0,94], что является достаточно высоким показателем согласно экспертной оценки качества шкалы.

В результате тестирования по предложенному методу установлено, что группе высокого риска нарушения репродуктивного здоровья соответствовали более половины ( $53,7 \pm 1,5\%$ ) женщин второго поколения потомков, группе низкого риска –  $46,3 \pm 1,5\%$ . В контрольной группе ни одна женщина не соответствовала высокой степени риска нарушения репродуктивного здоровья, все отнесены к группе низкого риска (100%;  $p=0,0001$ ).

Прогностическая шкала риска позволила установить высокую и низкую степень риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков, в зависимости от которой определен комплекс лечебно-профилактических мероприятий и место их проведения.

Реабилитацию женщин группы низкого риска проводили на этапе амбулаторного звена, в условиях поликлиник и женских консультаций в объеме общеукрепляющих средств: курсовой прием поливитаминов, растительных иммуномодуляторов, коррекцию нарушений репродуктивного здоровья при их выявлении. При появлении дополнительных предикторов, степень риска переоценивали.

Комплекс лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий для женщин высокого риска включает:

1. Лечение соматической патологии, санацию очагов хронической инфекции, имеющих на фоне дисфункции иммунной системы; коррекцию тиреоидной патологии; нормализацию гемореологического состояния крови при установлении тромбофилии.

2. Коррекцию иммунного статуса, повышение адаптационных возможностей организма.

3. Терапию воспалительных заболеваний органов малого таза (хронического эндометрита), лечение гормональной дисфункции, гормонально-зависимых заболеваний, восстановление фертильности в соответствии с существующими протоколами, вне зависимости от плана репродуктивной программы женщин.

4. Оптимизацию состояния здоровья будущих потомков в третьем поколении, путем снижения частоты осложнений беременности и перинатальной патологии у новорожденных, что требует планирования беременности с охраной перiovуляторного и гестационного периода.

В группе высокого риска нарушения репродуктивного здоровья на этапе планирования беременности проводились мероприятия, направленные непосредственно на основные повреждающие факторы репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков.

Одним из наиболее частых и основных причин нарушающих репродуктивную функцию, обуславливающих осложнения беременности и неблагоприятные перинатальные исходы и требующий лечения на этапе прегравидарной подготовки, у потомков во втором поколении является хронический эндометрит.

В комплекс реабилитационных мероприятий у женщин с хроническим эндометритом включали этиотропные препараты, способствующие элиминации инфекционного агента, и снижение активности вирусной инвазии в сочетании с иммуномодулирующей терапией. С учетом механизмов нарушения морфофункционального потенциала эндометрия на фоне хронического процесса в комплексе восстановительной терапии применяли антигипоксанты, метаболическую терапию, ферментные препараты. При сочетании хронического эндометрита и недостаточности лютеиновой фазы цикла у женщин второго поколения потомков назначалась циклическая гормонотерапия в зависимости от толщины М-эхо и кровотока в сосудах матки и яичников. С целью усиления эффекта гормональной терапии, при нарушенном кровотоке матки и яичников использовали озонотерапию, обладающую иммуномодулирующими, антиоксидантными, дезагрегантными свойствами. Методика включала внутривенное капельное введение озонированного физиологического раствора в дозе 500 мкг/л на одно введение (разовая доза 200 мкг), курс состоял из 6 инфузий 400,0 мл озонированного 0,9%-ого раствора хлорида натрия.

Сравнительный анализ течения и исходов беременности проведен у потомков во втором поколении, реализовавших прегравидарную подготовку с



применением лечебно-профилактического комплекса (30 женщин) и у женщин второго поколения потомков, в количестве 30 человек, беременность которых наступила без проведения комплекса реабилитационных мероприятий.

В группе женщин второго поколения потомков, реализовавших прегравидарную подготовку, лечебно-профилактический комплекс показал свою достаточную эффективность в снижении частоты осложнений беременности и перинатальной патологии, по сравнению с группой без предлагаемого комплекса реабилитационных мер. Отмечено снижение частоты осложненного течения беременности в 2,0 раза (93,3% и 60,0%;  $p=0,004$ ), при этом угроза прерывания беременности встречалась реже в 2,3 раза (46,6% и 20,0%;  $p=0,032$ ), анемия беременных в 2,7 раза (26,7% и 10,0%;  $p=0,055$ ), преэклампсия в 1,5 раза (20,0% и 13,3%;  $p>0,05$ ).

Неблагоприятные исходы беременности снизились (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, перинатальная смертность) в 1,5 раза (40,0% и 16,7%;  $p=0,049$ ), при этом частота преждевременных родов – в 1,7 раза (16,7% и 10,0%;  $p>0,05$ ).

Новорожденные потомков во втором поколении в 2,0 раза реже нуждались в переводе на второй этап выхаживания в связи с уменьшением перинатальной патологии, лучшими адаптационными способностями ( $p<0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты отсроченного радиационного воздействия через поколения родителей и прауродителей позволили прогнозировать степень риска нарушения репродуктивного здоровья потомков и разработать комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на более благоприятное формирование репродуктивного потенциала следующего поколения

ПОТОМКОВ.

## ВЫВОДЫ

1. Ухудшение состояния репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, обусловлено ростом частоты гинекологических заболеваний за счет хронических воспалительных процессов женских половых органов (64,3%;  $p=0,0001$ ), нарушений менструального цикла (27,7%;  $p=0,0002$ ), бесплодия (27,7%;  $p=0,0007$ ), гормонально-зависимых заболеваний (15,2%,  $p=0,037$ ), а также увеличением частоты осложненного течения беременности (189,4%,  $p=0,003$ ), неблагоприятных исходов беременности (44,8%,  $p=0,0001$ ), за счет самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, перинатальных потерь.

2. Распространенность экстрагенитальной патологии у женщин второго поколения потомков в 3,0 раза выше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Среди заболеваний преобладают болезни эндокринной системы (54,5%,  $p=0,0001$ ), в основном представленные патологией щитовидной железы (45,5%;  $p=0,0001$ ), нервной системы (45,5%,  $p=0,016$ ), преимущественно за счет вегето-сосудистой дистонии, болезни органов мочевыделительной системы (40,2%,  $p=0,001$ ) за счет хронического пиелонефрита (33,0%,  $p=0,012$ ) и болезни крови (39,3%,  $p=0,0001$ ) в виде нормохромной анемии.

3. Основными факторами, снижающими репродуктивное здоровье женщин второго поколения потомков являются: нарушение функциональной активности клеточного звена иммунитета (низкое процентное содержание супрессорно-цитотоксической популяции Т-клеток), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, повышенный уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), гомозиготный полиморфизм ингибитора плазминогена PAI-1 ( $41,8\pm 11,8\%$ ;  $p=0,005$ ); дисфункция гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной гормональных осей, с соответствующими клиническими проявлениями и гормональными нарушениями.

4. У поколения пра матерей, находившихся в зоне радиационного воздействия, частота гинекологической патологии встречается в 2,0 раза, у поколения матерей в

1,9 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). В структуре заболеваний прамаатерей наблюдаются преимущественно нарушения менструального цикла (43,4%;  $p = 0,0001$ ) и гормонально-зависимые заболевания (22,7%;  $p = 0,015$ ). У поколения матерей гинекологические заболевания представлены: нарушениями менструального цикла (63,6%,  $p = 0,0001$ ), гормонально-зависимыми заболеваниями (28,7%,  $p = 0,0001$ ), хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (38,9%;  $p = 0,0001$ ).

5. Частота заболеваний щитовидной железы, как индикаторной патологии отдаленного радиационного воздействия, нарастает в поколениях: у прамаатерей составляет 8,2% ( $p = 0,046$ ), у дочерей – 12,6% ( $p = 0,014$ ), у внучек встречается практически у каждой второй женщины (45,5%;  $p = 0,0001$ ). В структуре патологии щитовидной железы прамаатерей преобладала патология: диффузно-узловой зоб (4,7%;  $p = 0,360$ ), послеоперационный гипотиреоз (1,3%;  $p = 0,559$ ), аутоиммунный тиреоидит (0,4%;  $p = 1,000$ ), рак щитовидной железы (0,9%;  $p = 1,000$ ), в первом поколении потомков встречается только диффузно-узловой зоб (10,5%;  $p = 0,048$ ), во втором - нарастает патология за счет высокой частоты аутоиммунного тиреоидита (11,6%;  $p = 0,039$ ) и гипотиреоза (15,2%;  $p = 0,007$ ).

6. Наблюдаются различия влияния факторов на репродуктивный потенциал трех поколений женщин, с более выраженным воздействием для второго поколения потомков: позднего менархе ( $F = 7,264$ ), нарушения менструальной ( $F = 13,370$ ), репродуктивной функций ( $F = 10,542$ ), воспалительных процессов в эндометрии ( $F = 7,073$ ), отягощенного репродуктивного анамнеза у матерей ( $F = 5,042$ ); для поколения прамаатерей: ранней менопаузы ( $F = 41,698$ ), нарушения менструального цикла ( $F = 15,626$ ) и позднего возраста менархе ( $F = 4,825$ ); для поколения матерей: хронических воспалительных процессов в эндометрии ( $F = 57,491$ ) и гормонально-зависимых заболеваний ( $F = 13,554$ ).

7. Оценка динамики состояния репродуктивного здоровья трех поколений женщин показала снижение репродуктивного здоровья в поколениях, согласно индекса репродуктивного здоровья, рассчитанного с помощью математического

моделирования, который составил – 1,428 у поколения пра матерей, 1,681 – у матерей, 2,298 – у женщин второго поколения потомков.

8. Более неблагоприятный прогноз снижения репродуктивного потенциала потомков наблюдается у женщин второго поколения, пра матери и оба прародителя которых находились в зоне радиационного воздействия, вследствие нарастания влияния осложненного течения беременности ( $F=13,705$ ), преждевременных родов ( $F=5,350$ ), нарушения репродуктивной функции ( $F=7,155$ ) и менструального цикла ( $F=4,761$ ). При наследовании по мужской линии прослеживается только влияние на снижение веса потомков.

9. Разработана «Прогностическая шкала степени риска нарушения репродуктивного здоровья», которая позволяет определить степень риска нарушения репродуктивного здоровья, в зависимости от которой обосновывается объем и место проведения реабилитационных мероприятий для потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона. Созданная программа для ЭВМ дает возможность использовать шкалу в практической медицине для формирования групп риска.

10. Предложенный комплекс реабилитационных мероприятий позволил снизить частоту осложненного течения беременности и улучшить перинатальные исходы у женщин второго поколения потомков.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом высокой вероятности риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия при обследовании женщин второго поколения потомков необходимо придерживаться определенного алгоритма: установить линию наследования (праматерь, праотец, оба прародителя), возраст менархе, наличие воспалительных процессов органов малого таза. Следует установить особенности детородной функции женщин (оценить все беременности, их течение, исход (осложненное течение, самопроизвольное прерывание в I триместре, преждевременные роды)). Гормональное обследование включает определение в крови гонадотропных гормонов – ТТГ, ЛГ, ФСГ. Иммунологическое обследование - иммунограмма с ее основными параметрами (Т-киллеры/супрессоры, иммунорегуляторный индекс), показатели цитокинового профиля (фактор некроза опухоли, интерлейкин 1, интерлейкин 6), кроме того, исследование системы гемостаза (полиморфизм PAI-1).

2. На основании полученных в результате обследования данных определить степень риска нарушения репродуктивного здоровья (в баллах) с использованием программы ЭВМ «Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья». К группе высокого риска относятся женщины – потомки во втором поколении с суммой баллов 29 и более. Группа низкого риска включает женщин – потомков во втором поколении с суммой баллов менее 29.

3. Установить место проведения реабилитационных мероприятий женщин второго поколения потомков с нарушением репродуктивного здоровья в зависимости от степени риска: низкая степень - в условиях поликлиник и женских консультаций, высокая степень - реабилитационные центры, санатории - профилактории с использованием природных и преформированных лечебных факторов. В Алтайском крае – межрайонный центр реабилитации (подразделение городской больницы № 2 г. Рубцовска), санаторий-

профилакторий г. Барнаула «Барнаульский».

4. В зависимости от степени риска и репродуктивной программы (цели) женщины определить комплекс реабилитационных мероприятий и объем преконцептуальной подготовки.

5. Программа реабилитации женщин группы высокого риска нарушения репродуктивного здоровья включает: лечение воспалительных заболеваний органов малого таза (хронического эндометрита), гормонально-зависимых заболеваний, клинических проявлений нарушений менструального цикла, восстановление генеративной функции.

6. Преконцептуальная подготовка у женщин второго поколения потомков высокой группы риска включает: коррекцию соматической патологии, с санацией очагов хронической инфекции, иммунного статуса (устранение функциональных нарушений клеточного звена иммунитета, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов), нормализацию гемореологического состояния крови при установлении тромботической готовности организма, коррекцию дисфункции яичников, лечение хронического эндометрита с восстановлением его морфофункционального состояния.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- КТГ – Кардиотахографическое исследование
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- НИИ – научно-исследовательский институт
- ПН – плацентарная недостаточность
- ППИ – плодово-плацентарного индекса
- ПО – производственное объединение
- ПРЛ – пролактин
- РНС – ранняя неонатальная смертность
- РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
- сЗв – сантизиверт
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ТВ – тромбиновое время
- ТТГ – тиреотропный гормон
- Т<sub>3</sub> – трийодтиронин
- Т<sub>4</sub> – свободный тироксин
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФПК – фетоплацентарный комплекс
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ЭД – эффективная доза
- ЭКО – экстакорпоральное оплодотворение
- IL - 1 $\beta$  – интерлейкин 1  $\beta$
- IL-6 – интерлейкин 6
- MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
- НК – естественные киллеры
- РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1
- HLA – *Human Leucocyte Antigens* (группа антигенов гистосовместимости)
- TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли

**ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Гурьева, В.А. Сравнительная оценка параметров иммунной системы женщин, подвергшихся воздействию Семипалатинского полигона, и их потомков в первом и втором поколении / В.А. Гурьева, Ю. А. Дударева, Я. Н. Шойхет // *Мать и дитя: сб. материалов XII Всеросс. науч. форума.* – М., 2011. – С. 499–500.

2. Дударева, Ю.А. Состояние здоровья женщин, подвергшихся воздействию на следе ядерного взрыва и их последующих поколений / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, Я.Н. Шойхет // *Пробл. клинической медицины.* – 2011. – №1-2 (24). – С. 106–111.

3. Дударева, Ю.А. Влияние неблагоприятной экологической ситуации на частоту преждевременных родов в поколениях потомков / Ю.А. Дударева, Я.Н. Шойхет, В.А. Гурьева // *Пробл. клинической медицины.* – 2011. – №3–4 (25). – С. 92-96.

4. Гурьева, В.А. Сравнительная оценка состояния репродуктивного здоровья женщин, подвергшихся воздействию Семипалатинского полигона, и их потомков в первом и втором поколении / В.А. Гурьева, Я.Н. Шойхет, Ю.А. Дударева // *Сб. материалов Всероссийской науч.–практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 25-летию кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Алтайского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы патологии репродукции».* – Барнаул, 2011. – С. 92-96.

5. Дударева, Ю.А. Распространенность воспалительных процессов гениталий у женщин 2-го поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, Я.Н. Шойхет // **Вестн. РАМН.** – 2012. – № 7. – С. 4-8.

6. Дударева, Ю.А. Состояние репродуктивного здоровья женщин в трех поколениях, находящихся в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, Я.Н. Шойхет // **Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.** – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 92-98.



7. Дударева, Ю.А. Состояние системы иммунитета у женщин второго поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия на следе ядерного взрыва на Семипалатинском полигоне 24 августа 1949 года / Ю.А. Дударева, Я.Н. Шойхет, В.А. Гурьева // **Цитокины и воспаление.** – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 62-67.

8. Дударева, Ю.А. Клинико–морфологические проявления недостаточности плаценты у второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, Я.Н. Шойхет // **Сибирский медицинский журнал (Иркутск).** – 2012. – Т. 115, № 8. – С. 63-66.

9. Дударева, Ю.А. Состояние системы гемостаза у второго поколения потомков лиц, находившихся на следе ядерного взрыва на Семипалатинском полигоне 29 августа 1949 год / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, Я.Н. Шойхет // **Вестн. уральской медицинской академической науки.** – 2012. – № 5. – С. 46-49.

10. Дударева, Ю.А. Особенности профилактических лечебно–реабилитационных мероприятий в послеродовом периоде у второго поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // **Российские медицинские вести.** – 2013. – Т. XVIII, № 3. – С. 50-54.

11. Дударева, Ю.А. Анализ течения и исходов беременности у 2-го поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // **Вестн. РАМН.** – 2013. – № 4. – С. 25-29.

12. Дударева, Ю.А. Состояние репродуктивного здоровья у потомков во втором поколении лиц, проживавших в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // **Пробл. женского здоровья.** – 2013. – Т.8, № 4. – С. 31-36.

13. Дударева, Ю.А. Железодефицитная анемия во время беременности у 2 поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, Я.Н. Шойхет, В.А. Гурьева // **Астраханский медицинский журн.** – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 57-70.

14. Дударева, Ю.А. Отдаленные последствия радиационного воздействия на женское население, проживающее на территории, прилегающей к Семипалатинскому полигону / Ю.А. Дударева, В.А.Гурьева // **Практическая медицина.** – 2013. – № 7 (76). – С. 97-102.

15. Дударева, Ю.А. Состояние репродуктивного здоровья второго поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири : материалы науч.-практ. конф. ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН. – Красноярск, 2013. – Вып. 12. – С. 116-118.

16. Гурьева, В.А. Современная оценка состояния здоровья потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия (на примере Семипалатинского полигона) / В.А. Гурьева, Ю.А. Дударева // Сб. материалов докл. II междунар. науч.-практ. конф. «Academic science –problems and achievements II». – 2013. – С. 104-108.

17. Дударева, Ю.А. Вероятные повреждающие механизмы воздействия радиации на репродуктивное здоровье потомков на основе математического моделирования / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // **«Мать и Дитя» в Кузбассе.** – 2014. – № 2 (57). – С. 35-39.

18. Дударева, Ю.А. Сравнительная оценка состояния здоровья потомков лиц, проживавших на территории с неблагоприятной экологической обстановкой / Ю.А. Дударева, В.А.Гурьева, С.В. Дронов, Я.Н. Шойхет // **Клиническая медицина.** – 2014. – № 5. – С. 66-70.

19. Дударева, Ю.А. Клиническая и иммуногематологическая характеристика женщин второго поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия / Ю.А. Дударева, Я.Н. Шойхет, В.А. Гурьева // **Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 52-57.

20. Dudareva, J.A. Analysis of preterm delivery in the second generation of descendants, ancestors who were in the area of radiation exposure / J.A. Dudareva, V.A. Gurieva // 8th International Scientific Conference “European Applied Sciences:

modern approaches in scientific researches”: Papers of the 8th International Scientific Conference. January 30, 2014. - Stuttgart, Germany, 2014. - P. 29–31.

21. Дударева, Ю.А. Воздействие радиации на репродуктивное здоровье женщин, находившихся на следе ядерных взрывов, и их последующих поколений / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, Я.Н. Шойхет, В.С. Дронов // Пробл. клинической медицины. – 2014. – № 3. – С. 128-134.

22. Дударева, Ю.А. Состояние здоровья третьего поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия в неонатальном периоде / Ю.А. Дударева // Сб. материалов докл. XIII междунар. науч.–практ. конф. «Современные концепции научных исследований». – М., 2015. – С. 86-87.

23. Дударева, Ю.А. Оценка состояния щитовидной железы у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия и их потомков в двух поколениях / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // **Экология человека**. – 2015. – № 10. – С. 9–13.

24. Дударева, Ю.А. Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья / Ю.А. Дударева, Р.В. Дударев // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016610406 от 11.01.2016 г.

**Дударева Юлия Алексеевна**

Отдаленные последствия влияния радиационного фактора на репродуктивное  
здоровье потомков, прародители которых находились  
в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона  
29 августа 1949 года

**14.01.01 - акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Алтайский государственный медицинский университет  
г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Подписано в печать

Формат 60x90/16. Бумага офсетная. Печать ризографическая. Заказ №  
Объем 2,0 п.л. Гарнитура Таймс Нью Роман. Тираж 100 экз.