

На правах рукописи

**КУЦЕНКО ИРИНА ГЕОРГИЕВНА**

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНСКОГО ПЕРСОНАЛА  
ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

14.00.01 – акушерство и гинекология

03.00.15 – генетика

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Томск - 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Северском биофизическом научном центре ФМБА России, ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,  
профессор  
**Евтушенко Ирина Дмитриевна**

академик РАМН,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
**Пузырёв Валерий Павлович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Агаркова Любовь Аглымовна

доктор медицинских наук Юрьев Сергей Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор Назаренко Людмила Павловна

Ведущая организация ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 г. в « \_\_ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава по адресу: г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Герасимов А.В.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Будущее человечества неизбежно сопряжено с развитием атомной энергетики. Повторяющиеся инциденты на объектах атомной промышленности напоминают о необходимости тщательного изучения всевозможных аспектов влияния ионизирующего излучения (ИИ) на организм человека с учётом всех достижений современного научного знания. Научный комитет по действию атомной радиации (НКДАР) обобщает: «Современные знания не позволяют оценить с какой-либо точностью возможные последствия влияния на человека малых радиационных уровней. Многие эффекты облучения отсрочены; часто они неотличимы от эффектов других агентов; многие будут развиваться только при превышении пороговой дозы; некоторые могут быть кумулятивными в отличие от других; отдельные лица в больших популяциях и отдельные группы могут отличаться чувствительностью. Только интенсивные дальнейшие исследования помогут установить истинное положение вещей» [United Nations, 2000].

Стохастические (вероятностные, отсроченные) эффекты ИИ не имеют пороговой величины и теоретически могут развиваться при сколь угодно малой дозе отличной от нуля и рассматриваются, в основном, либо через призму онкопатологии, либо генетических эффектов. Вместе с тем, по данным ряда исследователей, это далеко не все проявления радиационного воздействия на организм человека. К их числу можно отнести описываемый рядом авторов эффект раннего старения, различные метаболические нарушения, заболевания дыхательной системы – плутониевый пневмофиброз, повышенный риск сосудистых заболеваний головного мозга и инфаркта миокарда [Бушманов А.Ю., 2004; Торубаров Ф.С., 2003; Карпов А.Б. и др., 2005; Семёнова Ю.В. и др., 2006].

Репродуктивная система женщины является одним из чувствительных индикаторов неблагоприятного влияния окружающей среды и отдельных её компонентов, включая техногенную составляющую [Айламазян Э.К. и др., 2003]. С точки зрения оценки безопасности использования источников ИИ, вызывающих облучение человека в диапазоне малых доз, анализ эффектов воздействия данного физического агента на женскую репродуктивную систему представляет чрезвычайную значимость в биологическом, медицинском и социальном аспекте, поскольку затрагивает проблему сохранения человека как биологического вида.

Крупные радиационные аварии на Урале и Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), а также многолетние ядерные испытания на Семипалатинском ядерном полигоне (СЯП) привели к облучению значительного числа лиц в различных дозовых диапазонах, в том числе и в диапазоне малых доз. Имеются многочисленные работы, посвящённые изучению состояния здоровья жителей этих территорий. Однако, по мнению авторов, оценить влияние именно малых доз ИИ на различные системы организма и, в частности, на репродуктивную систему представляется сложным, поскольку необходимо учитывать комбинированное воздействие различных неблагоприятных факторов как экзогенной, так

и эндогенной природы [Брановская Н.Ф., 1993; Гладышева О.В., 1993; Гурьева В.А., 1996; Жиленко М.И., 1993; Орлянский Н.М., 1993; Сокур Т.Н., 1992; Ульянова О.С., 1995].

Влиянию малых доз ИИ в условиях безаварийной эксплуатации производства подвергаются профессиональные контингенты предприятий атомной промышленности. Сведения о влиянии малых доз ИИ на репродуктивную систему женщин-профессионалов немногочисленны. Так, было проведено исследование среди работниц основных цехов Калининской и Смоленской атомных электростанций [Бугрова Т.И. и др., 2001–2003]. Авторы не нашли различий в частоте и структуре гинекологической патологии, функции воспроизводства, течении беременности и родов у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, по сравнению с контрольной группой.

Изучение генетической составляющей широко распространённых заболеваний человека является активно развивающейся областью научных исследований. Получены доказательства важной роли генетических факторов в детерминации многих из этих болезней. Взаимоотношение между генотипом и фенотипом имеет вероятностный характер, возникает необходимость накопления систематических данных, касающихся ассоциаций полиморфных вариантов генов с этой группой заболеваний [Пузырёв В.П. и др., 2007]. Генетические исследования репродуктивной системы женщин сосредоточены в основном на изучении таких патологических состояний, как синдром привычной потери беременности, лейомиома матки, эндометриоз. Доказано, что в развитии этих заболеваний существенную значимость приобретает влияние неблагоприятных внешних факторов, чувствительность к которым определяется наследственностью. Наличие полиморфизма генов ферментов метаболизма ксенобиотиков (ФМК) приводит к существенным межиндивидуальным различиям в биотрансформации токсичных соединений и может рассматриваться в качестве фактора предрасположенности ко многим широко распространённым заболеваниям [Baranova et al., 1997; Lin et al., 1998; Иващенко Т.Э. и др., 2001; Ляхович и др., 2000, 2002; Delfino et al., 2000; Баранов и др., 2000; Вавилин и др., 2002; 2003; Rollinson et al., 2003; Бикмаева и др., 2004; Брагина и др., 2005; Hsieh et al., 2007; Sabbioni et al., 2007].

В связи с этим актуальным и перспективным представляется исследование полиморфизмов генов ФМК у лиц, контактирующих с производственными вредностями, в том числе ионизирующим излучением.

**Цель исследования:** оценить риск развития патологии репродуктивной системы у женского персонала предприятий атомной промышленности при профессиональном длительном воздействии ионизирующего излучения в диапазоне малых доз; изучить роль полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма ксенобиотиков в развитии патологии репродуктивной системы у женского персонала предприятий атомной промышленности.

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространённость и структуру патологии репродуктивной системы у женского персонала Сибирского химического комбината, подвергающегося профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз.

2. Оценить риск развития патологии репродуктивной системы при длительном воздействии ионизирующего излучения в диапазоне малых доз.

3. Оценить наличие и характер зависимости «доза-эффект» для патологии репродуктивной системы.

4. Изучить связь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма ксенобиотиков (*GSTT1*, *GSTM1*, *CYP2E1* и *CYP2C19*) с патологией репродуктивной системы у женского персонала Сибирского химического комбината.

5. Определить факторы риска развития патологии репродуктивной системы у женского персонала СХК, подвергающегося профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз.

**Научная новизна.** В работе впервые установлено, что риск развития патологии репродуктивной системы при работе в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз увеличивается на 40%. В случае начала профессионального контакта с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в раннем репродуктивном возрасте или при длительном стаже работы в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз риск развития патологии репродуктивной системы увеличивается в 2 раза. Установлено отсутствие зависимости риска от суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в изученном диапазоне доз.

Впервые показано, что риск развития лейомиомы матки при работе в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз составляет 3% в год. Установлено отсутствие зависимости риска от суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в изученном диапазоне доз.

Впервые показано, что климактерический синдром достоверно чаще встречается у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз. Риск развития климактерического синдрома при работе в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз составляет 3% в год. Начало контакта с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в раннем репродуктивном возрасте увеличивает риск развития климактерического синдрома на 86%. Установлено отсутствие зависимости риска от суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в изученном диапазоне доз.

Впервые оценена вовлечённость генов *GSTT1*, *GSTM1*, *CYP2E1*, *CYP2C19* в развитие лейомиомы матки, климактерического синдрома, синдрома привычной потери беременности; получены новые знания об их роли в формировании клинических особенностей заболеваний.

**Практическая значимость:** Получены объективные представления о распространённости и структуре патологии репродуктивной системы во всех

возрастных группах у женского персонала предприятий атомной промышленности, подвергающегося профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз. Установлено, что распространённость патологии репродуктивной системы у женского персонала, подвергающегося профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз, статистически значительно превышает таковую у персонала, не подвергающегося воздействию радиационного фактора.

Результаты исследования позволяют прогнозировать развитие патологии репродуктивной системы у женского персонала предприятий атомной промышленности, подвергающегося профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз.

При формировании групп риска развития патологии репродуктивной системы у женского персонала предприятий атомной промышленности, подвергающегося профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз, следует учитывать возраст женщин, поскольку начало контакта с источниками ионизирующего излучения в раннем репродуктивном возрасте приводит к увеличению риска развития патологии репродуктивной системы.

Сведения о связи полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма ксенобиотиков с привычным невынашиванием беременности и со степенью тяжести климактерического синдрома могут учитываться у женщин с отягощённым анамнезом по данным заболеваниям при планировании беременности и при прогнозировании течения периода перименопаузы. Ассоциация «нулевого» генотипа гена *GSTT1* с лейомиомой матки в раннем репродуктивном возрасте может использоваться для выявления группы риска.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Распространённость патологии репродуктивной системы у женского персонала предприятий атомной промышленности достоверно выше среди персонала, подвергающегося профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз, при этом суммарная доза облучения и скорость накопления дозы не являются основными факторами развития заболеваний репродуктивной системы.

2. Распространённость климактерического синдрома достоверно выше среди женского персонала, подвергающегося профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз. Риск развития климактерического синдрома увеличивается в случае начала контакта с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в раннем репродуктивном возрасте.

3. Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма ксенобиотиков (*GSTT1*, *GSTM1*, *CYP2E1* и *CYP2C19*) оказывают влияние на фенотипические проявления лейомиомы матки, количество самопроизвольных абортов, степень тяжести климактерического синдрома вне зависимости от характера воздействия производственных факторов.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XLI научно-практической конференции «Гигиена, организация

здравоохранения и профпатология» (Новокузнецк, 2006), на Всероссийской научно-практической конференции «Здоровый ребёнок» (Томск, 2006), на VIII и IX Всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2006, 2007), на I региональном форуме «Мать и дитя» (Казань, 2006), на XI Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Кемерово, 2007), на Всероссийской конференции «Проблемы медико-демографического развития и воспроизводства населения в России и регионах Сибири» (Иркутск, 2007), IV международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения» (г. Томск, 2007), на пленарном заседании регионального отделения Всероссийского общества акушеров-гинекологов.

**Внедрение в практику.** Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами, интернами и клиническими ординаторами лечебного факультета на кафедре акушерства и гинекологии СибГМУ, в работе клиничко-диагностического центра № 2 клинической больницы 81 ФМБА России, в работе отделения скрининга и диагностики клинического отдела Северского биофизического научного центра ФМБА России, генетической клиники НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН.

**Публикации.** По материалам исследования опубликовано 16 научных работ, из них 8 – в центральной печати.

**Структура и объём диссертации.** Работа изложена на 205 страницах машинописного текста, содержит 73 таблицы, 17 рисунков и состоит из введения, обзора литературы (первая глава), материала и методов исследования (вторая глава), результатов исследований (третья и четвёртая главы), обсуждения (пятая глава), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 282 источника, в том числе 164 отечественных и 118 иностранных.

### **Материал и методы исследования**

**Объект исследования.** В работе представлены результаты обследования 1633 женщин различных возрастных групп, обследованных в период 2005-2006 гг., представляющих персонал основного, вспомогательного производства и сотрудниц заводоуправления Сибирского химического комбината.

Для решения поставленных задач были сформированы три группы:

– основную группу составили женщины, подвергающиеся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз (n=424);

– группу внутренний контроль (n=556) составили женщины, подвергающиеся воздействию вредных химических факторов (ВХВ);

– группу внешний контроль (n=653) составили женщины, не подвергающиеся воздействию производственных факторов СХК (табл. 1).

**Характеристика женщин исследуемых групп**

Характеристики	Основная группа (n=424)	Внутренний контроль (n=556)	Внешний контроль (n=653)
Средний возраст, лет	48,8±9,7	44,9±10,6	44,9±10,6
Женщины репродуктивного возраста, %	34,2%	47,7%	50,4%
Женщины перименопаузального возраста, %	65,8%	52,3%	49,6%
Стаж работы на СХК, лет	21,8±10,7	17,6±11,2	16,7±11,3

Диапазон доз внешнего  $\gamma$ -облучения у женщин основной группы варьировал от 0,06 до 265,2 мЗв (медиана вариационного ряда 9,57; интерквартильный размах от 3,3 до 21,14); 92% женщин получили суммарную дозу от 0 до 50 мЗв, у 8% женщин уровень суммарной дозы составил от 51 до 265,1 мЗв. Средняя суммарная доза внешнего облучения (СДВО) в группе – 19,1 мЗв.

**Характеристика регионального медико-дозиметрического регистра работников СХК и населения ЗАТО Северск.** Для реализации эпидемиологических подходов к оценке воздействия ИИ был использован медико-дозиметрический регистр (МДР), который представляет собой постоянно действующую и пополняемую систему сбора, систематизации персонифицированной информации и научного анализа данных. В базе данных РМДР содержится информация относительно всех работавших (за все годы от начала действия предприятия по настоящее время) и работающих сотрудников СХК, из них около 23 000 человек подвергались воздействию внешнего, внутреннего (за счёт инкорпорированного  $^{239}\text{Pu}$ ) или сочетанного облучения. СХК является одним из крупнейших в мире комплексов предприятий атомной промышленности. В 1953 г. выдана первая продукция на заводе разделения изотопов (ЗРИ), в 1955 г. запущен первый атомный реактор, к 1967 г. были введены в эксплуатацию все объекты СХК.

С целью оценки всего спектра изучаемых стохастических эффектов воздействия ИИ (традиционных и гипотетических) в рамках РМДР создан ряд тематических регистров, сформированных по критерию значимости как с точки зрения оценки возможного воздействия малых доз ИИ на развитие данных заболеваний, так и с точки зрения их места в структуре заболеваемости и смертности населения промышленно-развитых стран: это регистры онкологических заболеваний, врождённых пороков развития и наследственных болезней, заболеваний щитовидной железы, остеопороза, острого инфаркта миокарда (РОИМ).



**Методы эпидемиологического исследования.** В работе использованы метод сплошного одномоментного поперечного исследования и метод «случай-контроль» [Гринхальх Т., 2004].

Сплошное одномоментное поперечное исследование было предпринято для изучения распространённости и структуры гинекологической патологии среди женского персонала СХК. Исследование «случай-контроль», проведённое среди больных с лейомиомой матки и климактерическим синдромом, позволило оценить риск развития этих заболеваний у работниц, подвергавшихся длительному профессиональному  $\gamma$ -облучению [Гринхальх Т., 2004].

**Методика проведения одномоментного поперечного исследования.** Для изучения распространённости (частоты) и структуры гинекологической патологии, а также для установления картины распространённости факторов риска гинекологической патологии среди женского персонала СХК с учётом воздействия радиационного (внешнее  $\gamma$ -излучение) фактора было организовано сплошное одномоментное поперечное исследование работниц СХК и служащих заводоуправления СХК, приуроченное к регламентному медосмотру.

Используемая в работе анкета, разработанная в ГУ НИИ Медицины труда (г. Москва, 2000) позволяла получить информацию, касающуюся возрастных характеристик женщин, акушерского, гинекологического и соматического анамнеза. Кроме того, принимали во внимание возраст начала и продолжительность профессиональной деятельности на СХК с учётом производства. Гинекологический скрининг включал стандартный гинекологический осмотр, изучение степени чистоты влагалищного отделяемого, взятие мазков с экто- и эндоцервикса для проведения цитологического исследования.

Обследование проводилось на базе клинико-диагностического центра № 2 клинической больницы 81 ФМБА России, (главный врач Кубат И.И.).

**Методика исследования «случай-контроль».** Для уточнения риска развития лейомиомы матки и климактерического синдрома при длительном воздействии малых доз были организованы исследования «случай-контроль».

В группу «случай» в каждом исследовании вошли женщины, подвергавшиеся воздействию ИИ в диапазоне малых доз и верифицированным диагнозом. Группа «контроль» формировалась из женщин, подвергавшихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, не страдающих лейомиомой матки или климактерическим синдромом. Группа «случай» и группа «контроль» в каждом исследовании были сопоставимы по возрасту и уровню обследования.

В исследовании «случай-контроль» для лейомиомы матки в качестве «случаев» выступали женщины с лейомиомой матки ( $n=91$ ), в качестве «контролей» – женщины без гинекологической патологии ( $n=91$ ). В группе «случай» суммарная накопленная доза общего внешнего облучения варьировала от 0,06 до 122 мЗв (медиана вариационного ряда 9,57; интерквартильный размах от 3,5 до 17,9 мЗв). В группе «контроль» суммарная накопленная доза общего внешнего облучения варьировала от 0,42 до 265,2 мЗв (медиана вариационного ряда 7,3; интерквартильный размах от 2,3 до 18,5 мЗв).

Каждая женщина была описана переменными, включавшими набор факторов риска лейомиомы матки: возраст менархе, паритет, исход последней беременности, контрацептивный анамнез [Вихляева Е.М., 2004].

В исследовании для климактерического синдрома группу «случай» составили женщины перименопаузального возраста, подвергавшиеся воздействию ИИ в диапазоне малых доз (n=118) и страдающие климактерическим синдромом. Группа «контроль» (n=161) состояла из женщин перименопаузального возраста, подвергавшихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, но без симптомов климактерического синдрома. В группе «случай» суммарная накопленная доза общего внешнего облучения варьировала от 0 до 207,4 мЗв (медиана вариационного ряда 15,35; интерквартильный размах от 6,1 до 34,2 мЗв). В группе «контроль» суммарная накопленная доза общего внешнего  $\gamma$ -облучения варьировала от 0 до 265,2 (медиана вариационного ряда 12,8; интерквартильный размах от 4,3 до 21,1 мЗв).

Группы «случай» и «контроль» были сопоставимы по возрастному составу, социально-экономическим параметрам и уровню обследования. Каждая женщина была описана переменными, включавшими набор факторов риска КС (отягощённый гинекологический анамнез, наличие лейомиомы матки, паритет, использование гормональной контрацепции, экстрагенитальная патология) [Сметник В.П., 2006].

**Трансвагинальная эхография органов малого таза с цветовым доплеровским картированием** проводилась на аппарате Acuson Aspen с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и влагалищного датчика 7,0 МГц в режиме реального времени. Изучали размеры и структуру матки, яичников, состояние эндометрия. Определяли скорость кровотока и индекс резистентности в миоматозных узлах, эндометрии, яичниках. Исследование проводилось в диагностическом центре Северского биофизического научного центра. Исследование проведено 129 женщинам с лейомиомой матки: 48 из основной группы, 29 из группы внутреннего контроля, 52 из группы внешнего контроля.

**Определение маркёров гормонального фона.** Уровень концентрации эстрадиола, тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов определяли в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции на автоматическом электроиммунохемилюминисцентном анализаторе третьего поколения ELEXIS 1010 (Швейцария). В работе применяли наборы фирмы Roshe. У женщин репродуктивного возраста и у женщин перименопаузального возраста с сохранённым менструальным циклом забор крови осуществляли до 10-го дня менструального цикла. Исследование гормональных показателей проводилось на базе клиничко-биохимической лаборатории лечебно-диагностического центра КБ № 81 (зав. лабораторией – канд. мед. наук Радзивил Т.Т.).

**Молекулярно-генетическое исследование.** Объект исследования составили 293 сотрудницы СХК. Из них 89 женщин представляли «основную» группу, 57 – группу «внутренний контроль», 147 – группу «внешний контроль». Среди всех женщин, подвергнутых генотипированию, у 87 (29,7%) не было

гинекологической патологии, у 206 (70,3%) выявлены различные заболевания репродуктивной системы. Женщин раннего репродуктивного возраста было 40 (13,65%), позднего репродуктивного – 98 (33,45%), пременопаузального – 71 (24,2%), постменопаузального – 84 (28,7%).

В ходе работы был изучен полиморфизм генов ферментов I и II фазы метаболизма ксенобиотиков: ген цитохрома P450 2C19-*CYP2C19* – полиморфизм 681G>A; ген цитохрома P450 2E1-*CYP2E1* – полиморфизм 7632T>A; ген глутатион S-трансферазы  $\theta$ 1-*GSTT1* (делеция); ген глутатион S-трансферазы  $\mu$ 1-*GSTM1* (делеция). Обозначения аллелей генов цитохромов P450 использованы согласно единой классификации, рекомендованной D. Nelson (1996). Для генотипирования индивидов по указанным полиморфизмам использовали образцы тотальной ДНК сотрудниц СХК, выделенной по стандартной неэнзиматической методике [Маниатис Т. и соавт., 1984; Lahiri D.K. et al., 1992]. Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в геномной базе данных (GDB) и литературе. Выделение ДНК и генотипирование осуществляли в лаборатории популяционной генетики ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (руководитель лаборатории – академик РАМН Пузырёв В.П.).

**Методы статистического анализа, использованные в работе.** Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows. При обработке полученных результатов использовали общепринятые методы статистического анализа. Анализ таблиц сопряжённости, дисперсионный анализ (ANOVA), корреляционный анализ. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости ( $p$ ) принимался равным 5%. Для изучения взаимосвязей между многими изучаемыми количественными и качественными переменными использовали логистический регрессионный анализ для отбора и ранжирования факторов по силе связи с зависимой переменной. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера [Вейр, 1995]. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

### Результаты исследования и их обсуждение

**Влияние возраста на распространённость патологии репродуктивной системы у женского персонала СХК, подвергающегося воздействию ИИ в диапазоне малых доз.** Известным фактором риска развития патологических состояний является возраст [Сивочалова О.В. 1997]. В настоящем исследовании моделирование вероятности формирования гинекологической патологии в зависимости от возраста обследованных женщин подтвердило значимость этого фактора и для развития гинекологической патологии у обследованного нами женского персонала СХК ( $\chi^2=75,8$ ;  $p<0,001$ ). (рис. 1).

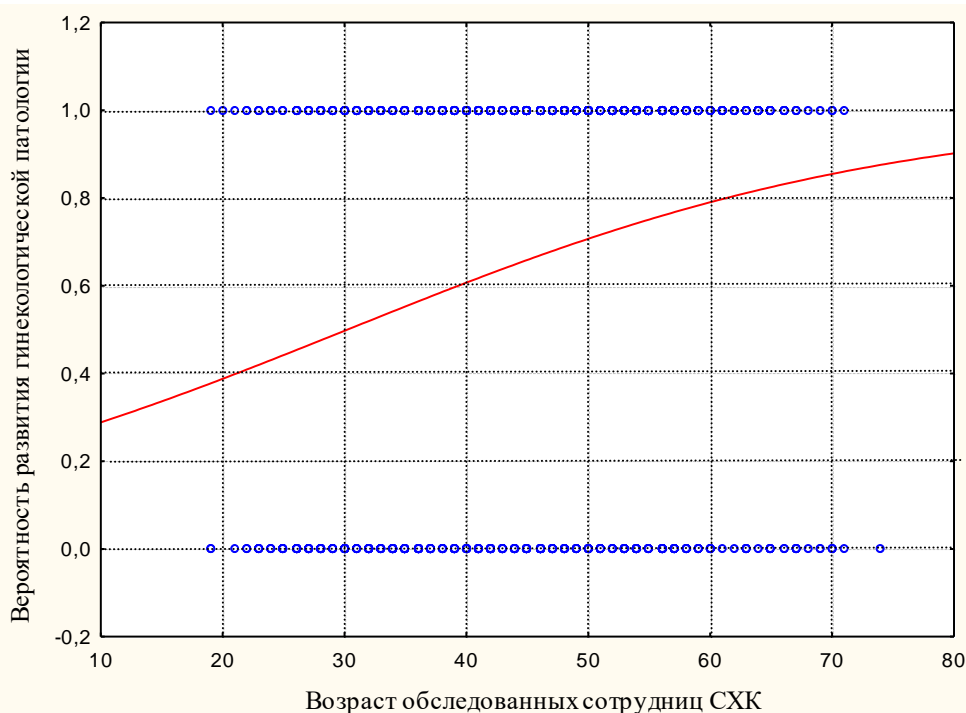


Рис. 1. Вероятное развитие гинекологической патологии в зависимости от возраста обследованных сотрудниц СХК

Средний возраст всех обследованных женщин составил  $45,9 \pm 10,4$  лет. Женщины основной группы ( $48,8 \pm 9,7$  лет) были достоверно старше женщин из групп внутреннего ( $44,9 \pm 10,4$  лет) и внешнего ( $44,9 \pm 10,6$  лет) контроля ( $p < 0,001$ ).

В основной группе было достоверно меньше женщин репродуктивного возраста и достоверно больше женщин перименопаузального возраста по сравнению с группами внутреннего и внешнего контроля (табл. 2).

Таблица 2

Распределение обследованных сотрудниц СХК по периодам жизни в группах исследования

Период жизни	Основная группа (n=424)		Внутренний контроль (n=556)		Внешний контроль (n=653)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Репродуктивный период	145	34,2	265	47,7	328	50,2	< 0,001
Перименопауза	279	65,8	291	52,3	325	49,7	

Дальнейшее исследование показало, что частота патологии репродуктивной системы у женщин основной группы так же, как и у женщин из групп внутреннего и внешнего контроля, возрастала от раннего репродуктивного возраста к постменопаузе (табл. 3), что характерно и для общей женской популяции.

Частота патологии репродуктивной системы в группах исследования женского персонала СХК по периодам жизни

Период жизни	Частота гинекологической патологии, %			p
	Основная группа (n=424)	Внутренний контроль (n=556)	Внешний контроль (n=653)	
Ранний репродуктивный	58,0	52,5	54,9	0,80
Поздний репродуктивный	66,3	69,4	74,9	0,29
Пременопауза	85,5	75,3	72,2	0,19
Постменопауза	86,7	82,6	80,5	0,23

**Распространённость патологии репродуктивной системы у женского персонала СХК, подвергающегося воздействию ИИ в диапазоне малых доз, в зависимости от стажа работы.** У лиц, работающих в неблагоприятных условиях, стаж работы так же, как и возраст, является фактором риска развития патологических состояний [Сивочалова О.В., 1997]. Средний стаж работы на СХК среди всех обследованных работниц составил  $18,4 \pm 11,3$  года. При этом средний стаж работы у женщин основной группы, подвергающихся воздействию радиационного фактора ( $21,8 \pm 10,7$  лет), был значимо больше по сравнению со стажем работы у женщин из групп внутреннего и внешнего контроля ( $17,6 \pm 11,2$  лет;  $16,7 \pm 11,2$  лет) ( $F=28,59$ ,  $p<0,001$ ).

В структуре стажа преобладали отрезки от 11 до 30 лет. Женщин с таким стажем работы было достоверно больше среди женского персонала СХК, подвергающегося воздействию ионизирующего излучения («основная» группа), по сравнению с группой внутреннего и внешнего контроля ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ). Кроме того, в основной группе было статистически достоверно меньше работниц, со стажем работы до 5 лет и от 5 до 10 лет, и статистически достоверно больше работниц со стажем работы свыше 30 лет по сравнению с группой внутреннего и внешнего контроля (табл. 4).

Частота гинекологической патологии в группах исследования сотрудниц СХК в зависимости от стажа работы представлена в табл. 5, из которой видно, что частота патологии репродуктивной системы в сравниваемых группах достоверно не различалась при стаже работы до 5 лет, от 5 до 10 лет и в отрезке от 21 до 30 лет. У женщин основной группы, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, уровень гинекологической патологии при стаже работы более 30 лет был достоверно выше (табл. 5).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что распространённость гинекологической патологии среди обследованного

женского персонала СХК находилась в прямой зависимости от возраста женщин и стажа работы. Эта зависимость наиболее чётко прослеживалась в основной группе, в которой было достоверно больше женщин перименопаузального возраста с большим стажем работы и с большей частотой гинекологической патологии.

Таблица 4

Структура стажа работы у женского персонала СХК  
в группах исследования

Группа	Стаж работы, лет					
	до 5 (n=265)	5–10 (n=193)	11–20 (n=480)	21–30 (n=418)	>30 (n=265)	
Основная группа, %	6,87	7,82	32,23	29,86	23,22	p<0,001
Внутренний контроль, %	17,64	12,91	29,82	24,55	15,09	
Внешний контроль, %	21,42	13,71	27,73	24,19	12,94	

Таблица 5

Частота гинекологической патологии у сотрудниц СХК  
в группах исследования  
в зависимости от стажа работы

Группа	Частота гинекологической патологии, %				
	Стаж работы, лет				
	до 5	5 – 10	11–20	21–30	> 30
Основная группа	37,9	63,6	72,0	67,5	83,7
Внутренний контроль	54,6	49,3	58,5	75,6	72,3
Внешний контроль	52,5	65,2	66,7	74,5	67,9
p	0,27	0,1	0,04	0,27	0,037

**Распространённость патологии репродуктивной системы у женского персонала СХК, подвергающегося воздействию ИИ в диапазоне малых доз.** Гинекологические заболевания были выявлены у 78,5% женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз («основная группа»), у 71,4% женщин, подвергающихся воздействию химических факторов («внутренний контроль»), и у 72,6% женщин, не подвергающихся воздействию производственных факторов СХК («внешний контроль»). Обращает на себя внимание, что частота патологии репродуктивной системы у женщин основной

группы была достоверно выше не только по сравнению с группами внутреннего и внешнего контроля ( $p=0,029$ ), но и по сравнению с таковой среди всех обследованных сотрудниц СХК, которая составила 73,7% ( $p=0,03$ ) (рис. 2).

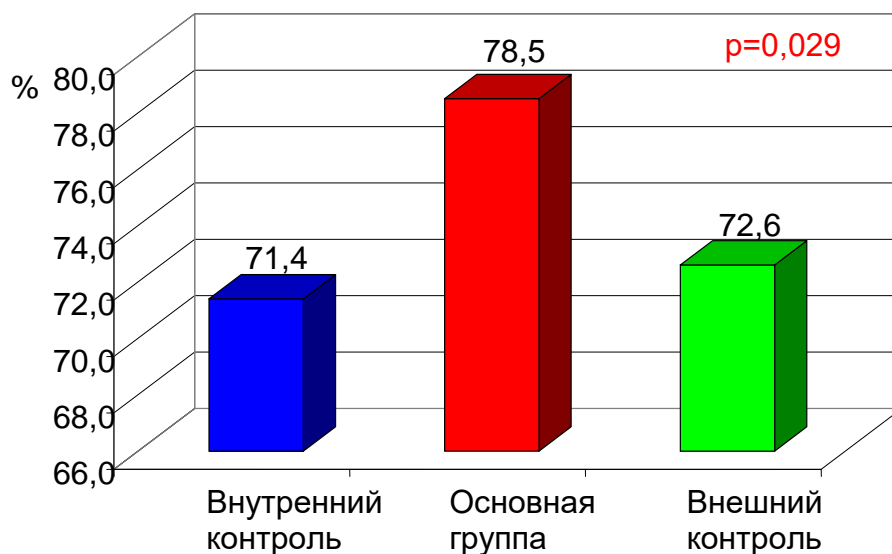


Рис. 2. Частота патологии репродуктивной системы у сотрудниц СХК в группах исследования

На основании результатов лишь поперечного исследования было бы преждевременным делать выводы о влиянии ионизирующего излучения в диапазоне малых доз на репродуктивную систему женщины. Обязательным этапом эпидемиологического исследования является определение количественной зависимости частоты изучаемого эффекта (частота патологии репродуктивной системы) от экспозиционных характеристик производственного фактора (доза ИИ). Для выполнения данного этапа мы разделили «основную группу» на подгруппы в зависимости от величины суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения. Затем мы сравнили частоту патологии репродуктивной системы в этих подгруппах. Анализ распространённости патологии репродуктивной системы в различных дозовых интервалах не выявил статистически достоверных различий ( $\chi^2=1,28$ ,  $p=0,73$ ) (табл. 6).

Таблица 6

Распределение патологии репродуктивной системы у сотрудниц СХК, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, в зависимости от уровня внешнего облучения

СДВО, мЗв	0–24 (n=223)	25–49 (n=38)	50–75 (n=12)	76–265 n=13	p
Патология репродуктивной системы, %	68,75	71,4	81,2	72,2	0,73

Для расчёта риска развития патологии репродуктивной системы у женщин, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, был проведён анализ отношения шансов. В имеющихся работах, посвящённых изучению состояния репродуктивной системы у женского персонала атомной промышленности, недостаточно внимания уделялось возрасту, в котором профессионал начинал контактировать с источниками ионизирующего излучения. Поэтому расчёт риска развития патологии репродуктивной системы проводился не только для уровня дозы облучения, но и для дополнительно введённых относительных величин, характеризующих динамику формирования дозы облучения индивидуума с учётом возраста начала контакта с источниками ионизирующего излучения, предложенных Семёновой Ю.В. с соавторами [Семёнова Ю.В. и др., 2006]:

– отношение СДВО к продолжительности профессионального облучения, т.е. к стажу работы в контакте с источниками ИИ («СДВО/стаж облучения» мЗв/год);

– отношение СДВО к возрасту начала профессионального облучения («СДВО/возраст начала стажа» мЗв/год);

– отношение стажа работы в контакте с источниками ИИ к возрасту начала облучения («стаж облучения/возраст начала стажа»).

Проведённый анализ отношения шансов показал, что риск развития патологии репродуктивной системы при работе в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения составляет 40% (ОШ=1,42 (ДИ 1,09; 1,87),  $p=0,029$ ), при этом риск не увеличивался с повышением уровня дозы в диапазоне изученных доз (ОШ=1,00 (ДИ 0,99; 1,01),  $p=0,43$ ). Было установлено, что риск развития патологии репродуктивной системы при работе в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения составляет 3% в год (ОШ=1,03 (ДИ 1,01; 1,06)),  $p=0,001$ ). В случае же начала контакта с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в раннем репродуктивном возрасте или при длительном стаже работы в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения риск развития патологии репродуктивной системы увеличивается в 2 раза (ОШ=2,1 (ДИ 1,2; 3,7),  $p=0,006$ ) (рис. 3).

Таким образом, ионизирующее излучение в диапазоне малых доз можно признать дополнительным фактором риска развития патологии репродуктивной системы у женского персонала радиационно-опасных предприятий СХК. Однако, увеличение частоты патологии репродуктивной системы у женского персонала, подвергающегося воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, не является детерминированным эффектом ионизирующего излучения, поскольку отсутствует зависимость «доза-эффект».

**Показатели гормонального фона у женского персонала СХК, подвергающегося воздействию ИИ в диапазоне малых доз, в различных возрастных периодах.**

Регуляторная ось гипоталамус – гипофиз – яичники является наиболее чувствительной в репродуктивной системе. Уровень гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и яичниковых (эстрадиол, тестостерон) гормонов у женщин основной группы



в раннем репродуктивном возрасте соответствовал средним значениям первой фазы менструального цикла и статистически достоверно не отличался от содержания аналогичных гормонов в сыворотке крови у женщин, не подвергающихся воздействию радиационного фактора (табл. 7).

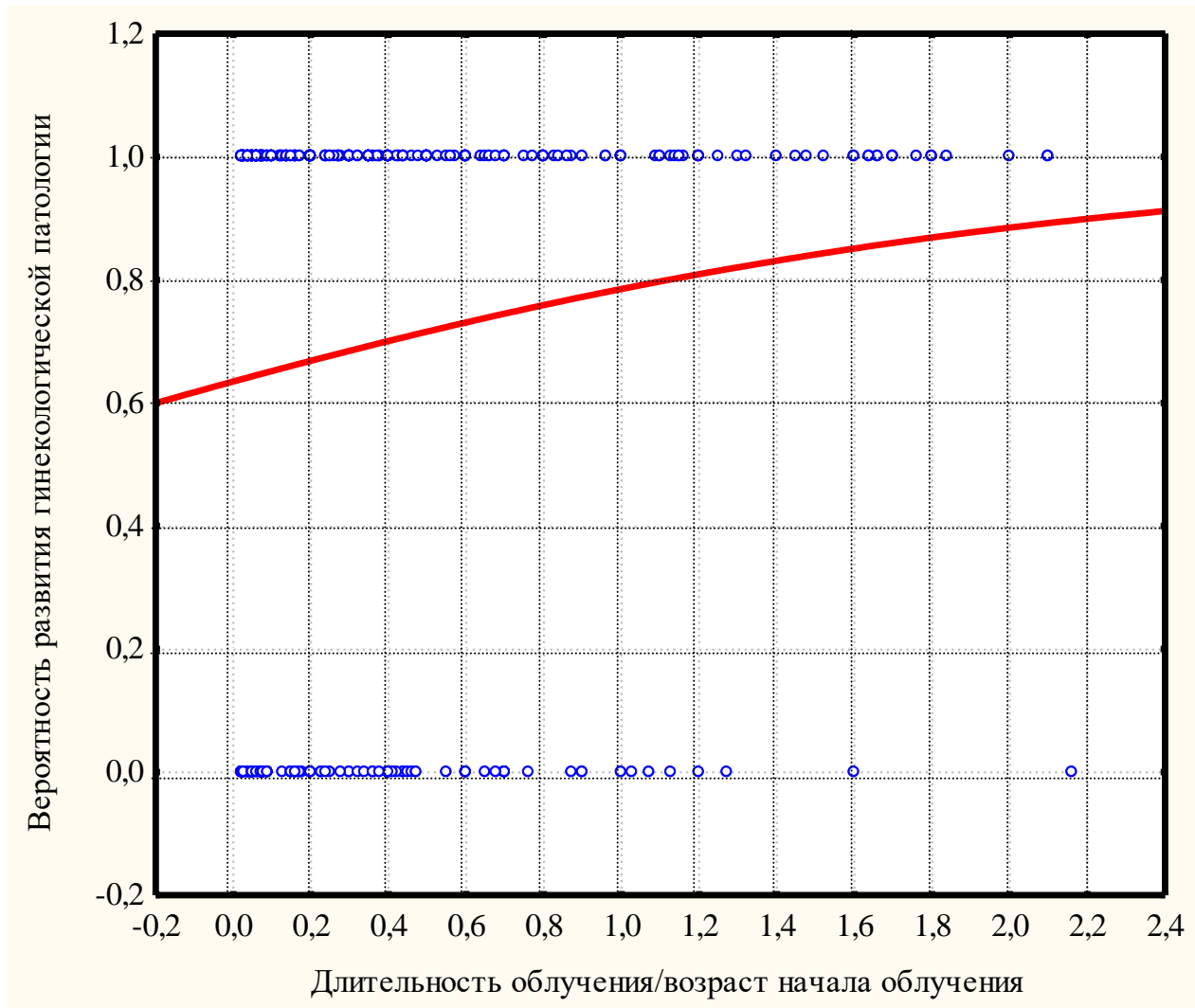


Рис. 3. Вероятное развитие гинекологической патологии в зависимости от длительности контакта и возраста начала контакта с источниками внешнего ионизирующего излучения

В позднем репродуктивном возрасте уровень ФСГ у женщин основной группы был достоверно выше, однако не превышал верхней границы нормы для фолликулярной фазы. Уровень эстрадиола у женщин основной группы значимо не отличался от такового у женщин, не подвергающихся воздействию радиационного фактора (табл. 8). Содержание ФСГ и эстрадиола в пре- и постменопаузальном периоде у женщин основной группы статистически достоверно не отличалось от уровня ФСГ и эстрадиола у женщин, не подвергающихся воздействию радиационного фактора (табл. 9, 10).

Таблица 7

Уровень гонадотропных и яичниковых гормонов у женщин раннего репродуктивного возраста в группах исследования (Me; Q 25; Q 75)

Гормон	Основная группа (n=10)	Внутренний контроль (n=10)	Внешний контроль (n=28)	F	p
Эстрадиол, пмоль/л	176,65 174,1; 211,8	144,75 97,7; 276,1	152,95 109,9; 230,7	0,55	0,57
Тестостерон, нг/л	1,9 1,1; 2,1	2,0 1,1; 2,4	1,7 0,96; 2,7	0,02	0,98
ФСГ, мМЕ/л	9,2 8,2; 13,1	7,4 6,3; 9,3	7,15 5,2; 9,8	1,65	0,20
ЛГ, мМЕ/л	7,5 4,4; 9,1	6,00 2,8; 7,5	5,35 3,05; 9,3	0,05	0,94

Таблица 8

Уровень гонадотропных и яичниковых гормонов у женщин позднего репродуктивного возраста в группах исследования (Me; Q 25; Q 75)

Гормон	Основная группа (n=25)	Внутренний контроль (n=12)	Внешний контроль (n=58)	F	p
Эстрадиол, пмоль/л	175,9 115,5; 240,1	127,2 94,2; 169,5	134,3 79,4; 187,3	1,62	0,2
Тестостерон, нг/л	1,9 1,2; 2,2	1,85 1,0; 2,4	1,4 0,95; 2,4	1,94	0,15
ФСГ, мМЕ/л	8,3 6,2; 10,4	6,9 5,5; 7,5	6,25 5,2; 7,9	4,2	0,02
ЛГ, мМЕ/л	7,3 5,2; 8,3	4,1 3,5; 5,5	5,2 3,5; 7,2	0,05	0,94

Таблица 9

Уровень гонадотропных и яичниковых гормонов у женщин пременопаузального возраста в группах исследования (Me; Q 25; Q 75)

Гормон	Основная группа (n=17)	Внутренний контроль (n=16)	Внешний контроль (n=31)	F	p
Эстрадиол, пмоль/л	78,5 64,2; 101,1	92,1 48,5; 114,4	100,1 62,7; 167,2	1,29	0,28
Тестостерон, нг/л	2,0 1,7; 2,8	2,6 2,0; 3,74	1,8 1,1; 2,5	4,91	0,01
ФСГ, мМЕ/л	14,4 14,2; 18,8	16,1 13,25; 35,15	16,2 11,6; 28,3	0,12	0,88
ЛГ, мМЕ/л	12,0 10,0; 12,6	13,55 9,85; 21,55	11,4 8,7; 14,7	0,63	0,53

Уровень гонадотропных и яичниковых гормонов у женщин  
постменопаузального возраста в группах исследования  
(Me; Q 25; Q 75)

Гормон	Основная группа (n=25)	Внутренний контроль (n=12)	Внешний контроль (n=58)	F	p
Эстрадиол, пмоль/л	25,1 12,1; 35,1	10,6 4,8; 24,8	21,8 9,7; 43,8	2,15	0,12
Тестостерон, нг/л	1,8 1,1; 2,1	1,9 1,2; 2,5	1,4 0,9; 2,3	0,65	0,52
ФСГ, мМЕ/л	84,2 64,2; 101,2	57,3 45,8; 85,4	72,2 44,2; 89,4	2,4	0,09
ЛГ, мМЕ/л	34,1 23,8; 47,5	31,0 23,7; 37,5	31,3 21,7; 37,6	0,48	0,62

Таким образом, у женского персонала СХК, подвергающегося воздействию ИИ в диапазоне малых доз, так же как и у женщин, не подвергающихся воздействию радиационного фактора («внутренний» и «внешний» контроль) уровень гонадотропных и яичниковых гормонов соответствовал возрастным показателям.

**Распространённость и структура патологии репродуктивной системы среди женского персонала СХК, подвергающегося воздействию ИИ в диапазоне малых доз, по данным сплошного одномоментного поперечного исследования.** В результате сплошного одномоментного поперечного исследования гинекологическая патология была выявлена у 1204 из 1633 обследованных женщин, что составило 73,7%.

У больных женщин в сумме было отмечено 2185 случаев различных гинекологических заболеваний, из которых 87,6% приходились на: лейомиому матки (ЛМ) – 23,3%, доброкачественную дисплазию молочной железы (ДДМЖ) – 19%, климактерический синдром (КС) – 15%, воспалительные процессы органов малого таза (ВЗОТ) – 13%, нарушения менструального цикла (НМЦ) – 9,3%, бесплодие – 6%. Среди других заболеваний (12,4%) были опухоли и кисты яичника (4%), фоновые заболевания и предрак шейки матки (3,7%), ранняя менопауза (2,3%), аденомиоз (1,4%), гиперпластические процессы эндометрия (1,1%), внематочная беременность (1,1%), а так же единичные случаи синдрома поликистозных яичников, пороков развития матки (полное удвоение матки), онкологических заболеваний репродуктивной системы (рак молочной железы, рак тела матки) (рис. 4).

Важно отметить, что частота выявленных гинекологических заболеваний у работниц СХК не превышала показателей, приводимых в литературе для общей популяции женщин [Соколова И.И., 1997; Агаркова Л.А., 2004; Благодатин В.М., 2003; Вихляева Е.М., 2004; Сметник В. П., 2006]. Обращает на себя

внимание то, что гинекологическая патология среди обследованного женского персонала СХК носила в основном гормонозависимый характер.

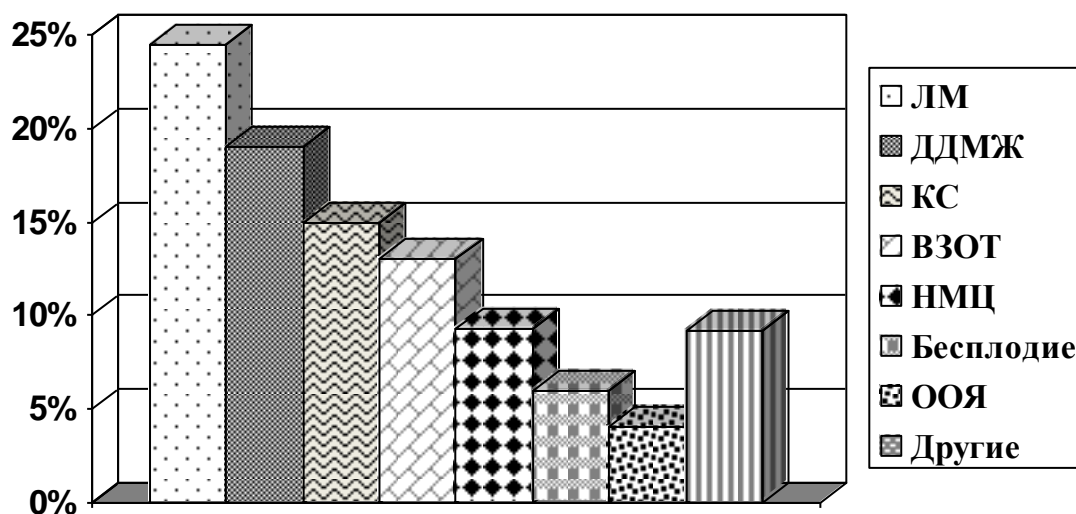


Рис. 4. Структура патологии репродуктивной системы у женского персонала СХК

Анализ структуры патологии репродуктивной системы в различные периоды жизни показал, что она соответствовала возрасту обследованных женщин. Так, у женщин раннего репродуктивного возраста ведущими заболеваниями были ВЗОТ, доброкачественная дисплазия молочных желёз и нарушения менструального цикла. У женщин позднего репродуктивного возраста преобладали лейомиома матки, доброкачественная дисплазия молочных желёз и ВЗОТ. В период пременопаузы к лейомиоме матки и доброкачественной дисплазии молочных желёз присоединяется климактерический синдром, который лидирует у женщин постменопаузального возраста (табл. 11).

Сравнение структуры гинекологической патологии показало, что в «основной» группе (воздействие ионизирующего излучения в диапазоне малых доз) так же, как и в группе «внутренний контроль» (воздействие ВХВ) и «внешний контроль» (отсутствие воздействия производственных факторов) структура гинекологической патологии соответствовала возрастному периоду жизни обследованных женщин (табл. 12).

**Частота и структура патологии репродуктивной системы у женщин раннего репродуктивного возраста, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз.** Частота патологии репродуктивной системы у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз («основная группа»), составила 58,0%, в группе «внутренний контроль» – 52,5%, в группе «внешний контроль» – 54,9% и статистически достоверно не различалась ( $p=0,8$ ).

Таблица 11

Структура патологии репродуктивной системы у обследованных сотрудниц СХК в различные (1-4) периоды жизни

Патология	1 (n=301)	2 (n=437)	3 (n=295)	4 (n=600)
Лейомиома	14 (4,65%)	133 (30,4%)	129 (44,7%)	234 (39,5%)
ДДМЖ	44 (14,6%)	137 (31,4%)	88 (29,8%)	142 (23,7%)
НМЦ	32 (10,2%)	65 (14,9%)	45 (15,3%)	101 (16,8%)
Бесплодие	24 (8%)	42 (9,6%)	30 (10,2%)	34 (5,7%)
КС	0	8 (1,8%)	55 (18,6%)	262 (43,6%)
ВЗОТ	56 (18,6%)	80 (18,3%)	39 (13,2%)	95 (15,8%)
Опухоли и кисты яичника	18 (6%)	18 (4,1%)	9 (3,0%)	35 (5,8%)
Фоновые заболевания и предрак шейки матки	23 (7,6%)	18 (4,1%)	14 (4,7%)	27 (4,5%)
Другие	10 (3,3%)	14 (3,2%)	15 (5,1%)	29 (4,8%)

Примечание: 1-ранний репродуктивный, 2-поздний репродуктивный, 3-пременопауза, 4-постменопауза

Таблица 12

Структура патологии репродуктивной системы у женского персонала СХК в группах исследования

Патология	Основная группа (n=424)	Внутренний контроль (n=556)	Внешний контроль (n=653)
	Климактерический синдром	Климактерический синдром	Климактерический синдром
Лейомиома матки	Лейомиома матки	ДДМЖ	Лейомиома матки
ДДМЖ	ДДМЖ	Лейомиома матки	ВЗОТ
НМЦ	НМЦ	ВЗОТ	Климактерический синдром
ВЗОТ	ВЗОТ	НМЦ	НМЦ

В раннем репродуктивном возрасте у женщин основной группы так же, как и в группах внутреннего и внешнего контроля в структуре гинекологической патологии лидирующие позиции занимали воспалительные заболевания органов малого таза, диспластические процессы молочной железы и нарушения менструального цикла. Достоверных различий в частоте заболеваний у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, по сравнению с женщинами из групп внутреннего и внешнего контроля не выявлено (табл. 13).

Таблица 13

Структура патологии репродуктивной системы у женщин раннего репродуктивного возраста в группах (1-3) исследования

Гинекологическая патология	Основная группа, n=50 (1)		Внутренний контроль, n=118 (2)		Внешний контроль, n=133 (3)		p		
	n	%	n	%	n	%	1–2	1–3	2–3
ВЗОТ	9	18,0	20	16,9	27	20,3	0,95	0,89	0,61
ДДМЖ	8	16,0	17	14,4	19	14,3	0,98	0,95	0,88
НМЦ	8	14,0	9	7,6	15	11,3	0,09	0,39	0,32
Бесплодие	6	12,0	8	6,8	10	7,5	0,42	0,51	0,99
Лейомиома матки	2	4,0	3	2,5	6	4,5	0,99	0,80	0,62
Опухоли и кисты яичника	3	6,0	5	4,2	10	7,5	0,92	0,97	0,41
Фоновые заболевания и предрак шейки матки	2	4,0	11	9,3	10	7,5	0,24	0,39	0,71
Другие	1	2,0	4	3,4	5	3,8	0,626	0,544	0,802

**Частота и структура патологии репродуктивной системы у женщин позднего репродуктивного возраста, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз.** Частота патологии репродуктивной системы у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз («основная группа»), составила 66,3%, в группе «внутренний контроль» – 69,4%, в группе «внешний контроль» – 74,9% и статистически достоверно не различалась ( $p=0,29$ ).

У женщин основной группы первое место занимала лейомиома матки, частота которой статистически достоверно не различалась по сравнению с таковой в группе внутреннего и внешнего контроля ( $p=0,2$ ;  $p=0,32$  соответственно). Доброкачественная дисплазия молочной железы определялась на втором месте. Частота ДДМЖ в основной группе была достоверно ниже, чем в группе внешнего контроля ( $p=0,032$ ). Нарушения менструального цикла в основной группе занимали третье место, их частота достоверно не отличалась в

сравнении с показателями групп внутреннего и внешнего контроля. Необходимо отметить, что частота ВЗОТ у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, была достоверно ниже по сравнению с группами внутреннего и внешнего контроля ( $p=0,043$ ,  $p=0,034$ ). (табл. 14).

Таблица 14

Структура патологии репродуктивной системы у женщин позднего репродуктивного возраста в группах (1-3) исследования

Гинекологическая патология	Основная группа, n=95 (1)		Внутренний контроль, n=147 (2)		Внешний контроль, n=195 (3)		p		
	n	%	n	%	n	%	1–2	1–3	2–3
Лейомиома матки	29	30,5	34	23,1	70	35,9	0,20	0,32	0,010
ДДМЖ	24	25,3	39	26,5	74	37,9	0,94	0,032	0,026
НМЦ	15	15,8	23	15,6	24	12,3	0,88	0,70	0,65
ВЗОТ	10	10,5	30	20,4	40	20,5	0,043	0,034	0,91
Бесплодие	8	8,9	14	9,5	20	10,3	0,95	0,78	0,97
Фоновые заболевания предрак шейки матки	3	3,2	8	5,4	7	3,6	0,61	0,88	0,57
Опухоли и кисты яичника	2	2,1	8	5,4	8	4,1	0,35	0,59	0,75
Климактерический синдром	3	3,15	1	0,7	4	2,05	0,001	0,051	0,004
Другие	2	2,1	5	3,4	7	3,6	0,556	0,374	0,593

**Частота и структура патологии репродуктивной системы у женщин пременопаузального возраста, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз.** Частота патологии репродуктивной системы у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз («основная группа»), составила 73,4%, в группе «внутренний контроль» – 75,3%, в группе «внешний контроль» – 72,2% и статистически достоверно не различалась ( $p=0,19$ ).

В основной группе, в группах внутреннего и внешнего контроля структура патологии репродуктивной системы была идентичной. Первые три места занимали соответственно лейомиома матки, доброкачественные диспластические процессы молочной железы и климактерический синдром (табл. 15).

Согласно данным, представленным в таблице, у женщин, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз («основная

группа»), по сравнению с группами внутреннего и внешнего контроля частота выявленной гинекологической патологии статистически достоверно не различалась.

Таблица 15

Структура патологии репродуктивной системы у женщин  
пременопаузального возраста в группах (1-3) исследования

Патология	Основная группа, n=69 (1)		Внутренний контроль, n=101 (2)		Внешний контроль, n=125 (3)		p		
	n	%	n	%	n	%	1–2	1–3	2–3
Лейомиома матки	33	47,8	44	43,6	52	41,6	0,42	0,33	0,92
ДДМЖ	25	36,2	27	26,7	36	28,8	0,25	0,37	0,85
Климактерический синдром	15	21,7	16	15,8	24	19,2	0,33	0,64	0,53
НМЦ	9	13,0	14	13,9	22	17,6	0,94	0,53	0,56
ВЗОТ	9	13,0	15	14,9	15	12,0	0,91	0,99	0,67
Бесплодие	9	13,0	11	10,9	10	8,0	0,85	0,38	0,61
Фоновые заболевания и предрак шейки матки	4	5,8	4	4,0	2	0,16	0,85	0,24	0,50
Опухоли и кисты яичника	2	2,9	6	5,9	3	2,4	0,58	0,79	0,31
Другие	0	0	9	8,9	6	4,8	0,011	0,060	0,219

**Частота и структура патологии репродуктивной системы у женщин постменопаузального возраста, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз.** Частота патологии репродуктивной системы у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз («основная группа»), составила 86,7%, в группе «внутренний контроль» – 82,6%, в группе «внешний контроль» – 80,5% и статистически достоверно не различалась ( $p=0,23$ ).

У женщин основной группы первое место в структуре патологии репродуктивной системы занимал климактерический синдром, частота которого была достоверно выше по сравнению с группой «внешний контроль». На втором месте в основной группе – лейомиома матки. Частота ЛМ статистически достоверно не отличалась от таковой в группах внутреннего и внешнего контроля. Доброкачественная дисплазия молочной железы определялась на третьем месте, её частота была достоверно выше по сравнению с группой «внутренний контроль» ( $p=0,034$ ) (табл. 16).



Структура патологии репродуктивной системы у женщин  
постменопаузального возраста в группах (1-3) исследования

Патология	Основная группа n=210 (1)		Внутренний контроль n=190 (2)		Внешний контроль n=200 (3)		p		
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Климактерический синдром	103	49,0	82	43,1	77	38,5	0,16	0,019	0,41
Лейомиома матки	77	36,7	70	36,8	80	40,0	0,95	0,55	0,59
ДДМЖ	57	27,1	36	18,9	49	24,5	0,034	0,62	0,23
ВЗОТ	38	18,1	25	13,2	32	16,0	0,22	0,67	0,52
Опухоли и кисты яичника	14	6,7	9	4,7	12	6,0	0,54	0,94	0,74
Фоновые заболевания и предрак шейки матки	9	4,3	7	3,7	11	5,5	0,96	0,37	0,54
Другие	16	7,6	5	2,6	8	4,0	0,025	0,090	0,44

Таким образом, распространённость и структура патологии репродуктивной системы у женского персонала СХК, подвергающегося профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, соответствовали возрастным периодам жизни. В *раннем репродуктивном периоде* структура и частота выявленной гинекологической патологии у женского персонала СХК, подвергающегося профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, достоверно не различалась по сравнению с таковыми у женщин из группы внутреннего и внешнего контроля. В *позднем репродуктивном периоде* воспалительные заболевания органов малого таза регистрировались достоверно реже, у женского персонала, подвергающегося профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, по сравнению с группами внутреннего и внешнего контроля ( $p=0,043$ ,  $p=0,034$ ), частота доброкачественной дисплазии молочной железы была достоверно ниже по сравнению с группой «внешний контроль» ( $p=0,032$ ). В *пременопаузальном периоде* у женского персонала СХК, подвергающегося профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, частота гинекологической патологии статистически достоверно не различалась с таковой в группах внутреннего и внешнего контроля. В *постменопаузальном периоде* у женского персонала СХК, подвергающегося профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, частота климактерического синдрома была достоверно выше по сравнению с группой «внешний контроль» ( $p=0,019$ ), а частота доброкачественной дисплазии молочной железы выше по сравнению с группой «внутренний контроль» ( $p=0,034$ ).

**Распространённость и клиническое течение лейомиомы матки среди всех обследованных сотрудниц СХК. Известные факторы риска развития лейомиомы матки у работниц СХК.** Лейомиома матки занимала первое место в структуре гинекологической патологии, выявленной у женского персонала СХК. Частота ЛМ у работниц СХК составила 23,3% и не превышала данных, опубликованных в литературе [Тихомиров А.Л., 2006; Вихляева Е.М., 2004; Сидорова И.С., 2000]. Согласно данным литературы, пик заболеваемости ЛМ приходится на репродуктивный возраст. В нашем исследовании диагноз ЛМ устанавливался в возрасте  $41,3 \pm 7,2$  лет. Длительность заболевания ЛМ составила в среднем  $8,5 \pm 7,8$  лет. Стаж работы на СХК при выявлении заболевания равнялся  $13,8 \pm 9,0$  лет, что составило 60% от общего стажа работы на СХК.

В настоящее время к высоко значимым факторам риска развития ЛМ относятся этническая принадлежность (чёрная раса), избыточная масса тела, наследственность. Продолжается исследование значения возраста менархе, паритета, контрацептивного анамнеза и некоторой соматической патологии в качестве факторов риска развития ЛМ [Вихляева В.М., 2004].

Поскольку избыточная масса тела и наследственность являются общепризнанными высоко значимыми факторами риска развития ЛМ, мы проанализировали у обследованных нами сотрудниц СХК те факторы, роль которых в развитии ЛМ изучается: возраст менархе, количество беременностей, паритет, отсутствие родов, количество аборт, бесплодие, исход последней беременности, применение гормональной контрацепции.

У обследованных нами женщин с ЛМ возраст менархе был статистически значимо ниже по сравнению с женщинами без ЛМ ( $p=0,002$ ), количество беременностей, родов и аборт было достоверно больше у женщин с ЛМ ( $p<0,001$ ); женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы, было достоверно больше среди женщин без ЛМ. Последняя беременность, закончившаяся родами, встречалась одинаково часто, как среди женщин с ЛМ, так и без ЛМ ( $p=0,58$ ).

В табл. 17 представлены отношения шансов анализируемых факторов риска.

Таблица 17

Относительный риск развития лейомиомы матки у женского персонала СХК

Факторы риска	ОШ	95% ДИ	p
Раннее menarche	1,10	1,04; 1,19	< 0,001
Количество беременностей более трех	1,10	1,05; 1,13	< 0,001
Роды в анамнезе	2,70	1,66; 4,42	< 0,001
Количество родов более трех	1,40	1,22; 1,59	< 0,001
Бесплодие	0,89	0,72; 1,1	0,30
Аборт	1,10	1,02; 1,12	0,002
Роды при последней беременности	0,94	0,76; 1,16	0,58
Гормональная контрацепция	0,40	0,25; 0,65	< 0,001

Наиболее тесной оказалась связь ЛМ с родами: риск развития ЛМ у рожавших женщин возрастает в 2,7 раза. Выявлена зависимость развития ЛМ от числа родов: риск развития ЛМ увеличивается на 40% после третьих родов. Риск развития ЛМ увеличивается на 10% у женщин, имеющих более 3 беременностей, и на 10% после каждого прерывании беременности. Как показало исследование, снижение возраста менархе на один год от 12 лет повышает вероятность развития ЛМ в последующем на 10%, а применение гормональной контрацепции снижает риск развития ЛМ на 40%.

**Распространённость и клиническое течение лейомиомы матки у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз.** Частота ЛМ у женщин основной группы составила 34,7%, у женщин из группы «внутренний контроль» – 27,5%, у женщин из группы «внешний контроль» – 32,2%. Частота ЛМ у женщин основной группы была достоверно выше, по сравнению с женщинами из группы «внутренний контроль» ( $p=0,019$ ).

Средний возраст выявления ЛМ составил в основной группе  $41,1 \pm 8,32$  лет, в группе «внутренний контроль» –  $42,24 \pm 5,9$  лет, в группе «внешний контроль» –  $40,8 \pm 7,2$  лет и статистически достоверно не различался ( $p=0,14$ ).

Частота маточных кровотечений у женщин с ЛМ составила 15,1%. В «основной» группе – 17,8%, в группе «внутренний контроль» – 17,5%, в группе «внешний контроль» – 11,4% ( $p=0,6$ ). В структуре маточных кровотечений у женщин с ЛМ, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, так же как в группе «внутренний контроль» и «внешний контроль» преобладали циклические маточные кровотечения по типу меноррагии. Частота меноррагии в «основной» группе составила 77,0%, в группе «внутренний контроль» – 85,2%, в группе «внешний контроль» – 83,3% и статистически достоверно не различалась ( $p=0,6$ ).

Частота оперативных вмешательств у женщин с ЛМ в объёме субтотальной гистерэктомии, составила в основной группе 19,2%, в группе внутреннего контроля 13,0% и в группе внешнего контроля 14,8%. Статистически достоверной разницы в частоте гистерэктомии в группах не выявлено ( $\chi^2=4,74$ ,  $p=0,09$ ). Возраст хирургической менопаузы в группах достоверно не отличался и составил в основной группе  $43,1 \pm 6,12$  лет, в группах внутреннего и внешнего контроля  $45,3 \pm 4,6$  лет и  $45,2 \pm 4,6$  лет соответственно ( $F=1,2$ ;  $p=0,3$ ). Структура показаний к хирургическому лечению ЛМ в группах была идентична: быстрый рост опухоли, маточные кровотечения и лейомиома матки больших размеров. Обратил на себя внимание тот факт, что наиболее частой причиной оперативного вмешательства по поводу ЛМ, как у женщин основной группы, так и в группах внутреннего и внешнего контроля был «быстрый рост» опухоли.

Таким образом, у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз («основная группа»), частота ЛМ была достоверно выше по сравнению с группой «внутренний контроль» (воздействие ВХВ). Однако клиническое течение ЛМ, показания к гистерэктомии и частота гистерэктомии у женщин основной группы достоверно не отличались от таковых в группах внутреннего и внешнего контроля.

**Результаты трансвагинальной эхографии органов малого таза с цветовым доплеровским картированием у больных лейомиомой матки в группах исследования.** Трансвагинальная эхография органов малого таза в сочетании с цветовым доплеровским картированием была выполнена 129 женщинам с ЛМ: 48 – из основной группы, 29 – из группы внутреннего контроля, 52 – из группы внешнего контроля. Исследование проводилось на аппарате Acuson Aspen с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и влагалищного датчика 7,0 МГц в режиме реального времени.

При трансвагинальной эхографии оценивали размеры матки, величину, тип роста, структуру и число миоматозных узлов, состояние полости матки и яичников. Доплеровское исследование включало определение локализации внутриопухолевого кровотока (центральный, периферический), измерение скорости артериального кровотока в опухолевых узлах. При скорости кровотока более 15 см/с, в центре и на периферии опухолевого узла, выставляли диагноз «лейомиома матки с тенденцией к росту».

В основной группе так же, как в группах внутреннего и внешнего контроля наиболее часто выявлялась ЛМ без увеличения размеров тела матки. Её частота в группах составила соответственно 50%, 62,1%, 48,1% ( $p=0,54$ ).

У женщин основной группы, как и у женщин из групп внутреннего и внешнего контроля, преобладала ЛМ с солитарным узлом. По данным трансвагинальной эхографии, у женщин с ЛМ было выявлено три типа опухолевых узлов: интерстициальный (с центральным, центрифугальным и центрипетальным ростом), субсерозный и субмукозный. У женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, так же, как и у женщин из групп внутреннего и внешнего контроля наиболее часто выявлялся интерстициальный тип с центральным ростом (67,5%, 56,3%, 78,2% соответственно).

Частота ЛМ с тенденцией к росту в исследуемых группах достоверно не различалась и составила 33,3% у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, 41,4% у женщин, подвергающихся воздействию ВХВ, 28,9% у женщин, не подвергающихся воздействию производственных факторов ( $\chi^2=1,31$ ,  $p=0,51$ ).

Таким образом, у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, по сравнению с женщинами из групп внутреннего и внешнего контроля, метод трансвагинальной эхографии с цветовым доплеровским картированием не выявил значимых различий таких характеристик ЛМ, как: количество, локализация, размеры миоматозных узлов, наличие или отсутствие тенденции к росту.

**Анализ результатов исследования «случай-контроль» для лейомиомы матки.** Как было показано ранее, частота ЛМ у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз («основная группа»), была достоверно выше по сравнению с женщинами, подвергавшимися воздействию ВХВ («внутренний контроль») ( $p=0,019$ ).

Для изучения вклада ИИ в развитие ЛМ было проведено исследование по типу «случай-контроль» среди женщин основной группы, подвергающихся

воздействию ИИ в диапазоне малых доз. Группу «случай» составляли женщины с верифицированным диагнозом ЛМ ( $n=91$ ), «контроль» – женщины без гинекологической патологии ( $n=91$ ). «Случаи» и «контроли» были сопоставимы по возрасту и уровню обследования.

В группе «случай» и «контроль» сравнивались абсолютные величины, характеризующие профессиональный контакт с ионизирующим излучением (суммарная доза внешнего облучения (СДВО), стаж работы в контакте с источниками внешнего ИИ (стаж облучения) и относительные величины, характеризующие динамику формирования дозы внешнего облучения индивидуума с учётом возраста начала контакта с источниками ИИ.

Из всех изученных показателей профессионального контакта с ИИ, в группе «случай» значимо выше был стаж облучения ( $p=0,034$ ), кроме того женщины с ЛМ были старше здоровых женщин ( $p=0,01$ ).

В исследовании «случай-контроль» изучена связь между условиями формирования индивидуальных доз облучения и ЛМ. Риск развития ЛМ при контакте с источниками ИИ составляет 3% в год (ОШ=1,03 (ДИ 1,00; 1,05),  $p=0,01$ ). При длительной работе в контакте с источниками ИИ, либо при начале контакта с источниками ИИ в молодом возрасте риск развития ЛМ составляет 60% (ОШ=1,61 (ДИ 1,01; 2,55),  $p=0,04$ ). Риск не зависел от суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в изученном диапазоне доз (ОШ=1,00; (ДИ 0,99; 1,01),  $p=0,83$ ) и от скорости накопления дозовой нагрузки (ОШ=0,9 (ДИ 0,8; 1,0),  $p=0,2$ ).

Таким образом, для развития ЛМ у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, значимым является стаж работы в контакте с источниками ИИ. Уровень суммарной дозы и скорость накопления дозы ИИ не влияют на заболеваемость лейомиомой матки.

#### **Анализ течения перименопаузального периода у женского персонала СХК (результаты одномоментного поперечного исследования).**

Среди всех обследованных сотрудниц СХК женщин перименопаузального периода было 895 (54,8%) человек. Средний возраст женщин составил  $53,75 \pm 5,5$  лет (от 46 до 74 лет). Возраст начала менопаузы в группе не отличался от опубликованных данных и составил  $47,8 \pm 3,6$  лет, однако переход к менопаузе был короче –  $1,9 \pm 0,1$  лет, по сравнению с данными литературы – 4 года [Сметник В.П., 2006]. Средний возраст естественной менопаузы у работниц СХК составил в среднем  $48,6 \pm 4,5$  лет.

У женщин основной группы, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, возраст менопаузы ( $47,7 \pm 3,6$  лет) достоверно не отличался от такового у женщин из группы внутреннего ( $47,9 \pm 3,4$  лет) и внешнего контроля ( $47,8 \pm 3,8$  лет) ( $p=0,99$ ). Длительность перехода к менопаузе во всех трёх группах также статистически достоверно не различалась и составила в «основной» группе  $1,7 \pm 1,3$  лет, в группе «внутренний контроль»  $1,9 \pm 1,5$  лет и в группе «внешний контроль»  $2,1 \pm 1,8$  лет ( $p=0,18$ ). Средний возраст менопаузы у женщин основной группы составил  $49,3 \pm 4,0$  лет, в группах внутреннего и внешнего контроля  $49,0 \pm 3,6$  лет и  $49,7 \pm 3,9$  лет соответственно ( $p=0,28$ ).

*Показатели гормонального фона у обследованных женщин перименопаузального возраста в группах исследования.* Ранее было показано, что содержание эстрадиола и гонадотропинов в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста в группах статистически значимо не различалось. Поскольку влияние ИИ и ВХВ на яичники может проявиться спустя длительное время, мы сравнили показатели гормонального фона у женщин перименопаузального возраста в группах исследования (табл. 18).

Таблица 18

Сравнительная характеристика гормонального статуса обследованных работниц СХК перименопаузального возраста в группах (1-3) исследования (Me (Q25; Q75))

Уровень гормона	Основная группа, n=54(1)	Внутренний контроль, n=35(2)	Внешний контроль, n=61(3)	p		
				1-2	1-3	2-3
Эстрадиол, пмоль/л	33,9 16,4; 65,1	34,4 5,9; 89,6	58,4 21,1; 121,7	0,78	0,01	0,07
ФСГ, мМЕ/л	65,85 18,8; 94,9	45,8 16,1; 66,6	28,9 15,3; 72,8	0,07	0,01	0,64
ЛГ, мМЕ/л	27;45 12,6; 40,9	23,7 12,9; 34,8	19,6 10,9;32,6	0,34	0,08	0,40

Результаты гормонального исследования свидетельствуют о том, что «старение» гонад у женщин перименопаузального возраста, подвергавшихся ранее воздействию ИИ в диапазоне малых доз («основная группа»), более выражено по сравнению с женщинами из группы внешнего контроля. Об этом свидетельствует содержание эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови.

Течение перименопаузы оценивали по типу менструального цикла в пременопаузе, частоте и форме климактерического синдрома. Течение перименопаузы считалось осложнённым при наличии любой формы КС и менструальном цикле с патологической кровопотерей.

*Характеристика менструального цикла.* В период перехода к менопаузе у женщин основной группы, как и у женщин из групп внутреннего и внешнего контроля, преобладали менструальные циклы без патологической кровопотери: 74,9% в основной группе, 75,6% в группе внутреннего контроля и 72,9% в группе внешнего контроля. В остальных случаях менструальные циклы с патологической кровопотерей (меноррагия, чередование олигоменореи с ДМК) осложнили течение пременопаузы у каждой четвёртой женщины во всех трёх группах: у 25,1% женщин основной группы, у 24,4% женщин группы внутреннего контроля и у 27,1% женщин из группы внешнего контроля. При этом гиперменструальный синдром встречался чаще в группе внешнего контроля.

*Климактерический синдром (ранние симптомы).* Среди всех обследованных нами женщин перименопаузального возраста жалобы на приливы жара и гипергидроз предъявляли 317 женщин, что составило 35,4%. Сравнение распространённости КС в исследуемых группах показало, что у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз («основная группа»), частота КС была статистически значимо выше и составила 42,5%, в группе внутреннего контроля 33,7%, в группе внешнего контроля 31,1% ( $\chi^2=9,06$ ;  $p=0,010$ ). У женщин основной группы, как и у женщин из групп внешнего и внутреннего контроля, преобладала лёгкая форма КС – 56,8%, 60,2% и 60,4% соответственно. Частота средней и тяжёлой формы климактерического синдрома в группах достоверно не различалась ( $\chi^2=1,9$ ;  $p=0,75$ ).

Таким образом, сроки появления симптомов пременопаузы и возраст менопаузы у женщин, подвергающихся воздействию ИИ в диапазоне малых доз, статистически значимо не отличались от таковых у женщин, подвергающихся воздействию ВХВ («внутренний контроль») и не подвергающихся воздействию производственных факторов («внешний контроль»). Переход к менопаузе был одинаково коротким во всех трёх группах по сравнению с данными литературы.

У женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, патологическое течение перименопаузального периода наблюдалось достоверно чаще за счёт статистически значимо более высокой частоты климактерического синдрома. По содержанию эстрадиола и гонадотропных гормонов в сыворотке крови отмечен более выраженный дефицит яичниковых гормонов у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, по сравнению с женщинами, не подвергавшимися воздействию радиационного фактора.

**Анализ результатов исследования «случай-контроль» в группе женщин с климактерическим синдромом.** Поскольку частота КС была выше у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, было проведено исследование «случай-контроль» для уточнения ранжированного вклада ИИ в развитие климактерического синдрома.

Группу «случай» составили женщины перименопаузального возраста, подвергавшиеся воздействию ИИ ( $n=118$ ) и страдающие КС, группа «контроль» ( $n=161$ ) состояла из числа женщин перименопаузального возраста, подвергавшихся воздействию ИИ, но без симптомов КС. По данным РМДР, у женщин, страдающих КС, суммарная накопленная доза общего внешнего облучения варьировала от 0 до 207,4 мЗв (медиана вариационного ряда составила 15,4 мЗв, интерквартильный размах 6,1; 34,2). В группе «контроль» суммарная накопленная доза общего внешнего облучения варьировала от 0 до 137,9 мЗв (медиана вариационного ряда 12,5 мЗв; интерквартильный размах 4,6; 25,4).

Кроме профессиональных характеристик у женщин, вошедших в исследование, учитывались факторы, с которыми связывают риск развития КС: сопутствующая гинекологическая патология, наличие лейомиомы матки, нарушения менструального цикла в анамнезе, количество беременностей, количество родов, экстрагенитальная патология. Сравнение показало, что в группе «случай» частота сопутствующей гинекологической патологии была значимо выше ( $p < 0,001$ ). По другим характеристикам группы «случай» и «контроль» достоверно не различались.

Изучение гормонального фона в группе «случай» и в группе «контроль» показало, что у женщин, страдающих КС, уровень ФСГ и ЛГ был достоверно выше ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,05$ ), а уровень эстрадиола достоверно ниже ( $p = 0,007$ ), по сравнению с женщинами без симптомов КС.

Для изучения вклада ИИ в развитие КС мы сравнили в группе «случай» и группе «контроль» абсолютные величины, характеризующие профессиональный контакт с ИИ (СДВО, стаж облучения, возраст начала внешнего облучения) и относительные величины, характеризующие динамику формирования дозы облучения.

У женщин с КС («случай») контакт с источниками внешнего ионизирующего излучения происходил достоверно раньше ( $p = 0,03$ ) и стаж работы в контакте с источниками внешнего ИИ был достоверно больше ( $p = 0,03$ ). Значимость возраста начала облучения и стажа облучения в развитии КС подтверждает достоверно более высокое значение отношения «стаж облучения/возраст начала стажа» в группе «случай» ( $p = 0,01$ ), что происходит при увеличении стажа работы в контакте с источниками ИИ, либо при начале контакта с источниками ИИ в молодом возрасте.

Изучение взаимосвязи между изучаемыми характеристиками формирования индивидуальных доз и КС показало, что риск развития КС при начале контакта с источниками внешнего ИИ в раннем репродуктивном возрасте увеличивается на 3% (ОШ=0,97 (ДИ 0,95; 0,99),  $p = 0,03$ ). Каждый год работы в контакте с источниками внешнего ИИ увеличивает риск развития КС на 2% (ОШ=1,02 (ДИ 1,00; 1,05),  $p = 0,030$ ). Длительный контакт с источниками внешнего ИИ, начавшийся в раннем репродуктивном возрасте, увеличивает риск развития КС на 86% (ОШ=1,86 (ДИ 1,12; 3,06),  $p = 0,014$ ).

Для выявления возможной связи между ИИ в диапазоне малых доз и степенью тяжести КС, мы провели анализ отношения шансов, который показал связь между возрастом начала внешнего облучения и формой КС (ОШ=0,95 (ДИ 0,91; 0,99),  $p = 0,013$ ). Риск развития более тяжёлых форм КС возрастает в случае начала контакта с источниками ИИ в раннем репродуктивном возрасте. Корреляционный анализ с вычислением коэффициента непараметрической корреляции Спирмана выявил прямую значимую корреляцию между формой КС и показателем «СДВО/возраст начала стажа» ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,022$ ).



Таким образом, исследование по типу «случай-контроль» позволило выделить факторы, способствующие развитию КС у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию малых доз ионизирующего излучения. Из представленных данных следует, что вероятность развития КС повышается в следующих случаях:

- при увеличении стажа работы, т.е. при большей продолжительности облучения;
- при начале контакта с источниками внешнего ИИ в раннем репродуктивном возрасте;
- при увеличении отношения «Продолжительность облучения / возраст начала облучения», что происходит при увеличении стажа работы в контакте с источниками ИИ, либо при начале контакта в молодом возрасте.

Вероятность развития более тяжёлых форм КС увеличивается при увеличении отношения «СДВО / возраст начала стажа», что происходит при высокой скорости прироста СДВО, когда женщина подвергается максимальной экспозиции (в диапазоне «малых» доз) в начале профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения.

**Беременность и роды у женского персонала СХК.** Течение беременности и родов оценивалось нами как среди всех обследованных работниц СХК, так и в исследуемых группах. Среди всех обследованных сотрудниц СХК беременность была у 1536 (94%) женщин. В среднем на одну женщину приходилось  $4,2 \pm 3,0$  беременности. У женщин репродуктивного возраста в среднем было  $3,2 \pm 2,4$  беременности, у женщин перименопаузального возраста (в репродуктивном периоде) –  $5,0 \pm 3,2$  беременности ( $p < 0,001$ ). По данным Российского общества акушеров-гинекологов частота бесплодных браков в России составляет 15–18% [Сидельникова В.М., 2002]. Частота бесплодия у женского персонала СХК составила 8,0%: первичное бесплодие – 2,2%, вторичное – 5,8%.

Беременность в период работы на СХК была у 914 (56%) из 1633 обследованных женщин. Из них у 374 (37,6%) отмечено осложнённое течение беременности. Структура наиболее частых осложнений беременности у женского персонала СХК представлена в табл. 19.

Как видно из таблицы, у обследованных нами сотрудниц СХК в совокупности угроза прерывания беременности, самопроизвольный выкидыш, несостоявшийся выкидыш и преждевременные роды занимают первое место и составляют 27,3%, что несколько выше данных для общей популяции – 20% [Сидельникова В.М., 2002]. Частота гестоза в Российской Федерации варьирует в широких пределах от 3 до 21%, а частота развития раннего токсикоза составляет 2–3% [Акушерство: национальное руководство, 2008]. У обследованных нами сотрудниц СХК показатель частоты гестоза занимал среднее положение, но показатель частоты раннего токсикоза значительно превышал российские данные. Показатель частоты внематочной беременности у работниц СХК практически не отличался от российского показателя.

Осложнения беременности у женского персонала СХК  
в период работы на комбинате

Осложнения беременности	Распространённость осложнений беременности у сотрудниц СХК (n = 914)
Невынашивание беременности, абс. (%)	
Угроза прерывания беременности	134(14,7%)
Самопроизвольный выкидыш	90 (9,8%)
Несостоявшийся выкидыш	13 (1,4%)
Преждевременные роды	14 (1,5%)
Другие осложнения	
Гестоз	94 (10,3%)
Ранний токсикоз беременных	86 (9,4%)
Внематочная беременность	39 (4,3%)

Среди всех обследованных нами работниц СХК рожавших женщин было 1501(92%). В обследованной группе выявлен суженный тип воспроизводства, поскольку в среднем на одну женщину приходилось  $1,55 \pm 0,8$  родов. При этом у женщин репродуктивного возраста среднее количество родов было равным  $1,25 \pm 0,8$ , у женщин перименопаузального возраста (в репродуктивном периоде)  $1,8 \pm 0,7$  ( $p < 0,001$ ).

Роды в период работы на СХК были у 703 (43%) женщин, осложнения родов отмечены у 185 (26,3%) женщин. Частота родов через естественные родовые пути составила 89,6%, частота операции кесарева сечения – 10,4%.

Осложнения родов у работниц СХК в период работы на комбинате представлены аномалиями родовой деятельности – 18,2%, преждевременным излитием околоплодных вод – 5,3%, ручным отделением плаценты – 1,6%, тазовым предлежанием – 0,4%, ПОНРП – 0,4%. Частота выявленных осложнений сопоставима с данными общей популяции [Национальное руководство по акушерству, 2008].

Частота осложнений беременности у женщин, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, составила 43,1%, у женщин, подвергающихся воздействию химических факторов – 38,2%, у женщин не подвергающихся воздействию производственных факторов – 41,6%. Различия между группами были статистически недостоверны ( $\chi^2=1,5$ ,  $p=0,47$ ). Структура осложнений беременности в группах исследования в период работы на СХК представлена в таблице 20, согласно данным которой, частота невынашивания беременности у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, и у женщин, не подвергающихся воздействию производственных факторов СХК, была достоверно выше по сравнению с женщинами, подвергшимися

воздействию химических факторов ( $p=0,03$ ). По другим осложнениям беременности группы статистически достоверно не различались (табл. 20)

Таблица 20

Осложнения беременности у женского персонала СХК  
в группах исследования в период работы на комбинате

Осложнения беременности	Основная группа (n=274)	Внутренний контроль (n=306)	Внешний контроль (n=334)	p
Невынашивание беременности, %				
Угроза прерывания беременности	19,3	18,4	19,4	0,95
Самопроизвольный выкидыш	12,0	5,9	11,7	0,02
Преждевременные роды	2,75	1,75	1,55	0,6
Несостоявшийся выкидыш	1,1	1,3	1,8	0,75
Всего:	35,15	27,35	34,55	0,03
Другие осложнения беременности, %				
Гестоз	14,2	13,6	12,4	0,8
Ранний токсикоз беременных	13,8	11,8	11,2	0,7
Внематочная беременность	3,65	3,9	5,1	0,6

Роды в период работы на предприятии были у 703 (43%) обследованных сотрудниц СХК. Осложнения родов отмечены у 59 (27,2%) женщин «основной» группы, у 58 (25,1%) женщин группы «внутренний контроль» и у 68 (26,25%) женщин из группы «внешний контроль». Частота осложнений родов в группах исследования достоверно не различалась ( $\chi^2=0,25$ ,  $p=0,87$ ). Поскольку наиболее частым осложнением родов были аномалии родовой деятельности, мы сравнили их распространённость в исследуемых группах. Частота аномалий родовой деятельности у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз, составила 19,7%, у женщин, подвергающихся воздействию ВХВ – 18,0%, у женщин, не подвергающихся воздействию производственных факторов СХК – 17,0% и значимо не различалась ( $\chi^2=0,6$ ,  $p=0,75$ ).

Таким образом, частота осложнений беременности и родов у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ИИ в диапазоне малых доз («основная группа»), сопоставима с таковой у женщин из групп внутреннего и внешнего контроля. Структура и частота осложнений беременности и родов у женского персонала СХК в целом соответствуют показателям в общей популяции.

**Роль полиморфных вариантов генов метаболизма ксенобиотиков в формировании патологии репродуктивной системы у женского персонала СХК.** В ходе работы изучен полиморфизм генов ферментов I и II фазы метаболизма ксенобиотиков: ген цитохрома P450 2C19-CYP2C19 –

полиморфизм 681G>A; ген цитохрома P450 2E1-*CYP2E1* – полиморфизм 7632T>A; ген глутатион S-трансферазы  $\theta$ 1-*GSTT1* – del; ген глутатион S-трансферазы  $\mu$ 1-*GSTM1* – del.

Рассматриваемые локусы генов цитохрома P450 в выборке женского персонала СХК характеризовались невысоким уровнем аллельного разнообразия. Наблюдаемая гетерозиготность составила 0,229 (для локуса 681G>A *CYP2C19*) и 0,101 (для локуса 7632T>A *CYP2E1*). Наблюдаемое распределение генотипов для полиморфных вариантов генов цитохрома P450-*CYP2C19* (681G>A) и *CYP2E1* (7632T>A) соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (табл. 21).

Таблица 21

Распределение генотипов генов *CYP2E1* и *CYP2C19*  
у женского персонала СХК

Локус	Кол-во	Частота	Hobs	Hexp	D	$\chi^2$	p
<i>CYP2C19</i> *1/*1	223	76,11	0,229	0,218	0,0484	0,504	0,407
681G>A *1/*2	67	22,87					
*2/*2	3	1,02					
Всего	293						
<i>CYP2E1</i> DD	254	88,81	0,101	0,115	0,1174	3,041	0,083
7632T>A DC	29	10,14					
CC	3	1,05					
Всего	286						

Примечание. В таблице приведены наблюдаемая (Hobs) и ожидаемая (Hexp) гетерозиготности (в %), относительное отклонение (D) Hobs от Hexp,  $\chi^2$  – значение критерия хи-квадрат, p – достигнутый уровень значимости отклонения наблюдаемого распределения генотипов от ожидаемого при равновесии Харди-Вайнберга.

Полученные оценки частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *CYP2C19* и *CYP2E1* в изученной выборке женского персонала СХК соответствовали таковым для ранее изученных европеоидных популяций, описанных в литературе.

При сравнении распределений генотипов для изученных локусов генов ФМК между тремя группами (основная, внутренний контроль, внешний контроль) различий не наблюдалось (p=0,084–0,965).

**Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма ксенобиотиков в развитии лейомиомы матки у работниц СХК.** Для оценки генетической компоненты развития ЛМ у работниц СХК мы использовали подход сравнения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов ФМК у женщин с ЛМ и здоровых, был проведен поиск ассоциаций с признаками, характеризующими фенотип болезни.

Сравнение частот аллелей и генотипов в отношении всех изученных полиморфизмов у женщин с ЛМ и без ЛМ различий в распределении не выявило (табл. 22).

Распределение генотипов генов *CYP2C19*, *CYP2E1*, *GSTT1* и *GSTM1* у женщин с наличием лейомиомы матки и без лейомиомы матки

Локус	Генотип	Миома «Да»	Миома «Нет»	Всего	$\chi^2$	p
<i>CYP2C19</i> 681G>A	*1/*1	134	89	223	0,62	0,430
	*1/*2	38	29	67		
	*2/*2	1	2	3		
	Всего	173	120	293		
<i>CYP2E1</i> 7632 T>A	DD	150	104	254	0,36	0,551
	DC	19	10	29		
	CC	0	3	3		
	Всего	169	117	286		
<i>GSTT1</i> (делеция)	“+”	147	94	241	2,14	0,144
	“-“	26	26	52		
	Всего	173	120	293		
<i>GSTM1</i> (делеция)	“+”	126	86	212	0,05	0,826
	“-“	47	34	81		
	Всего	173	120	293		

Примечание. В таблице представлены численности генотипов, значения критерия  $\chi^2$  и достигнутый уровень значимости (p) различий частот аллелей в группах женщин с миомой и без миомы.

При сравнении групп женщин с ЛМ и без ЛМ с учетом воздействия вредных факторов производства различий в распределении частот аллелей и генотипов в отношении всех изученных полиморфизмов также не наблюдали (p=0,139–0,789).

Мы провели анализ связи полиморфных вариантов изучаемых генов с возрастом выявления ЛМ и стажем работы на СХК (табл. 23).

Таблица 23

Взаимосвязь полиморфизма генов *CYP2C19*, *CYP2E1*, *GSTT1* и *GSTM1* с возрастом выявления лейомиомы матки и стажем работы на СХК

Ген	Возраст выявления лейомиомы матки		Стаж работы на СХК	
	F	p	F	p
<i>CYP2C19</i> 681G>A	0,65	0,4218	2,42	0,1217
<i>CYP2E1</i> 7632 T>A	0,40	0,5265	0,22	0,6414
<i>GSTT1</i> (делеция)	6,47	0,0118	5,39	0,0215
<i>GSTM1</i> (делеция)	1,19	0,2775	1,80	0,1816

Примечание. F – коэффициент Р.Фишера, p – достигнутый уровень значимости однофакторного дисперсионного анализа.

При оценке связи генетического полиморфизма *CYP2C19*, *CYP2E1*, *GSTT1* и *GSTM1* с возрастом выявления ЛМ и стажем работы, статистически значимые результаты получены для «нулевого» полиморфизма гена *GSTT1*. У гомозиготных носителей делеции («нулевой» генотип) средний возраст выявления ЛМ был значимо ниже –  $37,31 \pm 1,37$  года ( $n=25$ ) по сравнению с носителями альтернативных генотипов –  $41,09 \pm 0,58$  года ( $n=138$ ).

Анализ связи генетического полиморфизма изучаемых локусов с типом ЛМ (простая/пролиферирующая) не выявил статистически достоверных различий.

У женщин с простой ЛМ отмечены различия в распределении генотипов гена *CYP2E1*: в группе больных с увеличением размеров тела матки наблюдали статистически значимое накопление аллеля С (25,0 %) по сравнению с группой без увеличения размеров тела матки (4,0%) ( $p=0,013$ ).

**Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма ксенобиотиков и течение перименопаузального периода у женского персонала СХК.** В результате проведённого нами исследования не было выявлено связи генетической изменчивости изученных локусов с возрастом начала пременопаузы и возрастом наступления менопаузы. Ни по одному из исследуемых локусов не было обнаружено связи с наличием/отсутствием КС (табл. 24). Однако была выявлена ассоциация «нулевого» генотипа гена *GSTM1* с тяжёлой формой КС ( $\chi^2=6,42$ ;  $p=0,040$ ).

Таблица 24

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов ФМК у женщин, страдающих климактерическим синдромом и без симптомов климактерического синдрома

Генотип	Климактерический синдром		p
	Да	Нет	
<i>CYP2C19</i>			
*1/*1, n (%)	27 (73,0)	100 (76,3)	0,76
*1/*2+*2/*2, n (%)	10 (27,0)	31 (23,7)	
<i>CYP2E1</i>			
DD, n (%)	33 (89,2)	111 (94,6)	0,83
CC+CD, n (%)	4 (10,8)	17 (5,4)	
<i>GSTT1</i>			
+/, n (%)	33 (89,2)	101 (77,1)	0,1
«нулевой» генотип, n (%)	4 (10,8)	30 (22,9)	
<i>GSTM1</i>			
+/, n (%)	27 (73,0)	94 (66,7)	0,88
«нулевой» генотип, n (%)	10 (27,0)	37 (33,3)	

Примечание. n – численность индивидов в группе; p – уровень значимости достигнутый точным критерием Фишера.

**Связь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма ксенобиотиков с особенностями репродуктивной функции у женского персонала СХК.** При изучении репродуктивной функции особое внимание уделялось таким показателям, как первичное бесплодие и привычное невынашивание беременности. У обследованных женщин не выявлено статистически значимых связей изученных локусов с этими характеристиками функции воспроизводства. Однако для полиморфного варианта гена *GSTT1* была обнаружена статистически значимая связь с количеством самопроизвольных абортов. Достигнутый уровень значимости при сравнении числа самопроизвольных абортов в группах индивидов, различающихся по генотипам гена *GSTT1* составил 5,41%. Тем не менее, выявлено, что из 41 женщины, у которых были самопроизвольные аборты, 8 женщин с «нулевым» генотипом по *GSTT1* имели по одному выкидышу, тогда как из 33 женщин с «ненулевыми» генотипами – 21 имела по одному выкидышу, 11 – по два выкидыша и 1 – три выкидыша ( $p=0,043$ ; для сравнения групп использовался тест максимального правдоподобия).

Таким образом, наблюдаемое распределение генотипов генов *CYP2E1*, *CYP2C19*, у женского персонала СХК соответствует ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга.

Распределение генотипов исследуемых полиморфных вариантов генов 1 и 2 фазы ФМК в основной группе, группах внутреннего и внешнего контроля существенно не различалось.

Для аллельного варианта гена *CYP2E1* показано: в группе женщин с простой ЛМ и увеличенными размерами тела матки наблюдали статистически значимое накопление аллеля С (25%) по сравнению с женщинами с простой ЛМ без увеличения размеров тела матки (4%) ( $p=0,013$ ).

«Нулевой» генотип гена *GSTT1* преобладал в группе, характеризующейся более ранним возрастом выявления ЛМ. Для индивидов с «ненулевым» генотипом гена *GSTT1* отмечено более высокое количество самопроизвольных абортов ( $p=0,043$ ). Выявлена ассоциация «нулевого» генотипа гена *GSTM1* с тяжёлой формой КС ( $p=0,040$ ).

### **Выводы**

1. Распространённость патологии репродуктивной системы достоверно выше у женского персонала Сибирского химического комбината, подвергающегося профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, по сравнению с персоналом, не подвергающимся воздействию радиационного фактора.

2. Риск развития патологии репродуктивной системы у женского персонала, подвергающегося профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз, увеличивается на 40% по сравнению с персоналом, не подвергающимся воздействию радиационного фактора.

3. Риск развития патологии репродуктивной системы при профессиональном длительном воздействии внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз, начавшемся в раннем репродуктивном возрасте, увеличивается в 2 раза и не зависит от суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в изученном диапазоне доз.

4. Риск развития лейомиомы матки при работе в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз составляет 3% в год и не зависит от суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в изученном диапазоне доз.

5. Климактерический синдром достоверно чаще встречается у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз. Риск развития климактерического синдрома при работе в контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз составляет 3% в год. Риск развития климактерического синдрома при профессиональном длительном контакте с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения, начавшемся в раннем репродуктивном возрасте, составляет 86% и не зависит от суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в изученном диапазоне доз.

6. Полиморфный вариант гена *GSTT1* ассоциирован с ранней манифестацией лейомиомы матки и уменьшением числа самопроизвольных абортов вне зависимости от вида воздействия производственных факторов. «Нулевой» генотип гена *GSTM1* ассоциирован с тяжёлой формой климактерического синдрома, вне зависимости от вида воздействия производственных факторов. Аллельный вариант 7632Т>А гена *CYP2E1* ассоциирован с увеличением размеров матки при простой лейомиоме вне зависимости от вида воздействия производственных факторов.

7. Факторами риска развития патологии репродуктивной системы у женского персонала Сибирского химического комбината, подвергающегося профессиональному длительному воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в диапазоне малых доз, являются возраст начала облучения и длительность контакта с источниками ионизирующего излучения.

### Практические рекомендации

1. Рекомендуется ограничить допуск к работе на радиационно-опасные производства предприятий атомной промышленности женщин раннего репродуктивного возраста, поскольку начало контакта с источниками внешнего  $\gamma$ -излучения в этом возрасте приводит к увеличению риска развития патологии репродуктивной системы.

2. Рекомендуется определение полиморфизма гена *GSTT1* у женщин с привычным невынашиванием беременности.

3. Рекомендуется определение «нулевого» генотипа *GSTM1* для прогнозирования течения перименопаузы.



### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. К вопросу о влиянии ионизирующего излучения на репродуктивную систему женщин / И.Г. Куценко, А.Б. Карпов, И.Д. Евтушенко, Р.М. Тахауов // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2006. – № 4. – С. 47–51.
2. Сравнительная оценка патологии репродуктивной системы у работниц предприятий ядерно-топливного цикла в условиях воздействия факторов производственной среды / И.Г. Куценко, Р.М. Тахауов, И.Д. Евтушенко и др. // *Сибирский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 21, № 5. – С. 80–82.
3. Оценка патологии репродуктивной системы у работниц сибирского химического комбината / И.Г. Куценко, Р.М. Тахауов, И.Д. Евтушенко и др. // *Сибирский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 21, № 5. – С. 83–85.
4. Ионизирующее излучение и репродуктивная система женщин. Обоснование проблемы / И.Г. Куценко, А.Б. Карпов, И.Д. Евтушенко, Р.М. Тахауов // *Актуальные проблемы медицины труда и экологии: Матер. ХLI науч.-практ. конф. с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология»*. – Новокузнецк, 2006. – С. 62–65.
5. Частота и структура гинекологической патологии у работниц Сибирского химического комбината / И.Г. Куценко, Р.М. Тахауов, И.Д. Евтушенко и др. // *Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии* / Под ред. В.Б. Цхай. – Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2006. – Вып. 13. – С. 393–397.
6. Результаты многофакторного анализа перименопаузального периода у женщин, подвергающихся профессиональному воздействию «малых» доз ионизирующего излучения / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // *Мать и Дитя в Казани: Матер. форума*. – Казань, 2007. – С. 290–291.
7. Оценка частоты и клинического течения лейомиомы матки у женщин, подвергающихся профессиональному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне «малых» доз / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // *Вестник Кузбасского научного центра*. – 2007. – Вып. 4. – С. 264–267.
8. Сравнительная оценка частоты и структуры гинекологической патологии у работниц предприятия атомной индустрии / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // *Матер. Всероссийской конф. «Проблемы медико-демографического развития и воспроизводства населения в России и регионах Сибири»*. – Иркутск, 2007. – С. 156–159.
9. Клинические характеристики перименопаузального периода у женщин, подвергающихся воздействию техногенных факторов / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // *Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (МЕЕИР-IV): Матер. IV междунар. науч.-практ. конф.* – Северск; Томск, 2007. – С. 41–42.
10. Оценка патологии репродуктивной системы у работниц радиохимического производства в условиях комплексного воздействия

производственных факторов / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (МЕЕИР-IV): Матер. IV междунар. науч.-практ. конф.– Северск; Томск, 2007. – С. 43–44.

11. Оценка распространённости и клинического течения миомы матки у работниц предприятий атомной индустрии / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (МЕЕИР-IV): Матер. IV междунар. науч.-практ. конф.– Северск; Томск, 2007. – С. 44–45.

12. Оценка риска развития лейомиомы матки у женщин, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне «малых» доз / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 4, вып. 1. – Т. 23. – С. 68–71.

13. Течение перименопаузального периода у женщин, подвергающихся профессиональному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне «малых» доз / И. Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 213–220.

14. Распространённость и клиническое течение лейомиомы матки у женщин, подвергающихся профессиональному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне «малых» доз / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, В.П. Болотова и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2008. – Т.53 – № 5. – С. 21–25.

15. Полиморфизм генов ферментов метаболизма ксенобиотиков у женщин с лейомиомой матки, работающих в условиях ядерно-химического производства / Е.Ю. Брагина, И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко и др. // Медицинская генетика. – 2009. – Т.8.–№ 1. – С.25–30.

16. Распространённость и структура гинекологической патологии у работниц атомной промышленности в зависимости от условий формирования дозы облучения и уровня накопленной дозы облучения / И.Г. Куценко, И.Д. Евтушенко, А.Б. Карпов и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24.–№ 1. – С. 51–54.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЭС	– атомная электростанция;
ВХВ	– вредные химические вещества;
ВЗОТ	– воспалительные заболевания органов таза;
ГП	– гинекологическая патология;
ГППМ	– гиперпластические процессы миометрия;
ДДМЖ	– доброкачественная дисплазия молочной железы;
ДИ	– доверительный интервал;
Зв	– зиверт;
ЗРИ	– завод разделения изотопов;
ИИ	– ионизирующее излучение;
КАЭС	– Калининская атомная электростанция;
КС	– климактерический синдром;
ЛМ	– лейомиома матки
МДР	– медико-дозиметрический регистр;
НМЦ	– нарушения менструального цикла;
НРБ	– нормы радиационной безопасности;
НКДАР	– научный комитет по действию атомной радиации;
ОШ	– отношение шансов;
ПЦР	– полимеразно-цепная реакция;
РМДР	– региональный медико-дозиметрический регистр;
САЭС	– Смоленская атомная электростанция;
СДВО	– суммарная доза внешнего облучения;
СХК	– Сибирский химический комбинат;
СЯП	– Семипалатинский ядерный полигон;
ФМК	– ферменты метаболизма ксенобиотиков;
ЧАЭС	– Чернобыльская атомная электростанция;
СYP2C19	– цитохром 2C19
СYP2E1	– цитохром 2E1
GSTM1	– глутатион-S-трансфераза мю 1
GSTT1	– глутатион-S-трансфераза тета 1

Тираж 100. Заказ № .  
Томский государственный университет  
систем управления и радиоэлектроники  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40