

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Дударева Юлия Алексеевна

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

14.01.01 – АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор  
Гурьева Валентина Андреевна

Томск – 2016

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПОТОМКОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Дизайн исследования .....	43
2.2 Характеристика групп.....	49
2.3 Методы исследования.....	52
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	58
ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПОТОМКОВ, ПРАРОДИТЕЛИ КОТОРЫХ НАХОДИЛИСЬ В ЗОНЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ.....	64
3.1 Гинекологическая патология у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия .....	64
3.2 Экстрагенитальная патология у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия .....	75
3.3 Состояние систем иммунитета и гемостаза у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия.....	85
3.4 Особенности течения беременности, родов у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия.....	96
3.5 Морфологические особенности плацент потомков во втором поколении, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия.....	122
3.6 Состояние новорожденных у женщин второго поколения потомков .....	125

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО И СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПОТОМКОВ С СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ ПОКОЛЕНИЙ МАТЕРЕЙ И ПРАМАТЕРЕЙ .....	128
4.1 Состояние репродуктивного и соматического здоровья поколения матерей .....	128
4.2 Состояние репродуктивного и соматического здоровья поколения прапраматерей.....	141
4.3 Сравнительная оценка состояния здоровья женщин трех поколений.....	157
ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА СТЕПЕНИ РИСКА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПОТОМКОВ, С ЦЕЛЬЮ ОБОСНОВАНИЯ КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.....	170
5.1 Повреждающие факторы репродуктивного здоровья трех поколений женщин.....	171
5.2 Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков.....	182
5.3 Принципы реабилитации отдаленных последствий радиации у потомков во втором поколении.....	195
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	199
ВЫВОДЫ.....	215
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	218
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	220
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	222
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	252

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

Репродуктивное здоровье женщины – это неотъемлемая составляющая общего здоровья организма и в современных условиях является критерием эффективности социально-экономической политики государства [17].

Доказано влияние на состояние здоровья различных внешних факторов: экономических, социальных и экологических [109, 120, 199].

Оценка отдаленных последствий нарушения репродуктивного здоровья потомков вследствие воздействия неблагоприятных экологических факторов не теряет своей актуальности и в настоящее время, учитывая происходящие техногенные катастрофы, повышение радиационного фона в некоторых регионах [107, 168, 195, 221].

В настоящее время имеются данные многочисленных исследований по оценке негативных изменений состояния здоровья населения и их потомков в когорте облученных лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии, пострадавших от аварийных ситуаций на предприятиях атомной промышленности, находившихся в зоне влияния Семипалатинского ядерного полигона [141, 197, 222, 253, 255]. Мировому сообществу известно, что последствия подобных инцидентов, отражают отсроченные (стохастические) эффекты радиационного воздействия [146].

Изучение результатов воздействия связано с определенными трудностями выделения роли отдельных факторов (в том числе, радиационного) в ухудшении здоровья потомства, в связи с тем, что происходит суммация отрицательных эффектов, в результате – взаимное усиление негативных последствий [15, 75, 121].

Максимальная реализация отдаленных пострadiационных эффектов может наблюдаться в первых 2-3 поколениях [132]. Полная элиминация генетического груза, обусловленного радиационным воздействием в популяции, происходит к 7-10 поколению [132].

Установлено, что здоровье потомков во многом определяет существующая вероятность «программирования» не только соматических заболеваний, но и нарушений репродуктивного здоровья, и определяется это передачей наследственной информации от родителей и прародителей, влиянием факторов внешней среды на материнский организм и ее состоянием здоровья [26, 70, 127].

Иммунная система – одна из первых отвечает на воздействие радиации, при этом формируются нарушения на клеточном и субклеточном уровнях [177]. Изучение иммунной системы у потомков может подтвердить не только факт радиационного воздействия и обосновать повреждающие механизмы у прародителей, но и установить отдаленные пострадиационные эффекты и риски нарушения репродуктивного здоровья – при изучении влияния на состояние здоровья потомков.

В настоящее время имеются данные об ухудшении состояния репродуктивного здоровья женщин первого поколения потомков [48]. Однако работ по исследованию отдаленных радиационных воздействий на репродуктивное здоровье второго поколения потомков в фертильном возрасте в доступной литературе не найдено.

Признанное воздействие на популяцию Алтайского края (закон Российской Федерации № 2 от 10 января 2002 г. «О социальных гарантиях гражданам, подвергшимся радиационному воздействию вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне») дает возможность рассматривать женщин второго поколения потомков, которые вступили в настоящее время в фертильный возраст, как популяцию для изучения отсроченного воздействия радиации на репродуктивное здоровье [136].

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

## **Степень разработанности темы**

Тема оценки состояния репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков в отечественной и зарубежной науке разработана недостаточно. Задача сохранения репродуктивного здоровья потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия, является приоритетной.

Имеющиеся данные по исследованию состояния здоровья лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского ядерного полигона, переживших атомную бомбардировку в Японии, пострадавших от сброса радиоактивных отходов в р. Теча, вследствие аварии на ПО «Маяк», аварии на ЧАЭС недостаточно полно дают представление о состоянии репродуктивного здоровья второго поколения потомков облученных лиц.

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

### **Цель исследования**

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

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Семипалатинского ядерного полигона, по характеру гинекологической патологии, течению и исходам беременности.

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

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

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

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

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

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

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

### **Научная новизна исследования**

Впервые доказано, что у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, снижение репродуктивного

потенциала обусловлено высокой частотой воспалительных заболеваний половых органов (64,3%;  $p=0,0001$ ), преимущественно за счет хронического эндометрита, нарушением менструальной функции (27,7%;  $p=0,0002$ ), нарушением репродуктивной функции (27,7%;  $p=0,0007$ ), высокой частотой осложненного течения беременности, неблагоприятных исходов беременности, перинатальной патологии.

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

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

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

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

«программирования» патологии и снижая выраженность реализации отдаленных пострadiационных эффектов, которые максимально проявляются в первых двух-трех поколениях.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Теоретическая значимость работы**

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

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

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

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

Полученные данные позволили разработать «Прогностическую шкалу риска нарушения репродуктивного здоровья» и обосновать мероприятия реабилитации

по профилактике и коррекции воспалительной и гормонально-зависимой патологии репродуктивной системы для сохранения и восстановления репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия.

Результаты исследования используются в теоретической подготовке на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования определены критерии оценки состояния репродуктивного здоровья потомков.

Разработан алгоритм обследования состояния здоровья женщин второго поколения потомков.

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

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

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

### **Личный вклад автора в работу**

Автором лично осуществлен отбор женщин в группы на ретроспективном и проспективном этапах исследования, определена цель исследования, сформулированы задачи. Разработана тематическая карта для сбора данных, проведено обследование женщин, анализ полученных лабораторных данных. Автор самостоятельно систематизировала полученную информацию, провела анализ архивной медицинской документации, статистическую обработку данных, установила критерии риска, провела расчет значимости факторов, на основании которых выведен индекс репродуктивного здоровья для каждого поколения, рассчитаны баллы для каждого фактора. Совместно с кандидатом физико-математических наук Дроновым С.В. проведено математическое моделирование обоснования связи состояния здоровья праматерей и праотцов и потомков во втором поколении. При сотрудничестве с кандидатом физико-математических наук Дударевым Р.В. разработана компьютерная программа для формирования групп риска нарушения репродуктивного здоровья. Автором лично разработана и внедрена программа реабилитационных мероприятий репродуктивного здоровья потомков в зависимости от степени риска, осуществлена подготовка всех публикаций по выполненной работе.

### **Методология и методы исследования**

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

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

На первом этапе одномоментного (поперечного) исследования,

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

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

Группу поколения праматерей составили 233 женщины (1933-1950 гг. рождения), находившиеся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона 29 августа 1949 года. Контрольную группу 3 составили 96 женщин, проживавших вне следа радиационного воздействия Семипалатинского ядерного полигона.

Группы сформированы подобным образом для определения взаимосвязи состояния здоровья трех поколений женщин, а также возможных причин ухудшения репродуктивного потенциала потомков.

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

ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне»).

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

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

С целью решения 1-ой и 2-ой задач использовалась информация, полученная путем экспедиционного выезда на изучаемую территорию. Применялись методики опроса, анкетирования, клинического и параклинического обследования женщин, а также данные из медицинской документации: обменно-уведомительной карты (форма 113/у), истории родов (N 096/у), истории развития новорожденного (N 097/у), медицинской карты амбулаторного больного (025/у-87).

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

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

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

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

Задачи с 5-ой по 7-ую решались с помощью аппарата математического моделирования. В зависимости от характера распределения признака для проверки статистических гипотез использовались параметрические и непараметрические критерии. Применялся корреляционный, дисперсионный (ANOVA), дискриминантный анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., USA), статистического процессора IBM SPSS 21.

### **Положения, выносимые на защиту**

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

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

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

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

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

### **Степень достоверности результатов**

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

### **Апробация результатов**

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на научно-практической конференции «Нарушение репродуктивной функции и их коррекция», посвященной 55-летию кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул,

2012); научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 2013 г.), научно-практической конференции, посвященная Дню науки (Барнаул, 2013, 2014 гг.); международной научно-практической конференции «Academic science – problems and achievements11», 2013, научно-практической конференции с международным участием «ФПК и ППС АГМУ – практическому здравоохранению» (Барнаул, 2013 г.); международной научно-практической конференции «8th International Scientific Conference “European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches”: Papers of the 8th International Scientific Conference, 2014»; 18-й Международной научно-практической конференции «Внутриутробное детство – основа здоровья человека» Intrauterine childhood is the basis for adult health ( Кемерово, 2014 г.); научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 2015 г.); XIII международной научно-практической конференции: «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2015 г.); ежегодной научно-практической конференции АГМУ «ФПК и ППС – практическому здравоохранению», посвященной Дню медицинского работника (Барнаул, 2015 г.).

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

### **Объем и структура диссертации**

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

**ГЛАВА 1**  
**ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**  
**РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПОТОМКОВ**  
**(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

Многочисленные испытания ядерного оружия, проведенные с 1949 по 1962 гг. на Семипалатинском полигоне, оказали негативное воздействие на состояние здоровья населения Алтайского края [196, 199].

Установлено, что из 111 взрывов, проведенных в атмосфере, по данным радиодозиметрии, анализа распространенности воздушных масс из эпицентра взрыва, повышения радиационного фона, выпадения  $\beta$ -активных осадков, результатов иммуногенетического исследования доказано, что наиболее значимое влияние на состояние здоровья населения некоторых регионов Алтайского края оказал взрыв 29 августа 1949 года, проведенный при неблагоприятных погодных условиях, в результате которого пострадало более 270 тысяч жителей края [197, 199]. Сопоставляя последствия взрыва в 1949 г. со взрывом, проведенным 7 августа 1962, когда воздействию было подвергнуто  $\frac{3}{4}$  территории края, установлено, что в 1949 году максимальные эффективные дозы в Угловском районе Алтайского края (с. Лаптев Лог, с. Топольное, с. Беленькое) составили около 180 сЗв, при этом протяженность зоны с дозой, превышающей 25 сЗв около 270 км, коллективная доза 19203 чел.Зв, в 1962 году – максимальная эффективная доза не превысила 4 сЗв, а коллективная доза – 2878 чел. Зв [199]. Как показали расчеты, дозы, полученные населением после всех остальных взрывов, были значительно ниже 1 сЗв [199].

Изучение отдаленных последствий этих испытаний началось в 1990 г. более чем через 40 лет после первого испытания и потребовало разнопланового комплекса научных исследований, которые проводились сотрудниками 11 институтов страны в рамках сопровождения Государственной программы.

Осуществлена оценка состояния здоровья не только лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия, но и их детей (1-е поколение потомков) и

внуков в возрасте до 15 лет (2-е поколение потомков). Обследование проводилось стандартизовано комплексными бригадами, путем выезда на изучаемую территорию, согласно единой «Карты медицинского осмотра», утвержденной приказом МЗ СССР № 70 от 10 апреля 1990 года [196, 199].

Негативные проявления радиационного воздействия проявляются в виде детерминированных эффектов, когда имеется пороговый уровень воздействия и прослеживается зависимость проявлений от дозы воздействия, но большее значение для здоровья населения и в целом для популяции имеют стохастические эффекты, когда дозовый порог исчезает, а патология в поколениях нарастает [62, 122, 146]. Стохастические эффекты проявляются многогранно и заключаются в реализации соматической патологии (опухоли, лейкозы) и в радиационно-индуцированной нестабильности генома, характеризующейся тем, что в геноме родительских клеток после радиационного воздействия возникают повреждения ДНК, которые накапливаются и передаются последующим поколениям [62].

Репродуктивная система одна из первых отвечает на негативное воздействие факторов экологического неблагополучия [104, 107].

Сохранение и поддержание репродуктивного здоровья во всем мире на сегодняшний день является приоритетной задачей [131].

По принятому ВОЗ (1994 г.) определению, «репродуктивное здоровье – это состояния полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезни или недомогания» [38, 153].

Репродуктивное здоровье включает в себя воспроизводство именно здорового потомства, которое характеризуется не только здоровьем при рождении и в детские годы, но и здоровьем в течение всей жизни, причем как первого, так и последующих поколений потомков [153].

Доказано, что в настоящее время наблюдается снижение репродуктивного потенциала женщин фертильного возраста, что негативно отражается на демографической ситуации в стране [158, 189].

Известно, что на состояние репродуктивного здоровья влияют много факторов. Выделяются две основные группы факторов: эндогенные и экзогенные.

Среди эндогенных факторов на репродуктивное здоровье оказывают влияние такие факторы, как наследственность, состояние соматического и репродуктивного здоровья родителей [158].

Экзогенные объединяют социально-экономические показатели жизни, уровень медицинского обслуживания, характер питания, условия труда, неблагоприятные факторы окружающей среды [95, 158].

Здоровье потомства во многом зависит от состояния здоровья родителей и прародителей. Выявлено, что в России около 40% детей при рождении имеют отклонения в состоянии здоровья, что отражает низкий уровень здоровья родителей, и как следствие – прародителей [190]. Подтверждением этому является рост частоты осложненного течения беременности, родов, что подтверждает ухудшение здоровья матерей [190].

Одной из возможных причин ухудшения состояния здоровья детей, является по данным зарубежных ученых, теория «внутриутробного программирования», которая объясняет возникновение ряда заболеваний у потомков [206]. Автор утверждает, что воздействие неблагоприятных факторов в определенные «критические сроки» онтогенеза нарушают механизмы формирования адаптивных реакций и способствуют развитию заболеваний в более зрелом возрасте [206].

Работы отечественных ученых подтверждают, что акушерская патология матерей (невынашивание, недонашивание беременности, перинатальная патология) взаимосвязана с процессами постнатальной адаптации, здоровьем детей и ассоциируется с детородной функцией потомков, в частности с задержкой роста плода, преждевременными родами [16, 127]. Неблагоприятные условия внутриутробного существования, обусловленные негативным влиянием факторов окружающей среды на состояние здоровья родителей или прародителей, приводят к формированию хронических заболеваний, снижению продолжительности жизни, еще большему ухудшению состояния здоровья потомков [127]

Установлено, что репродуктивная система женщины является индикатором неблагоприятного влияния окружающей среды и отдельных ее компонентов:

химические токсиканты, особенно хлорорганические соединения, продукты нефтехимии, тяжелые металлы и – особенно – радиационное излучение, действие которого на женский организм оценивают по менструальной и репродуктивной функции, течению беременности и родов, гинекологической заболеваемости, течению климактерия, времени наступления менопаузы [48, 103, 104, 181, 235].

Одними из основных факторов, экзогенно влияющих на репродуктивное здоровье женщин и их детей являются вредные привычки (курение, алкоголь) [79, 137].

Установлено, что потомки родителей, страдающих алкоголизмом, характеризуются низким уровнем соматического и репродуктивного здоровья, с преобладанием нервно - психических заболеваний, бесплодия, изменений на генетическом уровне, что передается в поколениях [137].

Еще одним фактором повреждающего воздействия являются химические вещества, как ввиду их широкого распространения (промышленные выбросы, сельскохозяйственные токсиканты, бытовое использование), так и ввиду их очевидного неблагоприятного воздействия на организм, приводящих не только к бесплодию, но и невынашиванию беременности, осложненному течению и как следствие – перинатальной патологии [75].

Одним из общепринятых факторов повреждающего воздействия на здоровье человека является радиационное воздействие [6, 28 - 30, 48, 74, 86, 92, 98, 107, 110, 111, 121, 141, 146, 205].

На сегодняшний день в литературе достаточно информации, доказывающей воздействие радиационного фактора на репродуктивное здоровье женщин и их потомков в первом поколении [11, 48, 101, 141, 170, 266].

Анализ последствий профессионального облучения матерей во время беременности выявил, хотя и не резко выраженное, снижение массы тела новорожденных в зависимости от продолжительности периода облучения [81].

Информация о последствиях воздействия радиации на репродуктивное здоровье, течение беременности и родов женщин, подвергшихся радиационному воздействию и их потомков в первом поколении получена при исследованиях на

Южном Урале, тогда в результате деятельности производственного объединения «Маяк» население прибрежных сел реки Теча подверглось внешнему и внутреннему облучению [141]. В исследовании показано, что у русских женщин, подвергшихся радиационному воздействию, возраст наступления менопаузы был на 1,5 года раньше, чем в контрольной группе [141].

При изучении гормонального профиля у девочек в период пубертата с аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на территории пострадавшей от аварии на Чернобыльской АЭС, установили проявления половой акселерации и дисгормоногенеза. Это позволило авторам сделать вывод о возможности прогнозирования формирования склерокистозных изменений яичников и снижение фертильности [77].

В исследовании, посвященном изучению репродуктивного здоровья женщин Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию вследствие испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их дочерей, показано, что влияние радиации непосредственно во внутриутробном или пубертатном периоде привело к более высокой заболеваемости такими гормонально-зависимыми заболеваниями, как миома матки, эндометриоз, мастопатии. Среди женщин, подвергшихся радиационному воздействию, значительный удельный вес имели гинекологические эндокринные синдромы и в меньшей степени – воспалительные заболевания [48]. Автор показала, что характерными изменениями в репродуктивной системе этих женщин являются нарушения гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем, причем эти нарушения имели прямую зависимость «доза – эффект» [48].

Исследование состояния репродуктивного здоровья первого поколения потомков, родители которых подверглись радиационному влиянию Семипалатинского полигона, как показано в работе Гурьевой В.А., не выявило зависимости патологии репродуктивных органов от эффективной дозы радиационного воздействия на родителей, т.е. линейная зависимость «доза-эффект» пропадает, но при этом запускаются другие механизмы формирования патологии. В исследовании установлено, что для женщин первого поколения

потомков больше характерна высокая частота воспалительных заболеваний женских половых органов на фоне снижения факторов неспецифической защиты и нарушений биоценоза половых путей. Вместе с тем, выявленные гормонально-зависимые заболевания и нарушения менструальной функции – так же, как и у их матерей – показывают наличие гипоталамо-гипофизарной дисфункции [48].

Одним из механизмов повреждающего воздействия радиации является воздействие ионизирующего излучения на матку с повреждением сосудистой сети, роста и структуры миометрия, что отражается на вынашивании беременности [208, 215, 219].

В работе Пастуховой Е.И. по исследованию детородной функции женщин, проживающих в районе сел реки Течи, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному облучению, показано значительное снижение числа родов по сравнению с женщинами из более экологически чистого района проживания [141]. Этот же автор установила увеличение числа преждевременных родов как у подвергшихся радиационному воздействию, так и их потомков в первом поколении [141].

Похожие результаты получены при анализе исходов беременности у женщин в районе аварии на Чернобыльской АЭС [101].

В Брянской области, признанной пострадавшей территорией вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, установлено повышение количества самопроизвольных абортов и прерываний беременности по медицинским показаниям, при этом значительно снизилась рождаемость [125].

Как подчеркивается в работе Гурьевой В.А., не только у женщин, подвергшихся радиационному воздействию, но и у их детей чаще – по сравнению с женщинами, проживающими в экологически благоприятном районе – беременности заканчивались самопроизвольными абортами [48]. Это расценивалось как одно из негативных проявлений радиационного воздействия в период беременности, так как происходит гибель плодного яйца на различных этапах эмбриогенеза.

У женщин, проживающих в районе аварии на Чернобыльской АЭС, при

анализе течения беременностей установлено увеличение (в 2-3 раза) частоты таких осложнений беременности, как угроза самопроизвольного выкидыша, угрожающих преждевременных родов, токсикозов беременности, пиелонефритов [99, 125]. Среди осложнений родов у этих женщин, отмечено наличие гипоксического синдрома, слабости родовой деятельности, нефропатий и кровотечений [125].

В публикации Железнова В.И. с соавт. показано, что у женщин, проживающих в областях, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, морфологические изменения плацент характеризовались высокой частотой базального децидуита и/или хориоамнионита, гемодинамическими и/или дистрофическими изменениями хориального синтиция, что показывает наличие фетоплацентарной недостаточности [73].

Установлено, что в организме беременных, проживающих на территории, прилегающей к Чернобыльской АЭС, выявлены изменения не только в фетоплацентарном комплексе, но и в развитии гипопластических процессов в системе крови, изменении содержания Т-лимфоцитов и Т-супрессоров [107].

Изучение осложнений беременности и родов не только у женщин, подвергшихся радиационному воздействию Семипалатинского полигона, но и у их потомков показало, что у дочерей облученных родителей чаще регистрировались следующие осложнения: преэклампсия, анемия, слабость родовой деятельности, кровотечения, травмы родовых путей [48].

Выявленная высокая частота мертворождений среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию в Хиросиме и Нагасаки, подтвердила взаимосвязь с генетическими мальформациями [208, 242, 251].

В литературе имеется достаточное количество работ, показывающих негативное влияние радиации на состояние плода и дальнейшее здоровье детей [14, 94, 99]. Изучена динамика, частота и структура врожденных пороков развития (ВПР) у новорожденных, проживающих в населенных пунктах, прилегающих к Семипалатинскому полигону. Среди пострадавшего населения зарегистрировано около тысячи врожденных пороков развития, из них выявлено

увеличение частоты синдрома Дауна, мультифакторных пороков развития, установлены временные закономерности роста частоты ВПР в двух поколениях облученных лиц после наземных ядерных испытаний в 1949-1963 годах [159].

У населения Беларуси, признанного пострадавшим в результате аварии на ЧАЭС, также установлено возрастание частоты таких врожденных пороков развития, как полидактилия, множественные ВПР, по сравнению с доаварийным периодом [8, 77, 114].

При обследовании семей ликвидаторов, состоящих из необлученной матери, двоих детей, один из которых был рожден до аварии, а другой – после участия отца в ликвидации, было выявлено, во-первых, что уровень здоровья вторых детей оказался ниже, чем первых, во-вторых, у них малые аномалии развития регистрировались в 2,5 раза чаще, причем преимущественно в виде множественных внешних стигм дизэмбриогенеза, при этом показана значимая корреляционная связь между частотой стабильных повреждений хромосомного аппарата у отцов и их детей, родившихся в послеаварийный период [96, 107, 171].

В ходе исследования физических параметров новорожденных от родителей, подвергшихся радиационному воздействию в Хиросиме и Нагасаки, установлено рождение маловесных детей, но при этом к 9 месяцам жизни различий в росте-весе детей не наблюдалось [251].

С начала проведения испытаний ядерных зарядов на Семипалатинском полигоне в Алтайском крае, как показано в работе Фадеевой Н.И., отмечен ряд периодов ухудшения состояния здоровья новорожденных. Первый период интенсивного влияния полигона (1950-1962 гг.) характеризовался повышением мертворождаемости, младенческой смертности, в том числе и детей первого года жизни, от врожденных пороков развития. Второй период (1970-1979 гг.) совпал с вступлением в детородный период женщин, чье внутриутробное развитие, детство и период полового созревания проходили под интенсивным влиянием полигона. Также выявлен рост вышеназванных показателей. Третье ухудшение, фиксируемое с 1989 г., совпало с вступлением в детородный возраст женщин, родившихся после 1970 года [181].

Необходимо отметить, что выявлены отклонения не только у детей, подвергшихся радиационному воздействию матерей, но и у новорожденных первого поколения потомков, среди которых установлена высокая частота гипоксии, гипотрофии плода, врожденных аномалий, гнойно-септических заболеваний, по сравнению с детьми экологически благоприятного района [48].

Установлено, что взаимосвязь здоровья потомков с родителями и прауродителями определяется, прежде всего, передачей наследственной информации (генома). При этом особенностью какой – либо популяции является определенное сочетание аллелей каждого гена [26].

Доказано, что эпигенетическая регуляция функции генома, не связанной с изменением первичной структуры ДНК, под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды приводит к фенотипическим мутациям и хроническим болезням [211].

Экспериментальным путем подтверждено, что эпигенетические изменения могут передаваться последующим поколениям, за счет определенных изменений мейоза. Авторы показали, что влияние пестицида винклозолина, во время половой дифференцировки крыс, влечет за собой эпигенетическое "перепрограммирование", что приводит к иммунной дисфункции, снижению репродуктивного потенциала, возникновению опухолей [269]. Установлено, что подобные изменения существуют на протяжении четырех поколений [260].

Нарушение процессов метилирования генома, под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, приводит к изменениям экспрессии генов, нарушению их функциональной активности, что индуцирует возникновение заболеваний, неблагоприятное течение беременности, бесплодие у потомков. Все это находится в основе теории «программирования болезней», которая определяет более низкий репродуктивный потенциал у женщин, под влиянием негативных факторов окружающей среды [127, 128].

Другие авторы подтверждают, что под воздействием внешних условий среды, влияя на изменчивость половых клеток отдельных людей, изменяется генофонд популяции человека в целом [26, 41].

Живущие в настоящее время потомки лиц, подвергшихся радиационному воздействию являются, не только носителями радиационных эффектов в органах и системах организма, но их также можно рассматривать как результат естественного отбора [196].

Эти данные подтверждают исследования Кузнецовой Т.Н., на примере гена *c-fms* (ген рецептора макрофаг – колониестимулирующего фактора), экспрессия которого имеется в кроветворных клетках, репродуктивных органах женщин, остеокластах и эмбриональных тканях, специально выбранного для изучения генетических последствий от воздействия радиационного фактора. Автором были показаны значительные отличия в распределении вариантов аллелей и генотипов по 3'UTR полиморфизму гена *c-fms* в немецкой популяции, проживающей в отличающихся друг от друга в экологическом отношении районах Алтайского края: Немецком – относительно благополучном и Рубцовском, загрязненном радионуклеидами, образующимися при делении урана и плутония (с. Веселоярск, с. Саратовка, с. Зеленая Дубрава). Автором, обнаружено более чем двукратное полнезависимое обеднение 3'UTR СА аллеля у жителей Рубцовского района, подтверждающего воздействие радиации, по сравнению с жителями Немецкого района. В Уральском регионе России, признанным экологически неблагополучным (население, проживающее вдоль реки Теча), не выявлено каких-либо различий по характеру распределения аллелей и генотипов по сравнению с контрольной группой, в которую входили проживающие в более экологически благополучном районе по 3'UTR полиморфизму. Автор это объясняет, вероятно, более низкими дозами облучения или же различиями в природе радионуклидов [154, 155].

Особого внимания заслуживают фундаментальные работы отечественных авторов, доказывающие на иммуногенетическом уровне воздействие именно радиационного фактора, среди всего многообразия факторов, влияющих на здоровье населения [90, 92, 196, 197, 199].

Известно, что функциональная активность иммунной системы определяется не столько внешним воздействием, сколько находится под контролем генов

иммунного ответа, локализованных в основном в главном комплексе генов гистосовместимости, расположенном в HLA – комплексе на 6 хромосоме человека [9, 78]. Установлено, что белковые продукты этих генов представлены на поверхностной мембране всех иммунокомпетентных клеток и принимают непосредственное участие в процессах распознавания собственных тканевых и чужеродных антигенов, декодирования их структуры. Уникальный полиморфизм этого генетического комплекса обеспечивает достаточно широкий спектр иммунных ответов на большинство возможных антигенных структур, возникающих в организме человека как в результате внешних инфекционных и неинфекционных воздействий, так и в результате эндогенных мутационных процессов. Одним из интенсивных индукторов этих процессов является радиационное воздействие [92, 204].

Авторами показано, что перераспределение частот HLA-антигенов носит не случайный характер, а связано с взаимосвязью нарушений функции иммунной системы и отдельных аллельных вариантов HLA-генов [9].

Установлено, что существует причинно-следственная связь между предрасположенностью к развитию хронических воспалительных, аутоиммунных или онкологических заболеваний и носительством некоторых аллелей HLA генов [97].

Доказано, что наиболее часто у лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона, имеется предрасположенность к развитию вторичных иммунодефицитов, лежащих в основе патогенеза большинства хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний [196].

Коллективом авторов показано, что «перестройка популяционной структуры HLA, связанная с факторами радиационного поражения, обусловлена частичной миграцией и элиминацией радиочувствительных индивидуумов» [196].

Характерной особенностью HLA-генофонда второго поколения потомков, проживающих на территории Угловского района, подвергшихся радиационному воздействию при ядерном взрыве 29 августа 1949 года, является относительное снижение популяционной частоты аллелей HLA-A1, A11, B8, B18, редкая

встречаемость фенотипов HLA-A1-11, Cw3-4 и галлотипов A0-И8, A1-B8, A10-И15, A11-B8, A11-B13, A11-DR2, A11-DR7, B8-DR0, B8-DR1 и B15-DR7 [90, 196].

Вышеназванные авторы установили, что накопление во втором поколении потомков антигенов В7 и Cw2, а также фенотипов и галлотипов, содержащих «иммунодефицитные» аллели (A9-B35, A10-B13, B14-DR2) и генетические маркеры аутоиммунных процессов (A3-DR3, B0-DR3 и B7-DR2), определяет высокую предрасположенность лиц данной популяции к развитию различных заболеваний иммунопатологической природы: вторичных иммунодефицитов, аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний [90, 196].

Установленные факты выраженных изменений в иммунной системе на генетическом уровне среди населения тех регионов Алтая, которые располагаются на следе ядерного взрыва 29 августа 1949 года, позволяют сделать заключение о неблагоприятном внешнем воздействии в этих населенных пунктах по сравнению с населенными пунктами, располагающимися вне следа [90, 196].

Ряд исследований подтвердили, что одним из чувствительных индикаторов экологического влияния на организм человека является состояние иммунной системы [7, 140, 196]. Тип иммунного реагирования, эффективность иммунологической реакции, процессы пролиферации и дифференцировки в кроветворной и иммунной системе преимущественно зависят от экспрессии и продукции цитокинов [78, 83, 84, 167].

Появление цитокинов в общей циркуляции говорит о нарушении локального функционирования цитокиновой системы, что обычно наблюдается при интенсивных воспалительных процессах [84, 133].

Каждый цитокин характеризуется целым спектром различных эффектов на различные ткани, причем биологические эффекты различных цитокинов могут перекрываться [84, 91, 213].

Авторы отмечают, что изменения в экспрессии одного цитокина приводят к изменению в экспрессии других цитокинов, и вся цитокиновая сеть приходит в активное состояние, генерируя определенную реакцию иммунной системы на внешний или внутренний стимул [91]. Многочисленные нарушения в

кровенворной и иммунной системе, выражающиеся в таких заболеваниях, как аутоиммунные, онкологические и различные иммунодефицитные состояния у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, опосредуются через изменения в балансе продуцируемых цитокинов [37, 90, 92].

Известно, что цитокины обладают регуляторными эффектами на гемопоэз и регулируют различные стадии острого и хронического воспаления, которое индуцируется при радиационном воздействии [92, 196].

Доказано, что такие провоспалительные цитокины, как TNF- $\alpha$  и IL-6 снижают не только продукцию эритропоэтина и пролиферацию эритроидных предшественников, но и продолжительность жизни эритроцитов, что в конечном итоге приводит к анемии [71].

В качестве медиаторов, экспрессия генов которых изучалась у жителей Угловского района Алтайского края, были выбраны следующие провоспалительные цитокины: интерлейкин 1  $\beta$  (IL - 1 $\beta$ ), интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) [92, 196, 199]. Локальная продукция TNF- $\alpha$  при хроническом воспалении считается важным фактором патогенеза многих аутоиммунных заболеваний [224] и некоторых злокачественных опухолей [217]. Помимо участия в остром воспалении, TNF- $\alpha$  играет роль в хронизации воспалительного процесса как за счет повышения адгезии макрофагов, которые, как известно, являются основными клетками эффекторами хронического воспаления, так и опосредованно, индуцируя синтез оксида азота [210].

Как и все цитокины, IL-1 $\beta$  является индуцибельным белком, и спонтанная экспрессия его генов в мононуклеарных клетках периферической крови человека отсутствует или незначительна [89, 91]. В то же время при различных патологических процессах его концентрация значительно повышается в сыворотке крови. Например, при сепсисе, травме, при воспалительных заболеваниях легких, в том числе при саркоидозе и фиброзе, при ревматоидном артрите [89, 91, 203].

Так, обнаружено, что IL-1 $\beta$  стимулирует гранулоцитарный росток и ингибирует эритроидный, кроме того, этот эффект может быть опосредован через

индукцию интерферона, который ингибирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток [89]. Именно IL-1 $\beta$  запускает комплекс местных защитных реакций, вовлекающих практически все типы клеток – эффекторов воспаления в элиминацию патогена и восстановление целостности поврежденной ткани [84].

Значительная роль отводится цитокинам в функционировании репродуктивной системы. Так, установлено, что IL-1 модулирует функцию яичников совместно со стероидными гормонами, при этом регуляция происходит через аутокринные или паракринные пути. Этот цитокин, присутствующий в мозге, с одной стороны, является ингибитором синтеза гонадотропин-рилизинг фактора и секреции лютеинизирующего гормона, с другой – стимулирует выработку фолликулостимулирующего гормона, что обуславливает гипоталамо-гипофизарную дисфункцию [195, 271].

Помимо центральной регуляции секреции гонадотропинов, местно IL-1 $\beta$  способствует пролиферации клеток гранулезы, но блокирует их дифференцировку и секрецию прогестерона. Совместно с TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  в яичниках угнетает гонадотропин-стимулированный синтез стероидных гормонов овариальными клетками [195, 271].

Установлено, что уровень IL-6 повышается при сепсисе, лихорадке и коррелирует с увеличением одного из реагентов острой фазы воспаления С-реактивного белка [84, 244, 249, 250].

Согласно литературным данным, IL-6 влияет на дифференцировку клеток органов репродуктивной системы, в частности – эндометрия и яичников [2, 229]. IL-6 участвует в активации эндотелиальных клеток и играет центральную роль в гемостазе, являясь одним из основных модуляторов свертывания крови [257]. Механизм действия заключается в увеличении экспрессии прокоагулянтов, таких как фибриноген, тканевой фактор, фактор VIII, а также снижении продукции антитромботических факторов, таких как антитромбин и белок S [241, 257].

У непосредственно облученных жителей Угловского района и их потомков обнаружены значительные изменения в экспрессии генов цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ . Причем у облученных и второго поколения потомков эти изменения более

выражены, чем у первого поколения [196, 199]. Это можно рассматривать как адаптационную реакцию организма на радиационное воздействие, которая выработалась эволюционно и защищает клеточные элементы – в первую очередь, кроветворной системы – от повреждающего действия радиации при увеличении радиационного фона. Следует заметить, что у женщин концентрация сывороточных цитокинов была выше, чем у мужчин [196, 199].

Установлено, что изменения в экспрессии и продукции иммунорегуляторных цитокинов у жителей Угловского района наблюдаются на фоне выраженных клинических признаков вторичного иммунодефицита практически у 42,4% обследованных [92].

На сегодняшний день доказано существование тесной взаимосвязи между иммунной и эндокринной системами. В период формирования функциональных систем организма, в том числе гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, под влиянием повышенной продукции провоспалительных цитокинов происходит изменения синтеза релизинг-гормонов, которые нарушают секрецию гормонов гипофиза и приводят к формированию гипоталамо-гипофизарной дисфункции, это обусловлено тем, что рецепторы цитокинов находятся в головном мозге и данные нарушения реализуются через стимуляцию дофамин- и серотонинергических систем мозга [18, 83, 169, 195, 216, 258].

Все это приводит к нарушению функционирования репродуктивной системы. Установлено, что нейроэндокринная система регулирует иммунную, воздействуя через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную и гипоталамо-гипофизарно-гонадную оси [23, 106, 195, 271].

Выявлено, что в яичниках имеются макрофаги, лимфоциты и др. клетки, которые продуцируют цитокины, модулирующие регуляцию гонадотропинами яичников (при физиологическом менструальном цикле). Именно поэтому нарушение баланса цитокинов приводит к нарушению функции яичников [271]. Так, TNF- $\alpha$ , секретируемый макрофагами яичников, является ингибитором роста фолликулов, и способен в повышенной концентрации нарушить

функционирование репродуктивной системы [162, 271].

Установлено, что не только снижение фертильности, но и нарушение процессов имплантации связано с определенным аутоиммунным дисбалансом [162, 165]. Особенно подчеркивается, что антитиреоидные антитела при сочетании с повышенным содержанием таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в сыворотке крови влияют на репродуктивную функцию [22, 149, 162, 165, 232].

Авторами установлено, что аутоиммунные нарушения могут быть одной из серьезных причин как репродуктивных неудач, так и сокращения репродуктивного периода [60, 185, 225]. Так, у женщин с привычным невынашиванием, бесплодием, ранней менопаузой обнаружено увеличение уровня некоторых аутоантител [149, 225].

В ряде исследований показано значение конкретных вариантов генов HLA класса II, связанных как с аутоиммунными заболеваниями, так и с неблагоприятными акушерскими исходами [10, 25].

Согласно приведенным данным, гены HLA 11 класса, а именно HLA – DR 1, DR3 и, вероятно, DR 4, обуславливают привычное невынашивание беременности. Дополнительно установлено, что генетически детерминированным галотипом для пациенток с невынашиванием беременности являются: A10, B38, A9, B40 [164, 165]. Как показано в проведенных ранее исследованиях, у женщин, подвергшихся радиационному воздействию, частота антигенов A10 была выше на 34%, A9 – на 28%, B40 – на 20% [196].

Механизм повреждающего воздействия заключается в гиперсекреции определенных цитокинов, в том числе и фактора некроза опухоли в процессе взаимодействия эмбриона и эндометрия [61, 115, 116, 150, 165, 249].

Учитывая, что у жителей, подвергшихся радиационному воздействию, и их потомков частота экспрессии генов провоспалительных цитокинов больше, следовательно, можно предположить и увеличение числа осложнений беременности.

Показано накопление в генотипе у потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию, гена HLA-B7 [196], который рассматривается как

фактор риска для развития рака шейки матки [234]. Вышесказанное, позволяет предположить увеличение частоты фоновой патологии у женщин, подвергшихся радиационному воздействию.

Изменение параметров иммунной системы в виде низкого содержания клеток CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup> характерно для больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий – обладательниц специфичностей - A1, -A2, -A19, -B35, -DR1, которые могут считаться маркерами предрасположенности к развитию вторичного иммунодефицита при неспецифических воспалительных заболеваниях гениталий, и не характерны для здоровых женщин [53].

Работы отечественных авторов показали, что вследствие деятельности Семипалатинского полигона, у подвергшихся радиационному влиянию жителей Алтайского края и их потомков, также наблюдались более низкие показатели содержания клеток CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, что связано с определенными генетическими перестройками, обусловленными воздействием радиационного фактора [90].

Установлено, что иммуносупрессия при инфекционных процессах, обусловленных условно-патогенной микрофлорой, способствует развитию патологии преимущественно у женщин с дисбалансом в иммунной системе [57, 117]. Механизмы, приводящие к персистенции микроорганизмов, связаны с дисфункцией иммунной системы: подавлением фагоцитоза, антигенспецифической иммуносупрессией, антигенной мимикрией [117].

Доказано, что хроническому течению воспалительного процесса, кроме патогенных микроорганизмов, дополнительно способствуют нарушения в иммунной системе, аутоиммунные процессы [167]. Проявляется это такими структурными изменениями как склерозирование стенок сосудов, вокруг спиральных артерий и в базальных отделах эндометрия формируется периваскулярный склероз, что в конечном итоге, по мнению авторов, приводит к развитию ишемии эндометрия с нарушением коагуляционного потенциала крови [100, 166, 182]. Морфологические изменения в придатках матки при хроническом воспалении проявляются расстройствами микроциркуляторного русла, атрезией

растущих фолликулов, фиброзно-склеротическими и спаечными процессами, что сопровождается гормональным дисбалансом [58, 100, 117, 183].

На фоне сниженного уровня местного иммунитета, недостаточного относительного содержания иммунокомпетентных клеток, дисбаланса лимфоцитов в основном за счет CD4+-клеток наблюдается повышение таких цитокинов, как TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [13, 187]. Изменения при хронических воспалительных заболеваниях гениталий приводят к изменениям гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции, что нарушает процесс овуляции [58, 100, 169].

Установлено, что у пациенток с хроническим эндометритом провоспалительные цитокины активируют цитотоксические свойства NK-клеток и фагоцитарную активность макрофагов в эндометрии и децидуальной ткани и способны оказать прямое повреждающее действие на трофобласт [3, 4, 165, 179]. Для прогрессирования беременности необходимо несколько условий: наличие генетически полноценного эмбриона, полноценного развития эндометрия и локальной иммуносупрессии в организме матери [46, 108, 151].

Согласно исследованиям коллектива авторов, установлено, что на фоне хронического эндометрита не происходит адекватная перестройка спиральных артерий, вследствие поверхностной трофобластической инвазии. В свою очередь, это нарушает формирование маточно-плацентарного кровотока [60, 150, 165].

При физиологическом течении гестационного процесса отторжению плода препятствует прогестерон, осуществляя это опосредованно через T-лимфоциты [52]. Установлено, что это происходит за счет взаимодействия прогестерона с рецепторами T-клетки CD8+, в результате чего ими продуцируется прогестерониндуцированный блокирующий фактор, который через естественные киллеры (NK) направляет иммунный ответ матери в сторону менее активных NK клеток (CD 56+ CD 16-). Выявлено, что наличие этих клеток, осуществляет иммунный ответ через T-хелперы II типа, которые продуцируют регуляторные цитокины IL-3, IL-4, IL-10, IL-13 [52, 151, 165]. Установлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов нарушает запуск механизмов,

направленных на вынашивание плода, в результате чего формируется Th1-зависимый иммунный ответ, что наблюдается при патологическом течении беременности [160, 165].

Также установлено, что цитокины участвуют в подготовке эндометрия к имплантации, путем экспрессии стероидных рецепторов работают в качестве аутокринных и паракринных медиаторов [258].

Провоспалительные цитокины дают не только прямой эмбриотоксический эффект, но и ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его формирование [163]. Также, они активируют протромбиназу, следовательно, вызывают тромбоз и – как следствие – отслойку и выкидыш [52, 163].

Вследствие вышеперечисленных причин нарушается процесс, когда цитотрофобласт, с помощью металлопротеиназ инвазирующий стенку артериолы, лизирует последовательно со стороны адвентиции мышечно-эластические элементы, приводя к гестационной перестройке спиральных артериол [151, 165].

При отсутствии изменений спиральных артериол в них сохраняется мышечный слой, что способствует высокой чувствительности на сосудосуживающие стимулы отвечать вазоконстрикцией [173]. В результате неполной или слабой инвазии цитотрофобласта запаздывает начало маточно-плацентарного кровообращения и не обеспечивается полноценный приток материнской крови в межворсинчатое пространство ранней плаценты. Все это находится в основе формирования первичной плацентарной недостаточности, клиническими проявлениями которой является гестоз, невынашивание беременности, задержка роста плода, перинатальные потери [88, 151, 165].

Одним из неблагоприятных исходов беременности, приводящих к перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных, являются преждевременные роды [88, 164].

Установлено, что при наличии инфекции наступление родовой деятельности преимущественно обусловлено цитокинами, а не простогландами, как считали ранее [262].

Считается, что провоспалительные цитокины IL-1  $\beta$  и TNF- $\alpha$  не способны

преодолеть плацентарный барьер, но они способствуют интенсивному транспорту ИЛ-6 через плаценту. При активации клеток макрофагально-моноцитарного ряда эти клетки секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF-,  $\alpha$  ИЛ-8 и др.), которые присутствуют в миометрии, а не только в тканях амниона и децидуальных клетках [164].

Доказано, что в амниотической жидкости при внутриутробной инфекции, хориоамнионите и преждевременном начале родовой деятельности резко повышена концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$  [164, 248].

Дополнительным подтверждением вышеназванной информации является проведенный эксперимент на мышах, в котором показано, что у мышей после назначения липополисахарида накануне преждевременных родов определяется повышение концентраций ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови и в амниотической жидкости. Также показано, что введение ИЛ-1 способствует инициации начала родов [271].

Следовательно, соотношение иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов с непосредственным участием цитокиновой системы определяет нормальное течение беременности [151, 165].

Другим фактором благоприятного течения беременности, является взаимодействие различных факторов свертывания крови, форменных элементов крови, иммунологических факторов, эндотелиоцитов и трофобласта, обеспечивающих процесс имплантации, его инвазии и дальнейшего формирования плаценты [39, 165, 270].

Функционирование в организме человека единой клеточно-гуморальной системы обеспечивается за счет факторов врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе сопряжено работающей с ней системой гемостаза. Показано, что реализация иммунного ответа вследствие активации иммунокомпетентных клеток и клеток эндотелия сопровождается повышением коагуляционного потенциала крови [32, 36, 202, 203].

При патологических состояниях, сопровождающихся резким повышением уровня провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1 $\beta$ , как правило, возникает гиперкоагуляция и депрессия фибринолиза [246].

Следовательно, в основном все провоспалительные цитокины стимулируют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, процесс свёртывания крови и приводят к угнетению фибринолиза [246, 257].

Так, было показано, что взаимосвязь между антигенами HLA и системой иммунитета и гемостаза особенно характерна для заболеваний, сопровождающихся развитием иммунной недостаточности [19].

Доказано, что основные генетические формы тромбофилии проявляются в течение беременности в виде акушерских осложнений [51, 105, 118, 119, 124].

Согласно последним литературным данным, тромбофилии являются важнейшим триггером повреждения эндотелия, уменьшения противотромботического потенциала, нарушения тонуса сосудистой стенки и микроциркуляции. Все вышеперечисленное является причиной патологического течения процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, что приводит к развитию гестоза и невынашивания беременности [20, 118, 119].

Наиболее распространенными в европейских популяциях тромбофилическими факторами являются полиморфизм ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I), мутации фактора II – протромбина, фактора V (Leiden), а также полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [118, 119].

Ген ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 является основным антагонистом тканевого активатора плазминогена и урокиназы [24, 119], который выступает как один из основных регуляторов фибринолитических реакций в организме человека, путем связывания и инактивации тканевого активатора плазминогена, ответственного за внешний, основной путь активации фибринолиза [24].

Известно, что при полиморфизме 4G/4G (патологическая гомозигота) наблюдается снижение активности фибринолиза и повышается риск развития тромбообразования, прежде всего, за счет того, что концентрация PAI-1 значительно выше, чем у людей, имеющих варианты 5G/5G и 5G/4G [118].

В исследовании отечественных авторов показано, что у женщин с синдромом поликистозных яичников и/или метаболическим синдромом выявлено

повышение уровня PAI-1, обусловленного гомозиготным полиморфизмом PAI-1 4G/4G [147].

Согласно мнению зарубежных авторов, снижение фибринолитической активности в маточном кровотоке отражается и на состоянии свертывающей системы у беременной [214]. Доказано, что в результате увеличения PAI-1 в крови происходит отложение фибрина в маточных сосудах и снижение маточно-плацентарного кровотока, следствием чего является развитие таких осложнений, как ЗРП и преэклампсия [119].

Подтверждением этому является анализ неудачных попыток ЭКО. Было установлено, что в эндометрии в период «окна имплантации» вследствие гипофибринолиза имеется высокий уровень белка PAI-1, в крови – повышение Д-димеров. Это рассматривалось как возможная причина ранних имплантационных потерь [119].

Установлено, что в условиях гипофибринолиза бластоциста синтезирует недостаточное количество протеаз (как в результате полиморфизма PAI-1, так и повышенного уровня провоспалительных цитокинов), которые способствуют разрушению экстрацеллюлярного матрикса в эндометрии и могут внедриться на достаточную глубину [20, 21, 118, 119].

Исследования зарубежных авторов, проведенные у пациентов с менингококковым сепсисом, установили взаимосвязь между полиморфизмом PAI-1 и TNF- $\alpha$  [239]. Авторами было установлено, что у пациентов с генотипом 4G/4G концентрации PAI-1 и TNF- $\alpha$  была выше, чем у тех, которые имели генотип 4G/5G или 5G/5G (1051 против 436 нг/мл) [212, 239]. Механизм, через который воспалительные цитокины регулируют PAI-1, заключается в использовании промотора, т.е. участка ДНК, расположенного непосредственно перед геном и регулирующего процесс считывания информации с ДНК. В качестве такого промотора рассматривается Nur77 (NAK-1, TR3, NR4A1) – как индуцибельный, ДНК-связывающий белок, который специфически связывается с промотором PAI-1. Данные исследований зарубежных авторов показывают, что транскрипционный фактор Nur77, как часть TNF, является посредником прямого связывания TNF и

промотора ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) [238].

Следовательно, согласно вышеприведенным данным, можно предположить, что у лиц с повышенной экспрессией и продукцией провоспалительных цитокинов может быть высокая частота выявляемости гомозиготного полиморфизма РАI-1.

Известно, что одной из форм наследственной тромбофилии является мутация фактора свертывания крови V [189, 228]. Установлено, что наличие мутации Лейдена повышает вероятность ранних репродуктивных потерь, задержки роста плода, преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности [21, 24, 227, 270].

Еще одной из распространенных и изученных тромбофилий является мутация G20210A в гене протромбина человека [253]. Выявлено, что гетерозиготное носительство повышает риск венозного тромбообразования [54].

Установление причин ухудшения репродуктивного здоровья поколений, на сегодняшний день является приоритетной задачей, так как дает возможность применения патогенетически обоснованных лечебно – профилактических мероприятий, способствующих улучшению здоровья потомков, что, в свою очередь, во многом определяет репродуктивный потенциал будущих поколений.

Наличие воспалительных процессов женских половых органов у лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия и их потомков в первом поколении на фоне нарушений иммунной системы [48], является показанием к проведению микробиологического обследования на выявление возбудителя, с применением всех современных методов, с их последующей этиотропной элиминацией.

При рецидивирующем течении, невозможности выделить возбудителя, наиболее обосновано применение эмпирической антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия, в частности сочетание фторхинолонов и нитроимидазолов [174].

Лечение воспалительных процессов необходимо сочетать с иммуномодулирующей терапией, направленной на коррекцию нарушений клеточного иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, повышенного уровня провоспалительных цитокинов, присутствующих у потомков лиц,

находившихся в зоне радиационного воздействия. Наиболее оправдано применение препарата Галавит (ЗАО «Медикор», Россия), позитивно воздействующего на клеточный иммунитет, снижающий избыточную продукцию провоспалительных цитокинов (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6) [184].

При хронических воспалительных процессах эндометрия, учитывая морфофункциональную несостоятельность эндометрия, обосновано назначение метаболической терапии способствующей усилению тканевого обмена, активации энергетических процессов клеток, наиболее изученным является Актовегин, в состав которого входят дериваты нуклеиновых кислот [174].

Наличие патологической соединительной ткани, при хроническом эндометрите, вследствие фиброзирования стромы, требует применения ферментных препаратов. Они обеспечивают противовоспалительный, иммуномодулирующий, фибринолитический эффект [57, 174]. К препаратам системной энзимотерапии относятся Вобэнзим, Флогэнзим и Вобэ-мугос Е (MUCOS Pharma GmbH & Co., Германия).

Использование физиотерапии оправдано для усиления процессов регенерации эндометрия, улучшения кровообращения, стимуляции рецепторного аппарата эндометрия, наиболее часто используется магнитотерапия, электроимпульсную терапию, электрофорез [166, 174].

При хроническом воспалительном процессе в эндометрии наблюдается недоразвитие железистого и стромального элементов, снижение экспрессии прогестероновых рецепторов, что обуславливает развитие недостаточности лютеиновой фазы цикла [163, 165].

В качестве основных критериев обоснованности методов циклической гормональной терапии при хроническом эндометрите, который почти во всех случаях сочетается с недостаточностью лютеиновой фазы цикла (НЛФ) [166], используется толщина М-Эхо и выраженность кровотока [165].

Использование циклической гормональной терапии позволяет более полноценно подготовить эндометрий к имплантации при наличии НЛФ [163]. В ряде работ показано, что препараты прогестерона опосредовано способны

регулировать цитокиновый баланс в сторону повышения регуляторных цитокинов [163, 165].

В случае нарушенного кровотока в матке и яичниках, часто сопровождающего хронический эндометрит в сочетании с НЛФ, циклическая гормональная терапия не дает должного эффекта [163]. Применение медицинского озона в низких концентрациях, при хроническом воспалительном процессе органов малого таза, способствует оптимизации метаболических процессов, повышению антиоксидантной защиты, противовоспалительного, иммуномодулирующего эффекта, снижению уровня провоспалительных цитокинов, кроме того, он улучшает кровообращение матки и яичников, за счет дезагрегантного и антикоагулянтного эффекта [130]. Применение озонотерапии на этапе прегравидарной подготовки способствует снижению частоты невынашивания, осложненного течения беременности у женщин с хроническим эндометритом в сочетании с НЛФ [68].

Таким образом, в настоящее время накоплен обширный фактический материал о влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе и радиационного, на здоровье женщин. Однако исследования в основном касаются изучения состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию того или иного фактора, и их детей, но очень мало работ, посвященных взаимосвязи состояния репродуктивного здоровья второго поколения потомков с состоянием здоровья поколений родителей и прародителей, на которых оказал влияние такой фактор экологического неблагополучия окружающей среды, как радиационный.

Отсутствуют работы по выявлению и коррекции повреждающих факторов репродуктивного здоровья второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены исследования состояния репродуктивного здоровья второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, согласно утвержденных законов Российской Федерации № 2 от 10 января 2002 г. «О социальных гарантиях гражданам, подвергшимся радиационному воздействию вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне» и № 162-р от 10 февраля 1994 г. (с изменениями от 8 февраля 2002 года), «О перечне населенных пунктов Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне» [135, 136].

Данное исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор проф., д.м.н. Салдан И.П.) в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов (зав. кафедрой – проф., д.м.н. Гурьева В.А.).

Проведение данной научно-исследовательской работы одобрено на заседании Регионального Этического комитета в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 08.11.12 г.). Все пациентки перед началом исследования подписали информированное согласие.

Клиническая часть исследования проведена на базе КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» (главный врач – Ершова Е.Г.); КГБУЗ «Рубцовская центральная больница» Веселоярская участковая больница (главный врач – Кравцова Людмила Ивановна); «Угловская центральная районная больница» в селе Лаптев Лог, филиал муниципального учреждения

здравоохранения (главный врач – Сальникова Нина Васильевна).

В работе использовалась «Карта медицинского осмотра», разработанная в НИИ им. Н.А. Семашко, для проведения диспансеризации населения из архива Краевого государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт региональных медико-экологических проблем» г. Барнаула (директор – И.Б. Колядо).

Математический анализ проводился при участии сотрудников кафедры математического анализа ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (отв. исполнитель – кандидат физико-математических наук, доцент Дронов Сергей Вадимович).

## **2.1 Дизайн исследования**

В основу работы положены результаты обследования 867 жительниц Алтайского края.

С целью изучения состояния репродуктивного здоровья женщин на первом этапе проводилось одномоментное поперечное исследование, которое включало оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья 165 женщин. В основную группу вошли 112 женщин, из них: во время беременности обследовано – 45, вне беременности – 67. В контрольную группу включены 53 женщины, из них – 23 во время беременности, вне беременности – 30.

Для более углубленного изучения состояния репродуктивного здоровья женщин вне беременности осуществлялся экспедиционный выезд на изучаемые территории.

Проводился анализ результатов динамического наблюдения за течением беременности, родов, послеродового периода, состоянием новорожденных, а также клиническое и параклиническое обследование беременных.

На основании критериев включения и исключения были сформированы параллельные группы.

**Критерия включения в основную группу:**

- репродуктивный возраст
- женщины (1978 – 1992 гг. рождения) прародители которых, находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона 29 августа 1949 года, входящие в Алтайский медико - дозиметрический регистр, имеющие подтверждающее удостоверение. Медиана суммарной эффективной дозы полученной прародителями составила 92,5 сЗв [ $V_{0,25}$  53,8;  $V_{0,75}$  139,4], на момент испытания во внутриутробном периоде находились 3,6% прародителей, в детском – 19,6%, препубертатном и пубертатном – 71,4%, в репродуктивном возрасте – 5,4%.
- постоянное проживание на территории Угловского района (с. Лаптев Лог, с. Беленькое, с. Топольное) и Рубцовского района (с. Веселоярск).
- согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

- профессиональные вредности, связанные с воздействием радиации, факторов химического производства.

**Критерия включения в контрольную группу 1:**

- репродуктивный возраст
- женщины (1978 – 1992 гг. рождения), у которых прародители, родители и сами женщины не находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона (Ребрихинский район, с. Ребриха).
- постоянное проживание на территории Ребрихинского района, с. Ребриха
- согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

- профессиональные вредности, связанные с воздействием радиации, факторов химического производства.

Целью первого этапа исследования явилось, изучение особенностей состояния репродуктивного здоровья, течения беременности, родов, послеродового периода, новорожденных женщин второго поколения потомков.

Для сравнительной оценки и изучения взаимосвязи состояния здоровья второго поколения потомков со здоровьем поколений родителей и прауродителей на втором этапе проведено изучение состояния соматического и репродуктивного здоровья праматерей и матерей.

Второй этап поперечного ретроспективного исследования включал изучение 702 «Карт медицинского осмотра», разработанных в НИИ им. Н.А. Семашко. Для этого были сформированы следующие группы:

**Группу поколения матерей (первое поколение потомков)** составили 247 женщин (1951-1977 гг. рождения).

**Критерии включения:**

- родители, находились в зоне радиационного воздействия и имели удостоверение подвергнувшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне 29.08.49 г.. Медиана эффективной дозы, полученной родителями, составила 121,6 сЗв [ $V_{0,25}$  63,3;  $V_{0,75}$  122, 8].

- постоянное проживание на территории Угловского района (с. Лаптев Лог, с. Беленькое, с. Топольное, с. Наумовка) и Рубцовского района (с. Веселоярск).

- согласие на участие в исследовании.

**В контрольную группу 2 (К2)** вошли 126 женщин (1951-1977 гг. рождения).

**Критерии включения:**

- родители и сами женщины не находились в зоне радиационного воздействия (Красногорский район, с. Красногорское) и не имели удостоверение подвергнувшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне.

- постоянное проживание на территории Красногорского района, с. Красногорское.

**Критерии исключения из обеих групп:**

- профессиональные вредности, связанные с воздействием радиации, факторов химического производства.
- отсутствие информации о состоянии здоровья.

**Группу поколения прародителей (праматерей)** составили 233 женщины.

**Критерии включения:**

- женщины, 1933-1950 гг. рождения, которые находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского ядерного полигона, имели удостоверения подвергшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия и постоянно проживали на территории нижеуказанных населенных пунктов.

Количество женщин, проживавших в с. Лаптев Лог (Угловский район) и получивших суммарную эффективную дозу 63,3 сЗв составило 95 (40,8%), в с. Беленькое (Угловский район) с ЭД 121,6 сЗв – 18 (7,7%), в с. Топольное (Угловский район) с ЭД 157,1 сЗв – 27 (11,6%), в с. Наумовка (Угловский район) с ЭД 122,8 сЗв – 7 (3,0%) и с. Веселоярск (Рубцовский район) с ЭД 44,3 сЗв – 86 (36,9%). Медиана эффективной дозы, полученной женщинами поколения праматерей, составила 121,6 сЗв [ $V_{0,25}$  63,3;  $V_{0,75}$  122,8]. Указанные эффективные дозы приведены в соответствии с ретроспективной оценкой радиационной обстановки, сложившейся в отдельных регионах Алтайского края после проведения ядерных испытаний, и интерпретацией доз облучения, утвержденных Министром обороны Российской Федерации [111, 135, 197].

**В контрольную группу 3 (КЗ)** вошли 96 женщин.

Критерии включения: женщины 1933 – 1950 гг. рождения, которые не находились в зоне радиационного воздействия (Красногорский район, с. Красногорское), постоянно проживали на территории села.

**Критериями исключения из последних двух групп явились:**

- отсутствие информации о состоянии здоровья
- отсутствие подтверждающего удостоверения радиационного воздействия (прародители)

- наличие миграции с другой территории проживания (прародители).

Третий этап исследования (проспективный) включал определение основных факторов, характеризующих состояние здоровья второго поколения потомков, поколений матерей и праматерей. Среди значимых факторов, путем ранжирования, определены те из них, которые характеризуют состояние репродуктивного потенциала трех поколений женщин. На основании этого проведена сравнительная характеристика состояния соматического и репродуктивного здоровья трех поколений женщин.

С помощью математического моделирования определено наибольшее повреждающее воздействие на репродуктивный потенциал потомков в зависимости от линии наследования прародителей (мужской, женской, обоих прародителей), рассчитан индекс репродуктивного здоровья для каждого поколения с возможностью прогнозирования для следующего поколения потомков.

Использование математического моделирования позволило установить основные факторы риска (предикторы) нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, каждому предиктору присвоены соответствующие баллы, в зависимости от значимости. На матрице этих данных разработана «Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья», которая легла в основу созданной программы для ЭВМ, позволившей практически использовать шкалу для расчета степени риска нарушения репродуктивного здоровья у потомков (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016610406). В зависимости от степени риска определен комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленный на коррекцию репродуктивных нарушений с последующей его клинической апробацией.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.1.

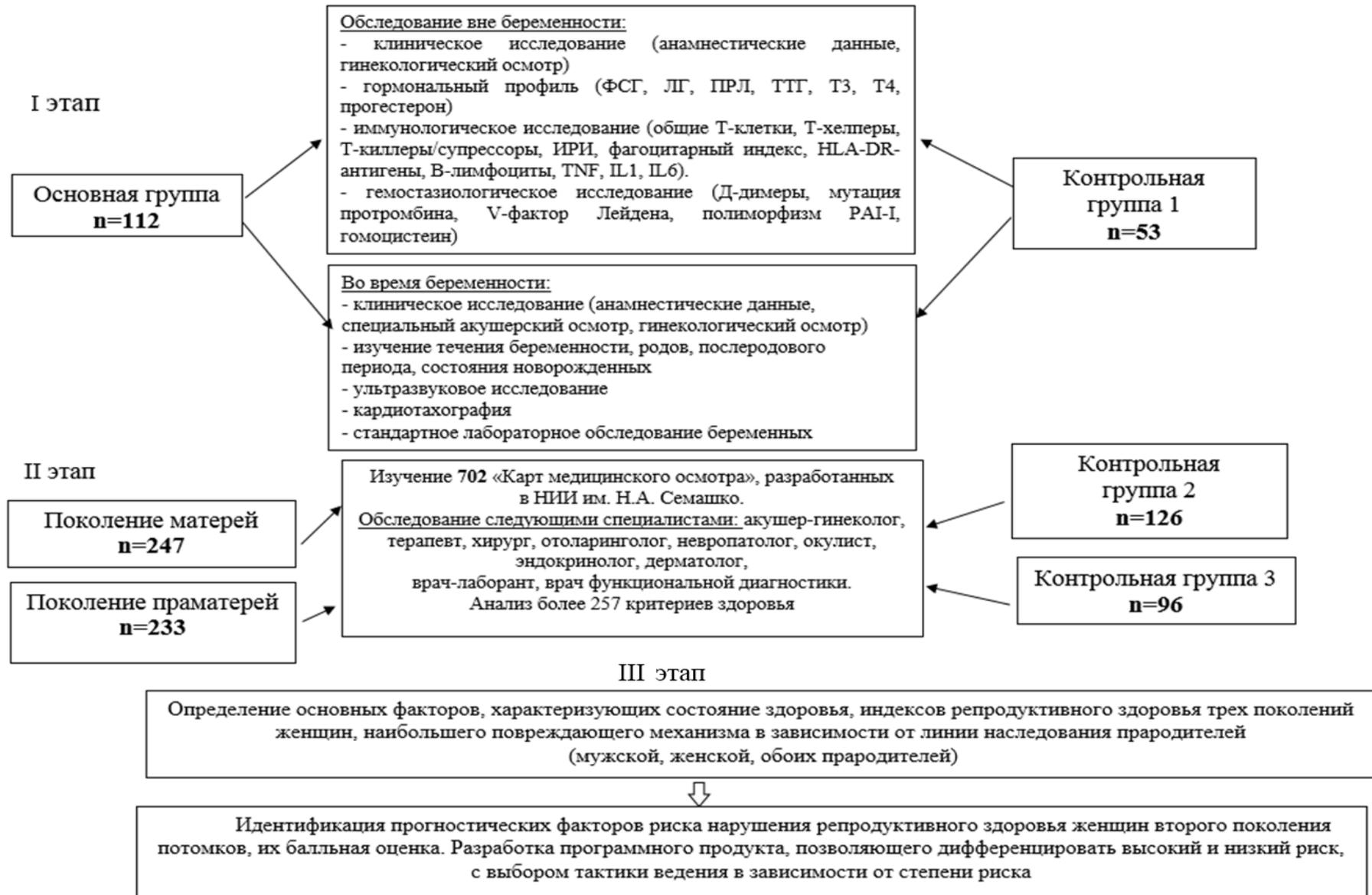


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

## 2.2 Характеристика групп

В основную группу были включены только пациентки репродуктивного возраста, согласно классификации ВОЗ. Возраст пациенток в основной и контрольной группе значимо не различался:  $27,4 \pm 5,9$  и  $28,2 \pm 4,8$  года соответственно ( $p > 0,05$ ).

Общие характеристики физического развития, такие как рост и вес обследованных женщин, не отличались и находились в пределах общепопуляционных (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Общие характеристики физического развития женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Параметры	Группы обследованных женщин				p
	основная группа (n=112)		контрольная группа (n=53)		
	X	$\pm\sigma$	X	$\pm\sigma$	
Рост	162,6	5,9	162,7	6,2	>0,05
Вес	67,4	12,6	69,2	11,7	>0,05
Индекс массы тела	25,5	4,6	26,1	4,3	>0,05

Примечание: здесь и в таблицах данной главы

p – статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой.

Все женщины имели одинаковый социальный статус, экономические, жилищные условия, присущие жителям региона. По профессиональному статусу группы были сопоставимы: обследованы домохозяйки, разнорабочие, служащие. Уровень образования, участвующих в исследовании, не различался, большая часть женщин имели среднее образование (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Образование женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Образование	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=112)			контрольная группа 1 (n=53)			
	абс. число	$\bar{P}$	$\pm S_p$	абс. число	$\bar{P}$	$\pm S_p$	
Высшее	22	19,6	0,7	10	18,9	1,4	0,926
Среднее	90	80,4	7,4	43	81,1	1,4	0,926

Женщины сравниваемых групп сопоставимы по временным рамкам проживания. Как следует из отчета Российской академии наук Института водных и экологических проблем Сибирского отделения РАН [138], эколого-гигиеническая характеристика изучаемых территорий в настоящее время не имеет существенных различий.

Территории, подвергшиеся радиационному воздействию, расположены в зонах климата сухой степи (Угловский район), засушливой степи (Рубцовский район). Ребрихинский район находится в лесостепной зоне Алтайского края.

Содержание тяжелых металлов и мышьяка в почвах Юго-Западной части Алтайского края (Угловский район, часть Рубцовского района), западных склонов Салаирского кряжа и прилегающих к нему равнин (Залесовский, Кытмановский районы, Ребрихинский район) в целом находится на уровне кларка. Содержание тяжелых радионуклидов Cs 137 в овощных культурах не обнаружено [201]. В дикорастущих травах (кормовых и лекарственных) уровень содержания тяжелых металлов колеблется в широком диапазоне, но не выходит за пределы допустимых норм. В настоящее время не установлено интенсивного загрязнения территории Алтайского края тяжелыми металлами, пестицидами [34].

С целью определения роли передачи повреждающего фактора репродуктивного здоровья в поколениях, второе поколение потомков было разделено в зависимости от линии наследования следующим образом: подверглись радиационному воздействию потомки праматери, праотца и одновременно обоих прародителей (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Линия наследования женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Линия наследования	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=67)			контрольная группа 1 (n=30)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	
Женская	28	41,8	11,8	11	36,7	3,1	0,662
Мужская	17	25,4	1,3	5	16,7	2,4	0,437
Оба прародителя	22	32,8	1,4	14	46,7	17,9	0,282

Выборка «Карт медицинского осмотра» НИИ им. Семашко на ретроспективном этапе проводилась в соответствии с требованиями рандомизации – по социальному статусу, по профессиональной принадлежности, по возрасту. Возраст поколений матерей на момент обследования составил  $30,9 \pm 8,9$  года, в контрольной группе –  $30,1 \pm 7,2$  года ( $p > 0,05$ ). Возраст прапраматерей также в сопоставляемых группах не различался и составил, соответственно  $55,4 \pm 6,4$  и  $58,1 \pm 9,4$  года ( $p > 0,05$ ).

На момент испытания ядерного оружия на Семипалатинском полигоне 29 августа 1949 года во внутриутробном периоде находились 10 (4,3%), в детском возрасте (1-7 лет) – 55 (23,6%), в препубертатном и пубертатном – 153 (65,7%), в репродуктивном – 15 (6,4%) женщин поколения прапраматерей.

Таким образом, сопоставляемые группы потомков не различались по возрасту, физическим данным (рост, вес), социальному статусу, эколого-гигиенической характеристике зоны проживания. При этом среди многообразия факторов, влияющих на состояние репродуктивного здоровья (биологических, медицинских и социальных), выделяется наиболее существенный - влияние радиации на прародителей, находившихся в зоне воздействия Семипалатинского полигона в самые уязвимые периоды жизни: внутриутробный, детства, препубертатный и пубертатный и отсутствие этого воздействия в контрольной группе.

### 2.3 Методы исследования

На первом, проспективном этапе, с целью определения состояния социально-медицинских аспектов здоровья женщин второго поколения потомков было проведено анкетирование по специально разработанной тематической карте. Она состояла из вопросов и включала следующие сведения – характер работы, профессия, жилищные условия, наследственные факторы, развитие в детстве, соматический анамнез, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, родов, послеродового периода, сведения о новорожденных (приложение 1).

Для выяснения наследственной отягощенности проведен клинико-генеалогический анализ в семьях женщин второго поколения потомков, для оценки характера наследования повреждающих факторов, генетического риска. Изучались причины смерти родителей и прародителей, соматические и гинекологические заболевания, акушерский анамнез, паритет.

Исследование гормонального профиля включало определение содержания в сыворотке крови гормонов гипофиза: пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и яичников (прогестерон). Функцию щитовидной железы оценивали по содержанию тиреотропного гормона гипофиза, тироксина, трийодтиронина. Забор крови для исследования проводился утром, натощак, из локтевой вены, на 3-7 день менструального цикла (ФСГ, ЛГ, ПРЛ), уровень прогестерона определялся на 19-21 день цикла. Для определения содержания гормонов гипофиза, щитовидной железы, определения антител к тиреопероксидазе использовался автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор IMMULITE 2000 DPC-SIEMENS.

Состояние иммунной системы изучалось как один из чувствительных критериев воздействия радиационного фактора на этапе отдаленных последствий пострadiационных эффектов. Оценка иммунной системы включала: лейкоциты периферической крови, иммунограмму, провоспалительные цитокины.

Для изучения показателей иммунной и гемостазиологической систем

проводился забор крови у 67 женщин второго поколения потомков и 30 женщин контрольной группы утром, натощак, из локтевой вены, с соблюдением общепринятых требований, по протоколам, указанным в инструкции по применению наборов.

Исследование Т-клеточного звена иммунной системы включало определение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций: общие Т-клетки (CD 3+), Т-хелперы (CD4+), Т-киллеры/супрессоры (CD8+), иммунорегуляторный индекс (соотношение CD 4+/CD8+). Субпопуляционную структуру иммунокомпетентных клеток исследовали методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter Epix XL с помощью моноклональных антител. Использовались моноклональные антитела BD Simultest (Becton Dickinson).

Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов оценивалось по фагоцитарному индексу.

Оценка гуморального звена иммунитета включала исследование В-лимфоцитов. Проводился анализ HLA-DR-антигенов с использованием лимфовзвеси, обогащенной В-лимфоцитами.

С целью подтверждения генетически детерминированных изменений состояния иммунной системы у потомков лиц, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, изучался уровень провоспалительных цитокинов. Для оценки цитокинового статуса проводилось определение концентрации в крови основных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, интерлейкина 1, интерлейкина 6 с использованием тест-систем Procon (ООО «Протеиновый Контур», г. Санкт-Петербург). Использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Клинический анализ крови проводился для определения клеточного состава крови. Изучалось количество клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), цветного показателя, гематокрита, насыщенность крови гемоглобином.

Учитывая, выявленные изменения в иммунной системе у лиц, подвергшихся

радиационному воздействию и их потомков, а также тесную взаимосвязь изменений иммунной системы с гемостазиологической, проведено исследование системы гемостаза, которое включало определение Д-димеров, наследственных маркеров тромбофилии (мутация протромбина (G20210A), V-фактор Лейдена (A506G гена), полиморфизм PAI-I.

Для оценки интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков проводилось исследование D-димеров, являющихся специфическими продуктами деградации фибрина [54]. С этой целью использовалась тест – система IMMULITE 2000 D-Dimer, предназначенная для количественного определения продуктов распада перекрестно-связанного фибрина (XL-FDP), содержащих D-димеры в плазме крови (обработанной гепарином или цитратом натрия), на анализаторах IMMULITE 2000.

При определении наследственных маркеров тромбофилии использовалась система «SNP-экспресс» (Литех, Москва), которая представляет собой комплект реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека. Использовалось оборудование для гель-электрофореза, многоканальный амплификатор «Терцик» (ДНК-Технология).

Исследовался уровень гомоцистеина (11 мкг/мл и более) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Immulite-2000 с использованием набора для определения гомоцистеина.

С целью изучения течения беременности, ее исходов, состояния новорожденных проводилось углубленное обследование беременных с анализом медицинской документации: обменно-уведомительной карты (форма 113/у), истории родов (N 096/у), истории развития новорожденного (N 097/у), медицинской карты амбулаторного больного (025/у-87).

Оценка течения беременности и состояния плода включала стандартное клиническое и специальное акушерское обследование, ультразвуковое, доплерометрическое (ДМ) и кардиотахографию. Пациентки консультированы терапевтом, окулистом, стоматологом, отоларингологом, эндокринологом, по

показаниям – кардиологом, гематологом.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось в стандартные скрининговые сроки (11-14 нед., 18-21 нед., 30-34 нед.) на аппарате TOSHIBA в режиме реального времени с использованием датчика с частотой 3,5 МГц, с оценкой фетометрии плода. Оценка состояния кровотока в системе мать – плацента – плод проводилась с использованием цветного доплеровского картирования. Оценивался маточно-плацентарный, плодово-плацентарный кровотоки, а также кровотоки в области брюшной аорты и средней мозговой артерии плода.

Кардиотахографическое исследование (КТГ) и нестрессовый тест проводились на фетальном мониторе серии Sonicaid модификации Team (Oxford Medical) с 32 недель беременности с компьютерной интерпретацией результатов.

Лабораторное исследование включало клинический анализ крови, анализ основных параметров системы гемостаза: длительность кровотечения, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрации фибриногена в плазме, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Все исследования проводились по стандартным методикам.

Изучалось состояние 41 новорожденного основной группы и 23 - контрольной по общепринятым методикам, которые включали: физические характеристики (рост, вес) по нормативным таблицам массы и длины тела при рождении [50], оценку по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни, общий осмотр с изучением рефлексов, мышечного тонуса, признаков морфологической и функциональной зрелости. По показаниям проводились функциональные методы исследования: нейросоноскопия, эхокардиография, УЗИ внутренних органов, рентгенография грудной клетки. При необходимости новорожденный осматривался окулистом, неврологом, хирургом, генетиком. Анализировался срок выписки домой или перевода на второй этап выхаживания.

Изучались данные патоморфологического исследования последов. Оценивались форма, размеры (диаметр, толщина), масса последа. Проводился

анализ плодово-плацентарного индекса (ППИ), структуры плацентарной ткани (консистенция, цвет, степень кровенаполнения, наличие инфарктов, тромбозов).

С целью оценки состояния здоровья поколений родителей и прародителей проводился анализ унифицированной «Карты медицинского осмотра», разработанной в НИИ им. Н.А. Семашко для проведения диспансеризации населения, включающей все основные критерии для постановки диагноза каждым специалистом (приложение 2).

Комплексное обследование состояния здоровья женщин, путем выезда бригады более 10 человек, осуществлялось следующими специалистами: акушером-гинекологом, терапевтом, хирургом, отоларингологом, невропатологом, окулистом, эндокринологом, дерматологом, врачом-лаборантом, врачом функциональной диагностики, с соответствующим оборудованием и лабораторией. Для оценки состояния здоровья и установления патологии были разработаны критерии для каждого специалиста.

Все критерии в карте медицинского осмотра сгруппированы по нескольким параметрам.

Акушерско-гинекологическое обследование включало 37 критериев, таких как оценка менструальной функции (9 признаков), гинекологические заболевания (8 признаков), гинекологические операции (5 признаков), оценка состояния молочных желез, сведения о контрацепции, акушерский анамнез (количество беременностей, родов, медицинских аборт, выкидышей, количество рожденных детей – живых и мертвых).

Терапевтическое обследование, разделенное на 5 подразделов в соответствии с системами организма: система дыхания (12 признаков), система кровообращения (19 признаков), пищеварительная система (8 признаков), эндокринная система (14 признаков), система кровообращения (12 признаков), пищеварительная система (8 признаков), эндокринная система (14 признаков), мочеполовая система (5 признаков) – изучало состояние основных органов и систем.

Отоларингологическое обследование состояло из 31 признаков,

характеризующих состояние уха, горла и носа.

Офтальмологическое обследование включало оценку по 20 наиболее распространенным признакам.

Дерматологическое обследование – оценка состояния кожи, наличие патологических элементов на коже, видимых слизистых, наличие индураций кожи, состояние волос, ногтей (6 критериев).

Неврологическое и психосоматическое обследование охватывало 38 признаков, характеризующих состояние нервной системы.

Хирургическое обследование включало 25 параметров, симптомов и синдромов, обеспечивающих информацию по 8 узким специальностям хирургического профиля.

Лабораторные исследования – клинический анализ крови, общий анализ мочи и кала.

Оценка функционального состояния включала следующие критерии: частота пульса, артериальное давление, пробы с физической нагрузкой, флюорография грудной клетки, электрокардиография.

Проведенный анализ позволил изучить основные параметры состояния здоровья праматерей и матерей.

Целью третьего этапа исследования стало установление предикторов нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков. Использование дисперсионного анализа позволило выявить основные факторы, определяющие наибольшее воздействие на состояние репродуктивного здоровья обследованных женщин. На основании ранжирования факторов, имеющих значимую дифференцирующую силу для каждой пациентки, строилась прогностическая функция путем математического моделирования, в дальнейшем выводилась общая формула здоровья для поколения. При этом увеличивающаяся величина разности средних прогностических функций в основной и контрольной группах, при переходе от поколения к поколению интерпретировалась как возрастающее различие основных характеристик здоровья между основной и контрольной группами. Величина различия показывала ухудшение

репродуктивного здоровья каждого следующего поколения и определила индекс репродуктивного здоровья (ИРЗ) женщин второго поколения потомков, прапраматерей и матерей.

Еще одним признаком такого ухудшения следует признать увеличение от поколения к поколению количества переменных, обладающих статистически значимой дифференцирующей силой и силой каждой из этих переменных, выраженной через величину статистики Фишера-Снедекора  $F$ , если для поколения прапраматерей количество значимых факторов, влияющих на состояние здоровья было 8, у матерей – 14, то у женщин второго поколения потомков таких факторов - 25.

Следующая часть исследования, с использованием математического моделирования, состояла в определении ведущих признаков, характеризующих состояние здоровья женщин 2 поколения потомков в зависимости от линии наследования: воздействию радиации подверглись бабушка, дедушка или оба прапрародителя.

Последним этапом явилось создание программы для ЭВМ, на основании разработанной с помощью математического моделирования «Прогностической шкалы риска нарушения репродуктивного здоровья», позволившей персонафицировано определить риск нарушения репродуктивного здоровья, с целью обоснования объема и места проведения мероприятий по профилактике и восстановлению репродуктивного потенциала потомков.

## **2.4 Статистическая обработка результатов исследования**

Анализ степени соответствия вида распределения изучаемых параметров закону нормального распределения проводился с использованием теста Шапиро-Уилка.

Количественные признаки  $X$ , имеющие нормальное распределение, представлены в виде – среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $\bar{X} \pm \sigma_x$ ).

Количественные признаки, не имеющие нормального распределения – в

виде медианы ( $M_e$ ), первого (25%) и третьего (75%) квартилей [ $V_{0,25}$ ;  $V_{0,75}$ ], минимального (min) и максимального значения (max).

Для качественных признаков заданы абсолютное число и доля тех значений, для которых обладающие ими пациенты обладают изучаемым признаком (например, попадают в основную группу).

Формула для нахождения доли:  $\hat{P} = \frac{m}{n}$ , где  $n$  – общее число исследуемых пациентов,  $m$  из них обладают изучаемым признаком.

Значения долевых показателей представлены в виде доверительных интервалов  $\hat{P} \pm S_{\hat{P}} t$ , где  $\hat{P}$  – оценка доли;  $S_{\hat{P}} t$  – 95% предельная стандартная ошибка доли [180]. Если оценка  $\hat{P}$  оказывается достаточно высокой ( $\hat{P} \geq 0,2$ ), то в качестве  $t$  использована величина квантиля стандартного нормального распределения, в нашем случае  $t=1,96$ , тогда отклонения значения доли находились по формуле:

$$S_{\hat{P}} \cdot t = t \cdot \sqrt{\frac{\hat{P} \cdot (1 - \hat{P})}{n}}$$

С целью определения доверительного интервала в случае низкой частоты использовалась номограмма, основанная на биномиальном распределении [180].

Статистическая значимость результатов исследования оценивалась различными методами с учетом характера признака и типа распределения [42].

Сравнение количественных признаков, прошедших проверку на соответствие нормального распределения, между собой, проводилось с применением двухвыборочного  $t$ -теста с одинаковыми или различными дисперсиями в зависимости от ситуации после проведения теста на равенство дисперсий (двухвыборочного  $F$ -теста).

Для сравнения количественных признаков, не прошедших тест на соответствие нормальному распределению, использовался непараметрический метод - критерий Манна-Уитни (U) [157].

Сравнительный анализ качественных переменных проводился путем построения таблиц сопряженности  $2 \times 2$ . При сумме всех частот в таблице меньше

20 и/или при наличии ожидаемых частот менее 5 использовался точный двусторонний критерий Фишера. В случае если сумма частот более 20, – критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность. [56, 152]

Для оценки силы взаимодействия показателей применялся корреляционный анализ. Выбор используемого при этом коэффициента корреляции определялся в зависимости от типа шкалы – при нормальном распределении применялся коэффициент Пирсона при непараметрических данных – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В тех случаях, когда один показатель измерялся в дихотомической шкале, а другой – в шкале интервалов или отношений, использовался бисериальный коэффициент корреляции.

Для построения математических моделей взаимосвязи между изучаемыми показателями использовалась бинарная логистическая регрессия.

Для определения значимости и степени дифференцирующей силы изучаемых факторов по отношению к состоянию репродуктивного здоровья женщин исследование было проведено в два этапа. Сначала для выявления значимости различий изучаемых переменных внутри основной и контрольной групп был проведен дисперсионный анализ (ANOVA). Определение значимости переменной проводилось на основании сравнения наблюдаемого и критического значений  $F$ -статистики Фишера-Снедекора. В случае, когда различия значений переменной признавались статистически значимыми, величина статистики  $F$  принималась за потенциальную оценку степени ее дифференцирующей силы. Известно, что, чем больше величина этой статистики, тем более значимо отличаются средние значения исследуемого фактора в основной группе и группе контроля. Конечно же, малые (незначимые) различия этих средних не позволят использовать фактор в качестве инструмента для разделения групп, а значит, и в качестве инструмента определения степени риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков.

Следует отметить, что наличие значимой величины статистики  $F$  у некоторого фактора является необходимым, но не достаточным условием возможности использования его значений в решаемой задаче. Связано это с тем,

что даже при значительной разнице величин средних значений фактора в группах, отдельные значения этого фактора в каждой из групп могут оказаться очень сильно отличающимися от среднего (большой внутригрупповой разброс), что может сделать надежную дифференциацию групп по этому признаку очень неустойчивой и ненадежной. Более того, после построения окончательной модели некоторые из факторов, обладающих достаточно большой величиной  $F$ , могут «поглощаться» взаимодействием других факторов [55]. Поэтому величину статистики  $F$  можно назвать оценкой потенциальной дифференцирующей силы фактора и рассматривать как некоторый «грубый фильтр» включения его в строящуюся модель на первом этапе исследования.

Затем на основе выявленного набора переменных, имеющих значимую потенциальную дифференцирующую силу, методом дискриминантного анализа строились три прогностические функции, моделирующие три изучаемых поколения пациенток. Каждая такая функция имеет линейный вид

$$\delta_j(X_{(j)}) = \sum_{i=1}^{n(j)} L_{i,j} x_i + L_{0,j}, \quad j=1,2,3,$$

где  $X_{(j)} = (x_1, \dots, x_{n(j)})$  – набор значимых факторов конкретной женщины в  $j$ -й модели,  $n(j)$  – количество таких факторов (в нашем случае  $n(1) = 8$  (число значимых факторов в первой модели),  $n(2) = 14$  (число значимых факторов во второй модели),  $n(3) = 25$  (число значимых факторов в третьей модели),  $L_{i,j}$  – коэффициенты прогностических функций,  $L_{0,j}$  – константа  $j$ -й функции.

Прогностическая функция при подстановке в нее значений факторов конкретной пациентки принимает положительное значение, если эта пациентка относится к основной группе и отрицательное, если к группе контроля. Установление степени риска снижения репродуктивного здоровья на основании математического моделирования в баллах и программное обеспечение более подробно описано в соответствующей главе.

Проверка прогностической значимости разработанной шкалы риска нарушения репродуктивного здоровья обследованных женщин проводилась с оценкой чувствительности, специфичности, прогностической ценности

отрицательного (ПЦО) и положительного (ПЦП) результата теста [152].

Вычисления проводились по следующим формулам:

$$S_e = a / (a + c), \text{ где}$$

$S_e$ -чувствительность

a-истинноположительный результат

c-ложноотрицательный результат

$$S_p = d / (d + b), \text{ где}$$

$S_p$ -специфичность

d-истинноотрицательный результат

b-ложноположительный результат

$$\text{ПЦО} = d / (d + c), \text{ где}$$

ПЦО – прогностическая ценность отрицательного результата теста

d-истинноотрицательный результат

c-ложноотрицательный результат

$$\text{ПЦП} = a / (a + b), \text{ где}$$

ПЦП – прогностическая ценность положительного результата теста

a-истинноположительный результат

b-ложноположительный результат

$$\text{ИТ} = (a + d) / (a + b + c + d), \text{ где}$$

ИТ – индекс точности теста

a-истинноположительный результат

d-истинноотрицательный результат

b-ложноположительный результат

c-ложноотрицательный результат

Для наглядности строилась ROC-кривая (Receive Operative Curve), показывающая зависимость доли истинноположительных от вероятности ложноотрицательных результатов. Определялась площадь под ROC-кривой (показатель AUC – Area Under Curve), которая сопоставлялась с экспертной шкалой оценок и позволила дать оценку качества модели (0,8-0,9 качество модели очень хорошее) [152].

Для статистического анализа данных и оформления работы использовались компьютерные программы Microsoft office (Word 2007, Excel 2007), пакет прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., USA), статистический процессор IBM SPSS 21.

## ГЛАВА 3

**СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПОТОМКОВ, ПРАРОДИТЕЛИ КОТОРЫХ НАХОДИЛИСЬ В ЗОНЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ****3.1 Гинекологическая патология у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия**

Гинекологические заболевания являются одними из важных показателей репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста. Частота гинекологической патологии у женщин второго поколения потомков в 1,7 раза превышала данные контрольной группы ( $p < 0,05$ ; рисунок 3.1).

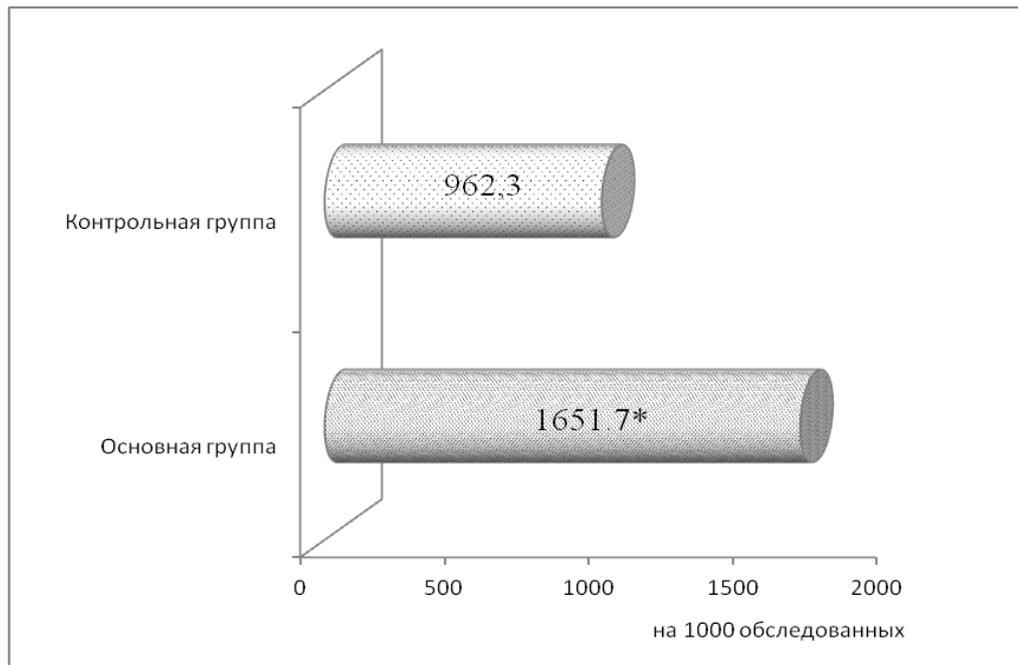


Рисунок 3.1 – Распространенность гинекологических заболеваний у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание\*– статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Невоспалительные заболевания женских половых органов (N80 – N98) у женщин 2 поколения потомков превышали данные контрольной группы в 1,5 раза ( $p=0,0001$ ), воспалительные заболевания – в 2,1 раза ( $p=0,0001$ ; рисунок 3.2).

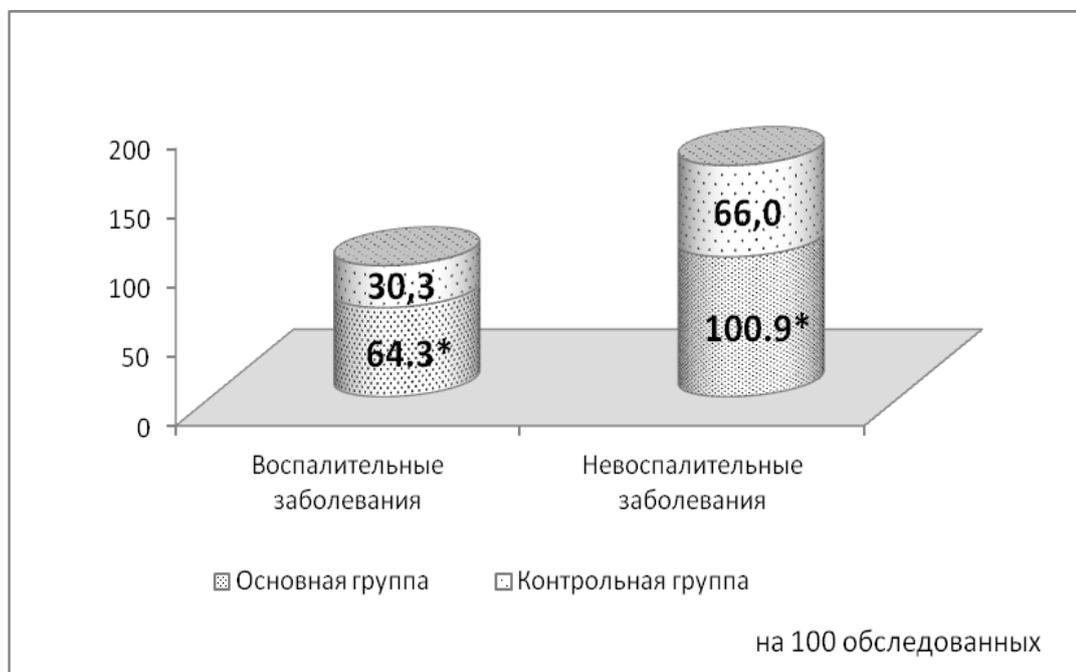


Рисунок 3.2 – Соотношение воспалительных и невоспалительных заболеваний у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание\*– статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой ( $p<0,05$ ).

Следовательно, у женщин второго поколения потомков по сравнению с контрольной группой более выражен рост воспалительных заболеваний гениталий. В структуре гинекологических заболеваний у женщин основной группы первое место занимали воспалительные заболевания матки и яичников, которые встречались в 1,8 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,049$ ; таблица 3.1). Высокий уровень воспалительных заболеваний матки и придатков в обеих сопоставляемых группах обусловлен преимущественно хроническими сальпингоофоритами (21,4% и 17,0%;  $p=0,647$ ). При этом у женщин второго поколения потомков в 4,2 раза чаще, по сравнению с контрольной группой

преобладали хронические эндометриты, верифицированные по результатам гистологического исследования ( $p=0,045$ ; таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Частота воспалительных заболеваний женских половых органов у второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Заболевание	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=112)			контрольная группа 1 (n=53)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_p$ (%)	абс. число	P (%)	$\pm S_p$ (%)	
Воспалительные заболевания матки и яичников (N70-71), из них:	42	37,5	9,0	11	20,8	1,5	0,049
-сальпингоофорит	24	21,4	7,6	9	17,0	1,4	0,647
-эндометрит	18	16,1	0,6	2	3,8	0,7	0,045
Воспалительная болезнь шейки матки и влагалища (N72.0, N76.0)	30	26,8	8,2	5	9,4	1,1	0,019
Всего	72	64,3	8,9	16	30,2	1,7	0,0001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой (включая последующие таблицы в этой главе).

Среди хронических воспалительных процессов гениталий на первый план по значимости для репродукции выступает хронический эндометрит. Одним из клинических проявлений хронического эндометрита в группе женщин второго поколения потомков с данной патологией, является нарушение менструального цикла ( $38,9 \pm 5,3\%$ ), причем в структуре преобладали редкие, скудные (85,7%) и чуть реже – межменструальные маточные кровотечения (14,3%), обусловленные патологией матки вследствие дисфункции эндометрия, в контрольной группе менструальный цикл не имел отклонений от нормы ( $p > 0,05$ ). В основной группе женщин с хроническим эндометритом частота вторичного бесплодия составила

44,4±5,4%, невынашивание беременности – 55,6±5,3%, при этом привычное невынашивание в этой группе у каждой третьей женщины (27,8±4,9%). В контрольной группе женщин на момент обследования хронический эндометрит имел субклиническое, бессимптомное течение.

Хронические воспалительные процессы гениталий являются одной из важных причин нарушения репродуктивной функции женщин фертильного возраста. Считается, что одним из факторов, предрасполагающим к хроническим воспалительным процессам женских тазовых органов, является ранний дебют половой жизни. Начало половой жизни женщин сравниваемых групп значимо не отличалось и составило у женщин 2 поколения потомков – 17,5±1,9 года, в контрольной группе – 17,8±1,8 года ( $p>0,05$ ). С помощью бинарной логистической регрессии установлено, что у женщин основной группы раннее начало половой жизни не влияет на частоту воспалительных процессов гениталий ( $\chi^2=0,003$ ;  $p=0,959$ ). К таким же факторам относят медицинские аборт, влияющие на частоту воспалительных заболеваний женских половых органов. Установлено, что частота абортов у женщин во втором поколении потомков не отличалась от контрольной группы. В основной группе среди всех беременностей частота медицинских абортов составила 26,1%, в контрольной группе – 24,8% ( $p>0,05$ ). При этом у женщин второго поколения потомков отсутствовала взаимосвязь между хроническими воспалительными заболеваниями гениталий и медицинскими абортами ( $\chi^2=0,528$ ;  $p=0,971$ ), в отличие от контрольной группы, где эта связь выявлена ( $\chi^2=6,79$ ,  $p=0,009$ ).

Эти данные позволяют сделать вывод о разных патогенетических механизмах развития воспалительных процессов в сопоставляемых группах. Течение и исход воспалительных процессов зависят от индивидуальной, генетически обусловленной иммунной реактивности организма [174,179].

Ранее проведенные исследования 2 поколения потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию на следе ядерного взрыва Семипалатинского полигона, показали высокую встречаемость аллелей HLA-A2, -A9, -B14, -B27 в различных сочетаниях с -DR1, -DR3, -DR7 [196], что указывает на

предрасположенность к развитию воспалительных заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием, и объясняет высокую частоту развития хронических воспалительных процессов у женщин 2 поколения потомков репродуктивного возраста [67].

В целом невоспалительные заболевания женских половых органов в основной группе встречались чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ; таблица 3.8). Среди данного класса заболеваний у женщин второго поколения потомков практически у каждой третьей (27,7%;  $p=0,0002$ ) выявлялись нарушение менструального цикла и бесплодие (27,7%;  $p=0,0007$ ; таблица 3.2).

Как показано в таблице 3.2, второе ранговое место занимали гормонально-зависимые заболевания (15,2%;  $p=0,037$ ), среди которых преобладала доброкачественная дисплазия молочных желез (7,1%;  $p=0,274$ ), далее следовали миома матки (6,3%;  $p=0,439$ ) и кисты яичников (1,8%;  $p=1,000$ ).

Несмотря на то, что частота патологии шейки матки (эрозия, эктропион, воспалительные процессы) в сопоставляемых группах не различалась и составила соответственно  $57,1 \pm 9,2$  и  $66,0 \pm 12,9\%$  ( $p=0,358$ ), эрозия и эктропион чаще встречались у женщин контрольной группы, чем у второго поколения потомков ( $p=0,002$ ; таблица 3.2).

Менструальный цикл является одной из характеристик репродуктивного здоровья, по его течению, характеру, продолжительности можно предполагать определенные нарушения в репродуктивной системе женщины.

Нарушения менструального цикла у женщин второго поколения потомков встречались в 14,6 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0002$ ).

Анализ становления и характер менструальной функции у обследованных женщин, выявил значимые отличия в возрасте становления менархе. Так, средний возраст менархе в основной группе при сопоставлении с контрольной группой был более поздним:  $13,5 \pm 1,4$  и  $12,8 \pm 1,2$  года соответственно ( $p < 0,01$ ). Следовательно, это позволяет предположить нарушение созревания гипоталамо-гипофизарных связей у женщин второго поколения потомков.

Таблица 3.2 – Частота невоспалительных гинекологических заболеваний у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Заболевание	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=112)			контрольная группа 1 (n=53)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}}$ (%)	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}}$ (%)	
Нарушения менструального цикла	31	27,7	8,3	1	1,9	0,5	0,0002
Бесплодие	31	27,7	8,3	2	3,8	0,7	0,0007
Гормонально-зависимые заболевания, из них:	17	15,2	0,6	2	3,8	0,7	0,037
-доброкачественные образования матки (миома матки)	7	6,3	0,4	1	1,9	0,5	0,439
-кисты яичников	2	1,8	0,2	0	0	0	1,000
-доброкачественная дисплазия молочной железы	8	7,1	0,5	1	1,9	0,5	0,274
Эрозия и эктропион шейки матки .	34	30,4	8,5	30	56,6	13,3	0,002

В основной группе выявлено удлинение менструального цикла до  $33,1 \pm 12,7$  дней при сопоставлении с контрольной группой –  $28,4 \pm 3,3$  ( $p < 0,01$ ). Продолжительность менструации в основной группе составила  $5,0 \pm 1,4$ , в контрольной группе –  $4,5 \pm 1,3$  дня ( $p < 0,05$ ).

Нарушения менструального цикла, проявились преимущественно нерегулярными менструациями по типу редких менструальных кровотечений (олигоменорея (N 91.3 – N 91.4)), частота которых составила  $23,2 \pm 0,7\%$ , что в 12,2 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,001$ ; рисунок 3.3). Не получено различий в сопоставляемых группах по частоте аменореи ( $2,7 \pm 0,3\%$ ;  $p = 0,310$ ) и аномальным маточным кровотечениям, по типу обильных ( $0,9 \pm 0,2\%$ ;  $p = 1,000$ ) и

межменструальных кровотечений ( $0,9 \pm 0,2\%$ ;  $p=1,000$ ; рисунок 3.3).

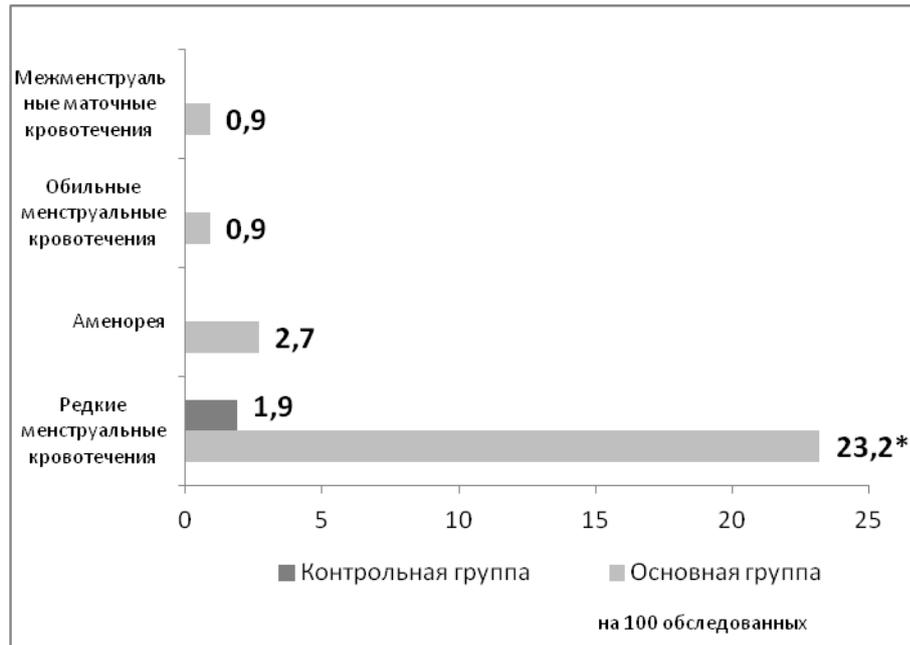


Рисунок 3.3 – Характеристика нарушений менструального цикла у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:

\*– статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой ( $p=0,001$ ).

Таким образом, у женщин второго поколения потомков менархе наступало позднее, чем у женщин контрольной группы. В менструальном цикле были выявлены отклонения в ритме и характере менструаций, преимущественно в виде гипоменструального синдрома, что, вероятнее всего, связано как с преобладанием длительно текущих хронических воспалительных процессов в эндометрии, так и с функциональными нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, которую подтверждает и факт более позднего менархе.

Одной из характеристик нарушения репродуктивного здоровья женщины является нарушение репродуктивной функции, частота которого в основной группе была выше, чем в контрольной группе ( $p=0,0007$ ), что отражает снижение фертильности в данной когорте женщин. В структуре патологии преобладало вторичное бесплодие, которое встречалось в основной группе в 5,4 раза чаще, чем в

контрольной группе ( $p=0,010$ ; рисунок 3.4), при этом первичное бесплодие наблюдалось только у женщин второго поколения потомков (7,1%;  $p=0,056$ ).

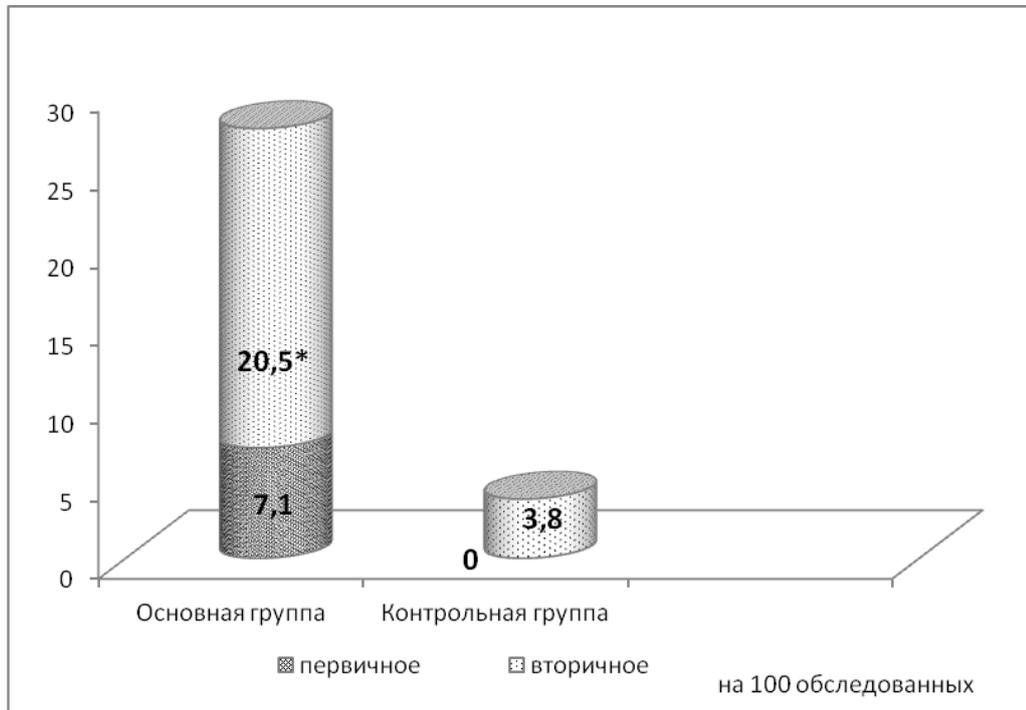


Рисунок 3.4 – Структура бесплодия у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:

\*– статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой ( $p=0,010$ ).

Изучение структуры этиологических факторов бесплодия у женщин второго поколения потомков показало, что наиболее часто встречался трубно-перитонеальный (67,7%), далее эндокринный (ановуляторный) – 25,8% и мужской факторы (6,5%). При этом в группе женщин с первичным бесплодием чаще выявлялся эндокринный фактор (16,1%), обусловленный нормогонадотропной гипоталамо- гипофизарной дисфункцией, у женщин со вторичным бесплодием преобладал трубно-перитонеальный фактор (61,3%), связанный с хроническими воспалительными процессами на фоне дисфункции иммунной системы. В

контрольной группе из 2-х женщин со вторичным бесплодием у одной выявлен трубно-перитонеальный, во втором случае – мужской факторы ( $p>0,05$ ).

Связь вторичного бесплодия с воспалительными процессами подтверждает установленная прямая положительная корреляционная связь ( $r=0,229$ ;  $p=0,015$ ).

Одной из причин вторичного бесплодия, у женщин второго поколения потомков являлся хронический эндометрит, так как установлена корреляционная взаимосвязь между хроническим эндометритом и бесплодием ( $r=0,323$ ;  $p=0,048$ ).

Следовательно, у женщин второго поколения потомков дизрегуляторные процессы в репродуктивной сфере, связаны с хроническими воспалительными процессами гениталий и функциональными нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе.

Гипоталамо-гипофизарная дисфункция достаточно часто ассоциирована с функциональным состоянием щитовидной железы.

Изучение гормонального фона выявило, что у  $8,9\pm 0,5\%$  ( $p=0,034$ ), женщин второго поколения потомков отмечено повышение уровня ТТГ ( $5,4\pm 1,8$  мМЕ/л;  $p=0,023$ ), что указывает на наличие субклинического гипотиреоза. Среднее значение Т3 у женщин основной группы находилось в пределах нормативных значений –  $5,1\pm 1,1$  мМЕ/л, но было ниже, чем в контрольной группе –  $5,6\pm 1,0$  мМЕ/л ( $p<0,05$ ). Уровень Т4 в крови женщин второго поколения потомков составил  $13,2\pm 1,6$  мМЕ/л, в контрольной группе –  $13,4\pm 1,8$  мМЕ/л ( $p>0,05$ ). Тиреоидная дисфункция, вероятнее всего, обусловлена повышенной продукцией антитиреоидных антител. Повышенный уровень антител к тиреопероксидазе обнаружен у 14,9% женщин основной группы. Так, медиана у них составила 93,0 [ $V_{0,25}$  46,9;  $V_{0,75}$  995,0] в отличие от контрольной группы, где отклонений от нормы не было ( $p=0,029$ ).

Наличие связи субклинического гипотиреоза с повышенным уровнем антител у женщин второго поколения потомков подтверждает корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и антителами к тиреопероксидазе ( $r=0,377$ ,  $p=0,002$ ).

Медиана пролактина в основной группе составила 183,0 мМе/мл [ $V_{0,25}$  121,  $V_{0,75}$  273, min 57,0, max 3116], в контрольной группе – 195,5 мМе/мл [ $V_{0,25}$  151,  $V_{0,75}$  278, min 18,8, max 687,0], без значимых различий ( $U=888,5$ ;  $p=0,363$ ). При этом частота гиперпролактинемии в сопоставляемых группах не различалась ( $3,0\pm 0,5\%$  и  $6,7\pm 1,6\%$ ;  $p=0,585$ ).

При оценке гипоталамо-гипофизарной системы выраженных отклонений от нормы усредненных показателей ФСГ, ЛГ в сыворотке крови исследуемой группы женщин также не выявлено (таблица 3.3). При этом установлено, что концентрация ФСГ у женщин второго поколения потомков была выше, чем в сопоставляемой контрольной группе ( $p=0,049$ ), в отличие от концентрации ЛГ, где существенных различий не обнаружено (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Содержание гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ) у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия (мМе/мл)

Характеристика показателя	Группы обследованных женщин			
	основная группа (n=67)		контрольная группа 1 (n=30)	
	ФСГ	ЛГ	ФСГ	ЛГ
Медиана (Me)	5,3*	5,4	4,3	5,3
25 перцентиль ( $V_{0,25}$ )	4,0	3,3	2,2	3,3
75 перцентиль ( $V_{0,75}$ )	7,4	7,7	6,4	6,5

Примечание:

\* – статистически значимые различия показателя между основной и контрольной группой 1 ( $U=753,5$ ;  $p=0,049$ ).

Несоответствие нормальной продукции гонадотропных гормонов привело к снижению индекса ЛГ/ФСГ (Me 1,0) у  $38,8\pm 11,7\%$  (при норме 1,5-2,0) женщин основной группы (таблица 3.4). При этом в контрольной группе только у  $10,0\pm 2,0\%$  женщин индекс был ниже нормы ( $p=0,009$ ), что указывает на нарушение в функциональном состоянии гипоталамо-гипофизарной системы.

Таблица 3.4 – Соотношение ЛГ/ФСГ у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Индекс ЛГ/ФСГ	Группы обследованных женщин	
	основная группа (n=67)	контрольная группа 1 (n=30)
Медиана (Me)	1,0	1,2
25 процентиль (V <sub>0,25</sub> )	0,64	0,9
75 процентиль (V <sub>0,75</sub> )	1,6	2,1

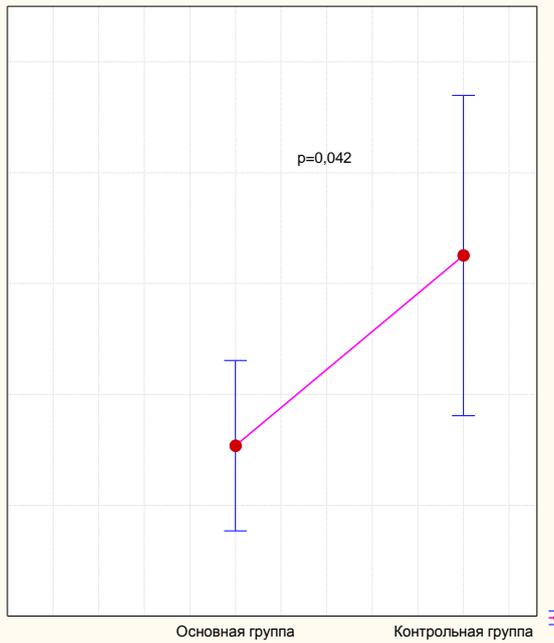


График взаимодействия индекса ЛГ/ФСГ

Одним из проявлений дисфункции яичников у женщин основной группы была гипопрогестеронемия, как проявление недостаточности лютеиновой фазы цикла. Медиана прогестерона в основной группе составила 1,5 нмоль/л, в контрольной группе – 3,3 нмоль/л ( $U=758,5$ ;  $p=0,054$ ).

Таким образом, у женщин второго поколения потомков установлено ухудшение репродуктивного здоровья, за счет более высокой частоты гинекологических заболеваний, прежде всего, воспалительных заболеваний женских половых органов (64,3%;  $p=0,0001$ ), которые способствовали развитию вторичной формы бесплодия.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, проявляющаяся нарушением менструального цикла преимущественно по типу гипоменструального синдрома, явилась дополнительной причиной развития вторичной формы бесплодия и основной – первичной и в целом обусловила снижение репродуктивного потенциала у потомков во втором поколении.

### **3.2 Экстрагенитальная патология у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия**

Репродуктивное здоровье женщины во многом зависит не только от гинекологической патологии, но и от состояния соматического здоровья [131].

В настоящее время к мультифакториальным заболеваниям относятся многие широко распространенные заболевания, которые являются результатом сложного взаимодействия множества генетических и средовых факторов [145]. Поэтому изучение соматического здоровья необходимо начинать с клинико-генеалогического анализа состояния здоровья родителей и прародителей.

При оценке родословных родственников 1 и 2 родства выявлено, что частота отягощенного соматического анамнеза у женщин второго поколения потомков в 3,8 раза превышает контрольную группу женщин ( $p=0,0001$ ).

Отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям (как основной причины смерти родителей и прародителей установлена у  $46,3\pm 11,9\%$  женщин, что в 6,9 раза чаще, чем в контрольной группе ( $6,7\pm 1,6\%$ ;  $p=0,0004$ ).

Смерть родителей и прародителей от сахарного диабета, инфаркта миокарда и прочих соматических заболеваний практически с одинаковой частотой встречались в сопоставляемых группах (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Структура наследственной соматической патологии женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Заболевания как причина смерти	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n = 67)			контрольная группа 1 (n = 30)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_p$ (%) <sup>t</sup>	абс. число	P (%)	$\pm S_p$ (%) <sup>t</sup>	
Онкологические заболевания как причина смерти	31	46,3	11,9	2	6,7	1,6	0,0004
Инфаркты, инсульты	4	6,0	0,7	3	10,0	2,0	0,673
Сахарный диабет	4	6,0	0,7	0	0	0	0,308
Прочие	3	4,5	0,6	0	0	0	0,550
Всего	42	62,7	11,6	5	16,7	2,4	0,0001

Следовательно, для родителей и прародителей женщин второго поколения потомков в большей степени характерна смерть от злокачественных заболеваний, чем в контрольной группе женщин. Это подтверждает воздействие радиации на прародителей, учитывая высокую распространенность такой индикаторной патологии, как злокачественные образования.

Распространенность соматических заболеваний у женщин 2 поколения потомков практически в три раза выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ; рисунок 3.5).

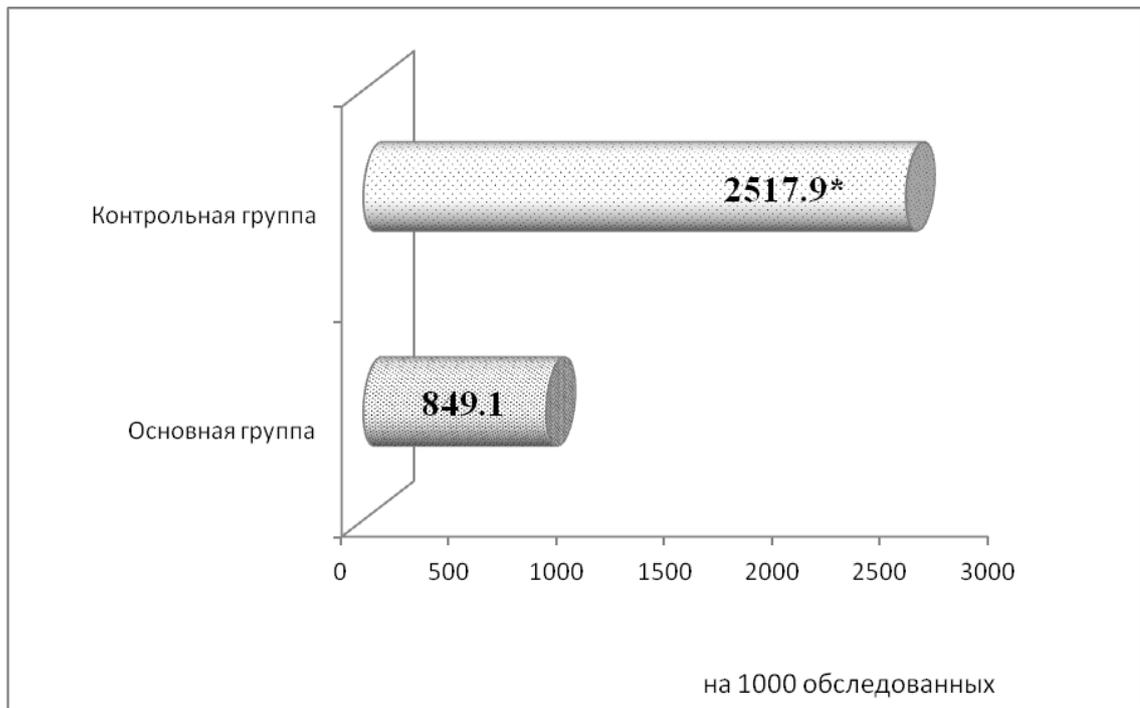


Рисунок 3.5 – Распространенность экстрагенитальной патологии у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:

\*– статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Согласно количеству выявленных заболеваний на одну женщину основной группы фиксировалось 2,5 заболевания, в контрольной группе – 0,8 заболеваний ( $p = 0,001$ ), что подтверждает высокую заболеваемость в данной группе женщин.

В структуре заболеваний женщин основной группы преобладали болезни эндокринной системы в 3,6 раза чаще ( $p = 0,0001$ ), нервной системы – в 1,9 раза чаще ( $p = 0,016$ ), болезни органов мочевыделительной системы – в 3,0 раза чаще ( $p = 0,001$ ), по сравнению с контрольной группой (таблица 3.6).

Наибольшая разница выявлена в частоте заболеваний крови. У женщин второго поколения потомков болезни крови и кроветворных органов наблюдались в 10,3 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,0001$ ; таблица 3.6).

Болезни системы кровообращения у женщин основной группы выявлены в 24,1% случаев, что чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,008$ ; таблица 3.6).

Инфекционные и паразитарные заболевания у женщин основной группы наблюдались в 7,5 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,030$ ; таблица 3.6). Вероятнее всего, это отражает наличие иммунологических нарушений у женщин второго поколения потомков. Не получено различий в сопоставляемых группах по частоте таких классов заболеваний, как болезни органов дыхания, пищеварения, болезни глаз, костно-мышечной системы, кожи и новообразований (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Структура экстрагенитальной патологии у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Заболевания (классы МКБ X)	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n = 112)			контрольная группа 1 (n = 53)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}}(\%)^t$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}}(\%)^t$	
1	2	3	4	5	6	7	8
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс 1V)	61	54,5	9,2	8	15,1	1,3	0,0001
Болезни нервной системы (класс V1)	51	45,5	9,2	13	24,5	1,6	0,016
Болезни органов мочевыделительной системы (класс X1V)	45	40,2	9,1	7	13,2	1,3	0,001
Болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы (класс 111)	44	39,3	9,0	2	3,8	0,7	0,0001

Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Болезни системы кровообращения (класс 1X)	27	24,1	7,9	3	5,7	0,9	0,008
Болезни органов пищеварения (класс X1)	21	18,8	0,7	5	9,4	1,1	0,192
Болезни органов дыхания (класс X)	17	15,2	0,6	2	3,8	0,7	0,060
Инфекционные и паразитарные заболевания (класс 1)	16	14,3	0,6	1	1,9	0,5	0,030
Болезни глаз и его придаточного аппарата (класс V11)	13	11,6	0,6	4	7,5	1,0	0,586
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс X111)	8	7,1	0,5	0	0	0	0,056
Новообразования (класс 11)	2	1,8	0,2	0	0	0	1,000
Заболевания кожи (класс X11)	1	0,9	0,2	0	0	0	1,000

Установлено, что среди женщин основной группы практически у каждой второй (45,5%;  $p=0,0001$ ) наблюдалась патология щитовидной железы (таблица 3.7). Не получено различий в сопоставляемых группах по частоте ожирения ( $5,4\pm 0,4$  и  $5,7\pm 0,9\%$ ;  $p=0,774$ ) и сахарного диабета ( $3,6\pm 0,3$  и  $0\pm 0,1\%$ ;  $p=0,307$ ).

Диффузно-узловой зоб, как показано в таблице 3.7, по частоте занимал первое место в обеих сопоставляемых группах (15,2% и 7,5%;  $p=0,261$ ). При этом у женщин основной группы увеличилась частота гипотиреоза (15,2%;  $p=0,007$ ), а также удельный вес аутоиммунных тиреоидитов (11,6%;  $p=0,039$ ), по сравнению с контрольной группой (таблица 3.7). Кисты щитовидной железы выявлены только у женщин второго поколения потомков (3,6%; таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Частота заболеваний щитовидной железы у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Заболевания	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n = 112)			контрольная группа 1 (n = 53)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}}(\%)^t$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}}(\%)^t$	
Диффузно-узловой зоб	17	15,2	0,6	4	7,5	1,0	0,261
Аутоиммунный тиреоидит	13	11,6	0,6	1	1,9	0,5	0,039
Кисты щитовидной железы	4	3,6	0,3	0	0	0	0,307
Гипотиреоз	17	15,2	0,6	0	0	0	0,007
Всего	51	45,5	9,2	5	9,4	1,1	0,0001

В целом болезни нервной системы выявлены практически у каждой второй женщины (45,5%;  $p=0,016$ ) основной группы, что в 1,9 раза чаще, чем в контрольной группе.

Среди заболеваний нервной системы в обеих группах преобладала вегетососудистая дистония, без существенных различий, соответственно  $32,1 \pm 8,6$  и  $22,6 \pm 1,5\%$  ( $p=0,284$ ).

Частота болезней кровообращения в основной группе составила  $24,1 \pm 7,9\%$ , в контрольной группе –  $5,7 \pm 0,9\%$ , при этом разница в 4,2 раза статистически значима ( $p=0,001$ ). Среди заболеваний системы кровообращения (класс 1X) у женщин второго поколения потомков значительную долю занимала варикозная болезнь нижних конечностей ( $8,0 \pm 0,5\%$ ;  $p=0,170$ ), чуть меньшую – гипертоническая болезнь ( $5,4 \pm 0,4\%$ ;  $p=0,431$ ; таблица 3.8). При этом установлено, что врожденные пороки сердца (6,3%) встречались только у женщин основной группы ( $p=0,098$ ; таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Частота болезней системы кровообращения (класс 1X) у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Заболевания	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n = 112)			контрольная группа 1 (n = 53)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}} t(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}} t(\%)$	
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	9	8,0	0,5	1	1,9	0,5	0,170
Врожденные пороки сердца	7	6,3	0,4	0	0	0	0,098
Артериальная гипертензия	6	5,4	0,4	1	1,9	0,5	0,431
Миокардиодистрофия	5	4,5	0,4	1	1,9	0,5	0,665
Всего	27	24,1	7,9	3	5,7	0,9	0,008

Следовательно, в целом частота заболеваний сердечно-сосудистой системы была выше у женщин второго поколения потомков, при этом в структуре преобладала сосудистая патология и врожденные аномалии сердца.

Среди болезней органов мочевыделительной системы в основной группе преобладали хронические воспалительные заболевания почек, так как частота данных заболеваний в контрольной группе была на 60% реже, чем у женщин второго поколения потомков ( $p=0,012$ ). Только у женщин основной группы были выявлены аномалии почек (6,3%;  $p=0,098$ ) и хронический гломерулонефрит (0,9%; таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Частота болезней органов мочевыделительной системы у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Заболевания	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n = 112)			контрольная группа 1 (n = 53)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_p^t$ (%)	абс. число	P (%)	$\pm S_p^t$ (%)	
Хронический пиелонефрит (N11)	37	33,0	8,7	7	13,2	1,3	0,012
Аномалии развития почек (класс XV11,Q 60-Q64)	7	6,3	0,4	0	0	0	0,098
Хронический гломерулонефрит (N03)	1	0,9	0,2	0	0	0	1,000
Всего	45	40,2	9,1	7	13,2	1,3	0,001

Следовательно, среди заболеваний мочевыделительной системы преобладали хронические воспалительные процессы почек – как еще одно из проявлений дисфункции иммунной системы и врожденной патологии, отражающей определенные генетические поломки у потомков.

Частота заболеваний крови и кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы (класс III), среди женщин второго поколения потомков составила  $39,3 \pm 9,0\%$  и встречалась в 10,3 раза чаще, чем в контрольной группе ( $3,8 \pm 0,7\%$ ;  $p=0,0001$ ; рисунок 3.6).

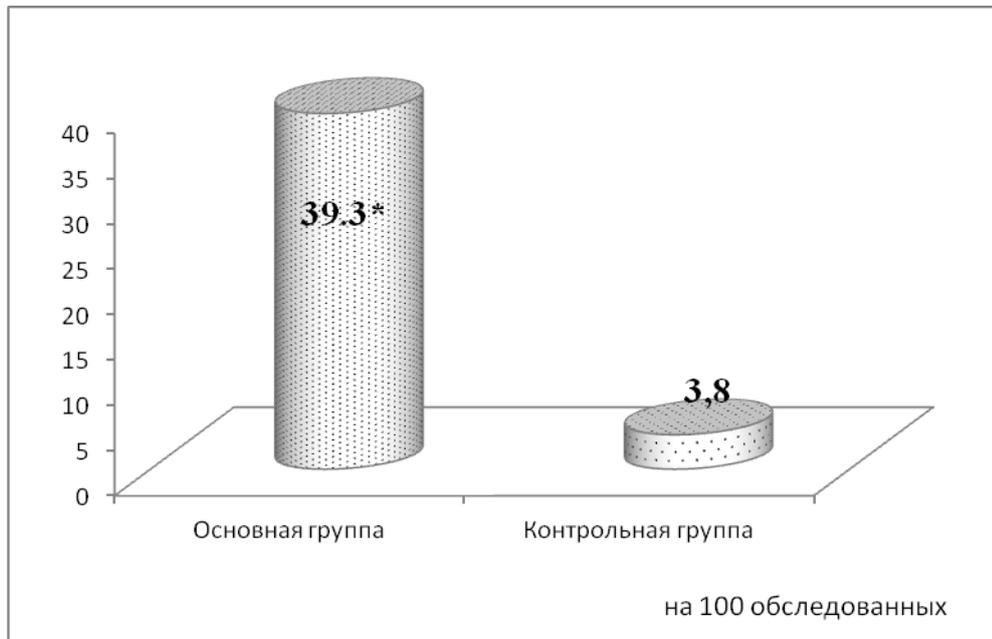


Рисунок 3.6 – Частота заболеваний крови и кроветворных органов у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание: \* – статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой ( $p=0,0001$ ).

Среди наиболее распространенных форм патологии крови и кроветворных органов следует выделить анемии. Частота железодефицитной анемии в структуре этого класса болезней в основной группе выявлена в 16,9 раза чаще, чем в контрольной группе, соответственно  $32,1\pm 8,6\%$  и  $1,9\pm 0,5\%$  ( $p=0,0001$ ).

Одним из проявлений дисфункции иммунной системы являются различные аллергические реакции: пищевые, лекарственные. Частота аллергических реакций у женщин второго поколения потомков превышала контрольную группу и составила соответственно  $11,6\pm 0,6$  и  $1,9\pm 0,5\%$  ( $p=0,039$ ).

Другим проявлением дисфункции иммунной системы является частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Один раз в год болели ОРВИ женщины обеих групп, причем контрольной группы несколько чаще ( $p=0,145$ ), при этом в основной группе частота ОРВИ от 2 до 4-х раз в год регистрировалось в 1,7 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,038$ ), а более 4-х раз в 9,8 раз ( $p=0,017$ ; таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Частота острых респираторных вирусных инфекций у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Частота заболевания (в году)	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=112)			контрольная группа 1 (n=53)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{p^t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{p^t}(\%)$	
1 раз	7	6,3	0,4	7	13,2	1,3	0,145
от 2 до 4-х раз	50	44,6	9,2	14	26,4	1,6	0,038
более 4-х раз	11	9,8	0,5	0	0	0	0,017

Таким образом, у женщин второго поколения потомков, несмотря на достаточно благоприятную экологическую обстановку в изучаемых районах в настоящее время, отмечается высокая распространенность соматических заболеваний, превышающая показатели контрольной группы в три раза ( $p < 0,001$ ), что подтверждает соматическую отягощенность репродуктивного здоровья.

Среди соматических заболеваний у женщин основной группы выявлена полиорганность поражения – каждая пациентка имела почти три заболевания, полисистемность (системы: эндокринная, кровообращения, пищеварительная, иммунная). Высокая частота заболеваний у второго поколения потомков обусловлена, прежде всего, такими классами, как заболевания эндокринной (54,5%;  $p=0,0001$ ), нервной системы (45,5%;  $p=0,016$ ), мочевыделительной (40,2%;  $p=0,001$ ), системы крови и кроветворных органов (39,3%;  $p=0,0001$ ), системы кровообращения (24,1%;  $p=0,008$ ) и инфекционных заболеваний (14,3%;  $p=0,030$ ). Повышенный уровень заболеваний эндокринной системы у женщин второго поколения потомков, определен, прежде всего, патологией щитовидной железы (45,5%;  $p=0,0001$ ), среди которой доминировали аутоиммунный тиреоидит (11,6%;  $p=0,039$ ) и гипотиреоз (15,2%;  $p=0,007$ ), что отличается от структуры заболеваний женщин контрольной группы.

### 3.3 Состояние систем иммунитета и гемостаза у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Высокая частота воспалительных заболеваний, аутоиммунных процессов предполагают изменения в иммунном статусе женщин второго поколения потомков, что явилось основанием для обследования иммунной системы.

Анализ субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток периферической крови у женщин второго поколения потомков показал более низкое процентное содержание супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-клеток –  $22,4 \pm 4,3$ , при сопоставлении с показателем контрольной группы ( $25,5 \pm 3,8$ ,  $p < 0,05$ ), что обусловило увеличение иммунорегуляторного индекса до  $1,9 \pm 0,4$ , по сравнению с контрольной группой –  $1,6 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$  (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Показатели иммунограммы у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

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

Низкие показатели Т-киллеров/супрессоров и высокий ИРИ у женщин второго поколения потомков свидетельствует о нарушении функциональной активности клеточного звена иммунитета и угнетении противоинфекционной защиты организма.

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

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

Основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа являются В-лимфоциты, вырабатывающие антитела, способные связывать и нейтрализовать антигены, при появлении их в организме человека [78].

С целью определения наиболее важных свойств жизнеобеспечения иммунокомпетентных клеток с ориентацией на их функционирование проводилось фенотипирование маркеров активации (HLA-DR). У женщин 2 поколения потомков частота низкой экспрессии HLA-DR-антигенов по сравнению с референсными значениями установлена в  $17,9 \pm 1,1\%$  случаев, что значительно чаще, чем в контрольной группе, где подобных изменений не выявлено ( $p = 0,016$ ). Одной из функциональных задач HLA-DR-антигенов является непосредственное участие в апоптозе В-лимфоцитов. У женщин второго поколения потомков данные корреляционного анализа показали сильную прямую связь между более низкой экспрессией HLA-DR-антигенов и низким процентом количества В-лимфоцитов ( $r = 0,97$ ;  $p = 0,001$ ). При этом в основной и контрольной группе среднее процентное содержание В-клеток существенно не различалось, соответственно  $9,6 \pm 3,0\%$  и  $9,8 \pm 3,3\%$  ( $p = 0,749$ ). Данное состояние было расценено,

как один из признаков иммуносупрессии, выявленной у женщин основной группы.

Цитокины участвуют в развитии клеточного, гуморального иммунного ответа и обеспечивают не только процессы межклеточной кооперации, роста и дифференцировки лимфоидных клеток, гемопоэза, но и нейроиммуноэндокринных взаимодействий, играющих важную роль в функционировании репродуктивной системы [83, 195].

В связи с этим для исследования были выбраны TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , так как функциональные свойства этих цитокинов дополняют друг друга, а их баланс в продукции во многом определяет нормальное функционирование иммунной и кроветворной систем. Провоспалительная активность TNF- $\alpha$  делает этот цитокин одним из участников воспалительных процессов неинфекционной этиологии [83].

Установлено значимое увеличение одного из ведущих провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  в сыворотке крови пациенток основной группы в отличие от контрольной группы (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Количественное содержание TNF- $\alpha$  (пг/мл) в сыворотке крови у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Характеристика показателя	Группы обследованных женщин		p
	основная группа (n=67)	контрольная группа 1 (n=30)	
Медиана	37,6	15,9	U=531,5 p=0,0007
25% процентиль (V <sub>0,25</sub> )	18,1	11,6	
75% процентиль (V <sub>0,75</sub> )	101	25,7	

У женщин второго поколения потомков выявлена взаимосвязь между

количеством Т-клеток киллеров/супрессоров и TNF- $\alpha$ , о чем свидетельствует корреляционная связь между повышением уровня TNF- $\alpha$  и снижением Т-клеток киллеров/супрессоров ( $r=0,31$ ;  $p=0,012$ ). Ослабление Т-супрессорного звена, выраженность которого определяет TNF- $\alpha$ , может способствовать развитию аутоиммунных реакций, различных хронических воспалительных процессов, учитывая, что TNF- $\alpha$  является одним из маркеров воспаления.

Выявлено, что отклонения от референсных значений TNF- $\alpha$  среди женщин второго поколения потомков установлены в 32,8% случаев, при этом в контрольной группе – не обнаружены ( $p=0,0001$ ). В этой группе женщин содержание в крови TNF- $\alpha$  превышало норму (0-50 пг/мл) на 64,0%, при этом медиана составила 138,7 [ $V_{0,25}73,8$ ;  $V_{0,75}212,0$ ] ( $p=0,0001$ ). У женщин с повышенным уровнем в крови TNF- $\alpha$  выявлены следующие отклонения состояния репродуктивного здоровья: нарушение менструальной функции в 36,4% случаев ( $p=0,003$ ), нарушение репродуктивной функции в 27,3% ( $p=0,01$ ), хронические воспалительные процессы гениталий - 27,3% ( $p=0,01$ ), одной из причин которых явилась дисфункция иммунной системы.

Неблагоприятные исходы беременности среди женщин с повышенным уровнем в крови TNF- $\alpha$  установлены у каждой третьей (36,4%;  $p=0,003$ ), среди которых самопроизвольное прерывание беременности в 13,6% случаев ( $p=0,08$ ), преждевременные роды – 22,7% ( $p=0,02$ ). Осложненное течение беременности наблюдалось у 40,9% ( $p=0,002$ ) женщин с повышенным уровнем TNF- $\alpha$ , из них угрожающий самопроизвольный выкидыш у 18,2% ( $p=0,042$ ), угрожающие самопроизвольные роды – 13,6% ( $p=0,08$ ), преэклампсия – 4,5% ( $p=0,320$ ) и резус-конфликт - 4,5% ( $p=0,320$ ).

Следовательно, прослеживается зависимость между повышенной концентрацией в крови TNF- $\alpha$  и дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы, с такими клиническими проявлениями как нарушения менструальной и репродуктивной функции, а также ростом частоты хронических воспалительных процессов, неблагоприятных исходов и осложненного течения беременности.

Проводилось изучение количественного содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке

крови. Доказано, что IL-1 $\beta$  является индуцибельным белком, и спонтанная экспрессия его гена в мононуклеарных клетках периферической крови человека отсутствует или незначительна [83]. Выявлено, превышение референсных значений IL-1 $\beta$  у 19,4 $\pm$ 1,2% женщин основной группы, в контрольной группе отклонений не выявлено ( $p=0,008$ ). В этой группе женщин концентрация в крови IL-1 $\beta$  составила 561,9 пг/мл [ $V_{0,25}$  235,5;  $V_{0,75}$  984,2], при норме 0-50 пг/мл, в контрольной группе - Me 9,5 пг/мл [ $V_{0,25}$  6,6;  $V_{0,75}$  13,7] ( $p=0,0001$ ). При этом у каждой третьей женщины встречались нарушения менструального цикла (30,7%;  $p=0,003$ ) и репродуктивной функции (30,7%;  $p=0,003$ ), вероятнее всего, вследствие дисфункции гипоталамо – гипофизарной системы. Так как, известно, что IL-1 $\beta$  приводит к гормональным нарушениям в репродуктивной системе, так как влияет на гонадотропин – стимулированный стероидогенез [194]. Также в этой группе повышена частота хронических воспалительных процессов гениталий 23,1% ( $p=0,009$ ). Повышение IL-1 $\beta$  у женщин второго поколения потомков свидетельствует о предрасположенности к воспалительному, аутоиммунному, иммунопатологическому синдрому. Выявлена повышенная частота преждевременных родов в группе женщин с высоким уровнем IL-1 $\beta$  (38,5%;  $p=0,0008$ ). Подтверждением этому являются экспериментальные данные, показывающие, что введение IL-1 способствует инициации начала родов [271].

Установлены отклонения от нормальных показателей содержания IL-6 у женщин основной группы в 20,9 $\pm$ 1,2%, в контрольной группе – лишь в 3,3 $\pm$ 1,2% случаев ( $p=0,033$ ). Средний уровень IL-6 в этой группе составил 29,0 пг/мл [ $V_{0,25}$  11,1;  $V_{0,75}$  51,0] ( $p=0,0001$ ), при норме 0-11 пг/мл. В этой группе женщин чаще встречались нарушения менструальной функции (42,9%;  $p=0,0005$ ), чуть реже - бесплодие (21,4%;  $p=0,014$ ). Неблагоприятные исходы беременности (самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов) – 28,6% женщин ( $p=0,004$ ). Вероятнее всего, это связано с тем, что IL-6 оказывает повреждающее воздействие на репродуктивную систему путем влияния на дифференцировку клеток эндометрия и яичников [229, 257], и может явиться одним из факторов, обуславливающих невынашивание, нарушение репродуктивной функции.

Следовательно, однонаправленное действие фактора некроза опухоли и интерлейкина 6 чаще приводит к нарушению менструальной и репродуктивной функции, вероятнее всего, за счет большего влияния на регуляцию синтеза релизинг – гормонов, приводя к дисфункции гипоталамо–гипофизарной системы. Роль интерлейкина 1 приоритетна преимущественно в неблагоприятном течении беременности, увеличении частоты самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов.

Отклонения от нормальных концентраций одновременно 2-х и 3-х синергично действующих провоспалительных цитокинов отмечено у  $16,4 \pm 1,1\%$  потомков во втором поколении, в контрольной группе таких комбинаций не было, выявлены только отклонения уровня одного из исследуемых цитокинов ( $p=0,016$ ).

У потомков во втором поколении установлено преобладание сочетаний TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $7,5 \pm 0,8\%$ ), далее TNF- $\alpha$  , IL-6 и IL-1 $\beta$  ( $6,0 \pm 0,7\%$ ) и TNF- $\alpha$  и IL-1 ( $3,0 \pm 0,5\%$ ). Это показывает взаимное усиление провоспалительных, проангиогенных действий каждого цитокина, что клинически проявилось в увеличении патологии репродуктивных органов, ассоциированных с основными иммунопатологическими синдромами, гормональной дисфункцией, осложненным течением беременности.

Таким образом, у женщин второго поколения потомков, выявлены изменения не только количественных, но и функциональных параметров иммунокомпетентных клеток периферической крови, которые оказали влияние – в том числе – и на функционирование репродуктивной системы.

Изучение показателей крови установило наличие анемии у женщин основной группы чаще, чем в контрольной группе, соответственно  $32,1 \pm 8,6\%$  и  $1,9 \pm 1,0\%$  ( $p < 0,001$ ) [65].

При обследовании показателей крови в основной группе концентрация гемоглобина составила  $114,7 \pm 15,4$  г/л, в контрольной группе –  $126,7 \pm 11,7$  г/л ( $p < 0,05$ ; рисунок 3.7).

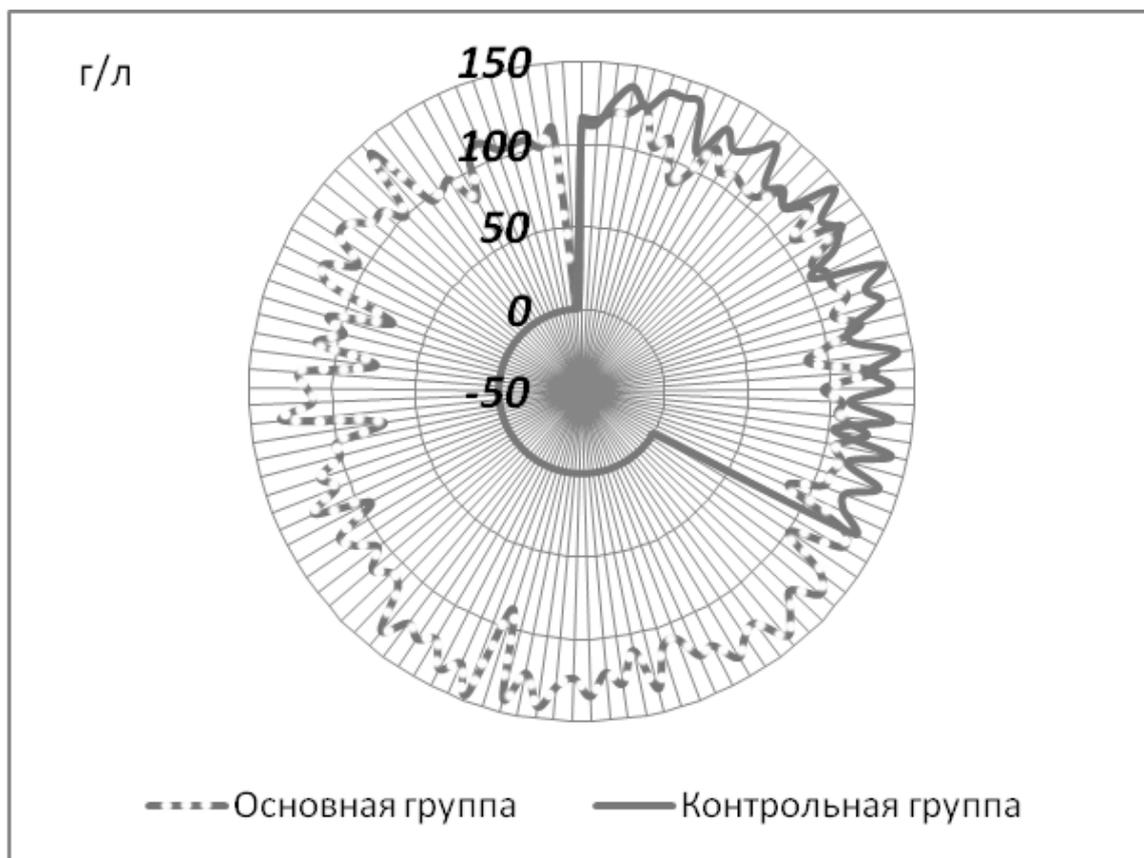


Рисунок 3.7 – Концентрация гемоглобина у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

У женщин второго поколения потомков количество эритроцитов –  $3,4 \pm 0,4 \cdot 10^9$ , в контрольной группе –  $4,0 \pm 0,5 \cdot 10^9$ , разница на 15% статистически значима ( $p < 0,05$ ; таблица 3.13). Цветовой показатель, показывающий относительное содержание гемоглобина в эритроцитах, в основной группе составил  $0,88 \pm 0,06$ , в контрольной группе женщин –  $0,94 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ). Проводилось определение гематокрита как соотношения объема эритроцитов к объему плазмы. У потомков во втором поколении отмечено снижение данного показателя на 10,3% при сопоставлении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ; таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Показатели общего анализа крови у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Показатели крови	Группы обследованных женщин				p
	основная группа (n=67)		контрольная группа 1 (n=30)		
	X	$\pm\sigma$	X	$\pm\sigma$	
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	3,4	0,4	4,0	0,5	<0,05
Цветовой показатель	0,88	0,06	0,94	0,05	<0,05
Гематокрит	33,2	3,5	37,0	3,1	<0,05

Исследование крови у женщин основной группы, выявило отклонения в показателях, указывающих на нормохромный характер анемии. Столь высокая частота анемии у женщин второго поколения потомков, вероятнее всего, связана с высокой частотой гормонально-зависимых, воспалительных заболеваний гениталий, преимущественно эндометрита, послеродовых кровотечений. Также одной из возможных причин анемии является передающийся в поколениях трансплацентарным путем и при грудном вскармливании дефицит железа [230], т.к. у их матерей была установлена более высокая частота анемии [48].

В исследовании проводилось изучение наследственных форм тромбофилии, среди которых полиморфизм гена PAI-1, мутации Лейдена и гена протромбина.

Частота наследственных форм тромбофилии у женщин второго поколения потомков наблюдалась в 1,2 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,007$ ; рисунок 3.8).

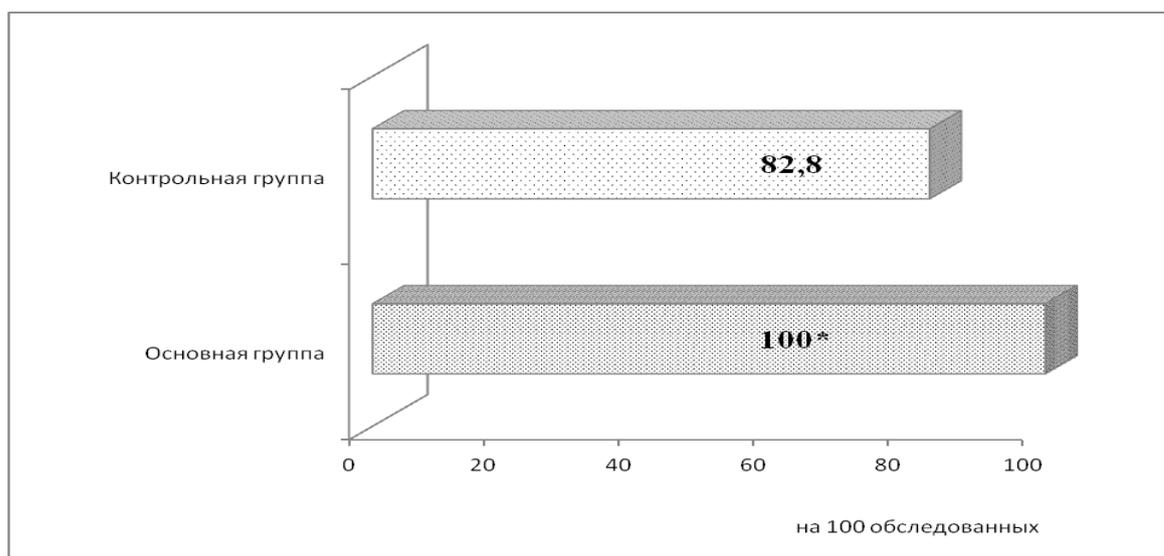


Рисунок 3.8 – Частота наследственных полиморфизмов тромбофилии у женщин второго поколения потомков

\* – статистически значимые различия показателя между основной и контрольной группой ( $p=0,007$ ).

Наиболее часто установлен генный полиморфизм ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-1. При этом наиболее значимым видом данного полиморфизма для повреждающего воздействия на репродуктивную систему является патологическая гомозигота, встречаемость которой у 2 поколения потомков превышала контрольную группу в 4,0 раза ( $p=0,005$ ; таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Частота встречаемости полиморфизма гена PAI-1 у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Полиморфизм гена PAI-1	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n = 67)			контрольная группа 1 (n=29)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{p,t}$ (%)	абс. число	P (%)	$\pm S_{p,t}$ (%)	
Патологическая гомозигота 4G/4G	28	41,8	11,8	3	10,3	2,1	0,005
Гетерозигота 4G/5G	32	47,8	12,0	21	72,4	16,3	0,045
Всего	60	89,6	7,3	24	82,8	13,8	0,557

Выявлено, что у 82,1% женщин ( $p=0,010$ ) основной группы с гомозиготной формой PAI-1 наблюдались соответствующие клинические проявления (бесплодие, невынашивание, осложненное течение беременности), в 17,9% – никаких проявлений на момент обследования не обнаружено. В контрольной группе у всех (10,3%) женщин выявлено бессимптомное носительство протромбогенного полиморфизма PAI-1 ( $p=0,578$ ).

Установлено, что у 71,4% женщин носительниц гомозиготной формы PAI-1 выявлено бесплодие ( $p=0,037$ ), из них у 21,4% – первичное, у 50,0% – вторичное. Неблагоприятные исходы беременности в группе женщин с носительством гомозиготной формы PAI-1 выявлены в 32,1% случаев ( $p=0,538$ ), из них неразвивающаяся беременность в 7,1%, привычное невынашивание – 7,1%, антенатальная гибель плода – 7,1%, преждевременные роды – 10,7%. Осложненное течение беременности (преэклампсия, угроза, послеродовое кровотечение) в этой группе женщин встречалось у 21,4% ( $p=0,100$ ).

Проведено определение D-димеров – как лабораторного показателя активности фибринолиза, маркера внутрисосудистого образования фибрина [54].

Установлено, что у 22,4% женщин основной группы D-димеры (при норме менее 250 нг/мл) превышали референсные значения (Ме 334,0 нг/мл), при этом в контрольной группе лишь у 1 (3,3%) женщины ( $p=0,019$ ), что вероятнее всего, обусловлено высокой частотой осложненного течения беременности (преэклампсия, ЗРП, ОНРП), неблагоприятными исходами беременности (перинатальные потери), сопровождающиеся изменениями в плазменном и фибринолитическом звене гемостаза и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, под действием которых происходит активация процессов коагуляции.

Так, подтверждена взаимосвязь между увеличением концентрации D-димеров с неблагоприятными исходами беременности: невынашиванием беременности, перинатальными потерями ( $\chi^2 = 7,15$ ;  $p=0,005$ ). В группе женщин основной группы с повышенным уровнем D-димеров в 73,3% выявлена высокая концентрация в крови TNF- $\alpha$  [Ме 101,0 пг/мл;  $V_{0,25}$  73,2;  $V_{0,75}$  214,0], в отличие от контрольной группы ( $p=0,001$ ).

Проведена оценка корреляционной связи между наследственными маркерами тромбофилии и продукцией провоспалительных цитокинов. У женщин основной группы выявлена взаимосвязь между выявленной гомозиготной формой PAI-1 (повышенным уровнем PAI-1) и продукцией TNF- $\alpha$  ( $p=0,031$ ), обусловленной тем, что синтез PAI-1 в эндотелиальных клетках стимулируется не только тромбином, но и провоспалительными цитокинами – такими, как TNF- $\alpha$ .

Известно, что нарушения в системе гемостаза, обусловленные повышенным уровнем PAI-1, являются одной из причин невынашивания беременности, синдрома потери плода, бесплодия [119]. Не исключено, что именно повышенная концентрация PAI-1, вследствие гомозиготного полиморфизма в сочетании с другими факторами, такими как повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, прежде всего, TNF- $\alpha$ , аутоиммунной патологией, гормональным дисбалансом, является одной из причин высокой частоты нарушения репродуктивной функции, неблагоприятных исходов беременности у женщин 2 поколения потомков.

Отклонения содержания уровня гомоцистеина в крови женщин основной группы выявлены чаще, чем в контрольной группе, но без значимых различий, соответственно  $25,4 \pm 1,3$  и  $10,0 \pm 2,0\%$  ( $p=0,145$ ). Как показано на рисунке 3.9, медиана гомоцистеина в основной группе также была выше и составила соответственно  $9,4 [V_{0,25}8,4; V_{0,75}11,2]$  и  $8,6 [V_{0,25}7,1; V_{0,75}10,7]$  мкМоль/л,  $p=0,088$ .

Маркеры тромбофилических мутаций выявлены только у женщин второго поколения потомков. Так, частота мутации генов протромбина 11 (G20210A) и V-фактора Лейдена у 2 поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия, составила  $10,4 \pm 0,9\%$ , но без существенных различий с контрольной группой ( $p=0,098$ ), из них частота мутации Лейдена составила  $7,5 \pm 0,8\%$  ( $p=0,320$ ), гена протромбина 11 –  $3,0 \pm 0,5\%$  ( $p=1,000$ ).

Таким образом, снижение функциональных свойств клеточного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, избыточная продукция провоспалительных цитокинов, высокая частота гомозиготного полиморфизма ингибитора плазминогена PAI-1 ( $41,8\%$ ;  $p=0,005$ ) негативно влияет на состояние репродуктивного здоровья женщин и является неблагоприятным фоном для

течения беременности и родов.

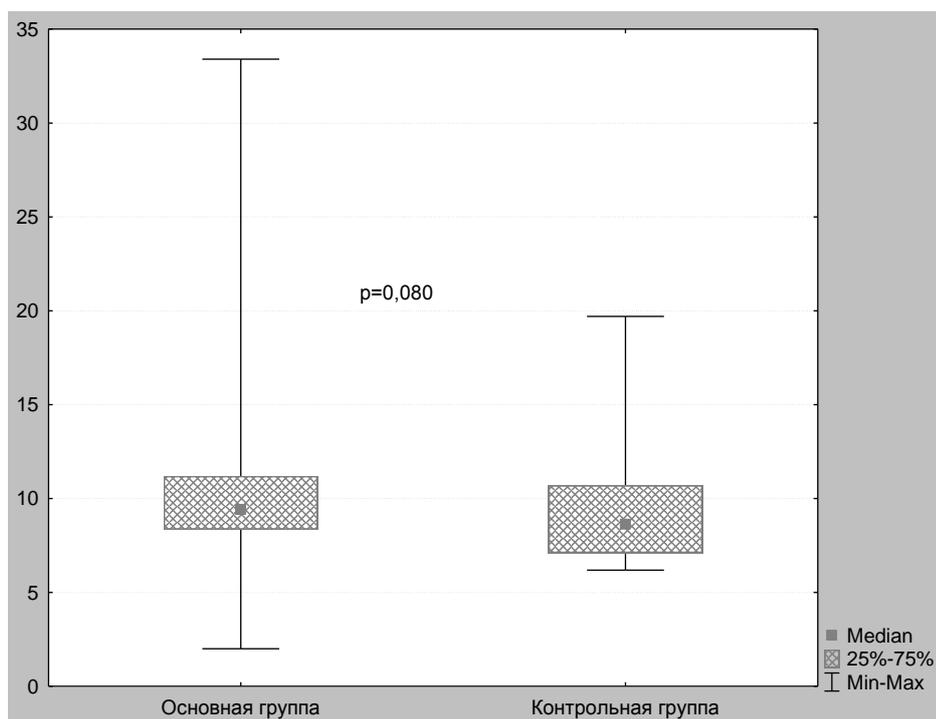


Рисунок 3.9 – Концентрация гомоцистеина (мкМоль/л) у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

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

### **3.4 Особенности течения беременности, родов у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия**

Течение беременности и родов являются важным фактором, определяющим состояние здоровья потомства и во многом определяется патологией репродуктивных органов и соматическим здоровьем.

В основной группе из 112 женщин количество беременных составило 104 (92,9%), из них повторнобеременные составили 100% (104 женщины), у 8 (7,1%) – первичное бесплодие. В контрольной группе из 53 обследованных – 50 (94,3%) беременных, из них 100% (50 женщин) повторнобеременные (p=0,737), при этом 3

женщины беременность не планировали.

Первородящие в основной и контрольной группе составили  $24,0 \pm 8,1$  и  $22,0 \pm 6,6\%$ , соответственно ( $p=0,939$ ), повторнородящие –  $76,0 \pm 8,2$  и  $78,0 \pm 11,5\%$  ( $p=0,939$ ).

Основная доля женщин в основной и контрольной группах находилась в раннем репродуктивном возрасте – 17-29 лет (соответственно  $60,7\%$  и  $60,4\%$ ,  $p=0,550$ ), в относительно позднем репродуктивном возрасте, соответственно  $39,3\%$  и  $39,6\%$  ( $p=0,550$ ). Средний возраст женщин второго поколения потомков составил  $27,4 \pm 5,9$ , в контрольной группе –  $28,2 \pm 4,8$  года ( $p < 0,05$ ).

Неблагоприятные исходы беременности (самопроизвольные выкидыши, перинатальные потери) у родителей и прародителей женщин 2 поколения потомков, по данным клинико – генеалогического анализа, установлены в  $14,9 \pm 1,0\%$  случаев, в контрольной группе подобных случаев не было ( $p=0,029$ ).

Количество беременностей в основной группе – 223, т.е. на 1 женщину приходится 2 беременности [Me 2,0;  $V_{0,25}1,0$ ;  $V_{0,75}3,0$ ]. В контрольной группе – 129 [Me 3,0;  $V_{0,25}1,0$ ;  $V_{0,75}3,0$ ], что статистически значимо ( $U=2098,0$ ;  $p=0,044$ ).

Медиана количества родов на 1 женщину основной группы составила 1,0 [ $V_{0,25}1,0$ ;  $V_{0,75}2,0$ ], в контрольной группе – 2,0 [ $V_{0,25}1,0$ ;  $V_{0,75}2,0$ ], разница статистически значима ( $U=2216,5$ ;  $p=0,009$ ). Следовательно, на 1 женщину в основной группе приходится 2,0 беременности и лишь 1,0 роды, при этом родов практически в 2 раза меньше, чем в контрольной группе.

Частота родов (срочные, преждевременные) у женщин второго поколения потомков, среди всех беременностей, меньше по сравнению с контрольной группой –  $62,3 \pm 6,4$  и  $76,9 \pm 7,5\%$ ;  $p=0,006$ .

Из них в основной группе родоразрешение через естественные родовые пути наблюдалось реже, чем в контрольной группе, соответственно  $66,2 \pm 7,9\%$  и  $92,5 \pm 5,4\%$  ( $p=0,0001$ ), а оперативным путем соответственно чаще –  $33,8 \pm 7,9\%$  и  $7,5 \pm 0,6\%$  ( $p=0,0001$ ).

Высокая частота кесарева сечения в основной группе обусловлена доминированием осложненного течения беременности и родов.

Суммарный коэффициент рождаемости – среднее число детей у одной женщины в основной группе – значимо ниже, чем в контрольной группе, соответственно  $1,08 \pm 0,7$  и  $1,89 \pm 0,4$  ( $p < 0,01$ ).

Несмотря на меньшее количество родов, количество медицинских абортс среди женщин 2 поколения потомков не увеличилось. Частота медицинских абортс в основной и контрольной группе значимо не различалась и составила соответственно 26,1% и 24,8% ( $p=0,948$ ), впрочем, как и использование методов контрацепции. Не пользовались средствами контрацепции в основной группе большая часть женщин ( $65,7 \pm 11,4\%$ ), в контрольной группе –  $50,0 \pm 17,9\%$  женщин ( $p=0,216$ ; таблица 3.15). Вероятнее всего, отсутствие контрацепции более чем у половины обследованных женщин обеих групп можно объяснить низкой контрацептивной культурой жительниц сельской местности. Среди тех, кто использовал средства контрацепции, в обеих группах практически с одинаковой частотой применялась внутриматочная контрацепция (ВМК), комбинированные оральные контрацептивы (КОК), барьерные методы (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Способы контрацепции у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Способы	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=67)			контрольная группа 1 (n=30)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	
Не пользовались контрацепцией	44	65,7	11,4	15	50,0	17,9	0,216
Использовали средства контрацепции, из них:	23	34,3	11,4	15	50,0	17,9	0,216
ВМК	9	13,4	8,2	6	20,0	2,6	0,544
КОК	6	9,0	0,8	3	10,0	2,0	1,000
Барьерные методы	8	11,9	0,9	6	20,0	2,6	0,353

Неблагоприятные исходы беременности в большей степени были характерны для женщин второго поколения потомков, по сравнению с контрольной группой. Самопроизвольное прерывание беременности в 1

триместре (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность) у женщин основной группы было в три раза чаще, чем в контрольной группе, при этом только у женщин основной группы наблюдалось привычное невынашивание (самопроизвольное прерывание беременности более 2-х раз) (таблица 3.16). У потомков во втором поколении установлена высокая частота преждевременных родов –  $47,1 \pm 9,6\%$ , что намного чаще, чем в контрольной группе –  $2,0 \pm 0,5\%$  ( $p=0,0001$ ; таблица 3.16).

Прерывание беременности по медицинским показаниям, в связи с выявленными пороками развития плода, выявлено только у женщин основной группы (соответственно  $8,7 \pm 0,5\%$ ;  $p=0,032$ ).

Таблица 3.16 – Частота невынашивания у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

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

Среди преждевременных родов, как показано на рисунке 3.10, частота спонтанных родов у женщин основной группы была в 13,0 раз выше, чем в контрольной группе, соответственно  $26,0 \pm 0,8$  и  $2,0 \pm 0,5\%$  ( $p=0,0007$ ). При этом выявлено, что только у женщин основной группы высокая частота индуцированных родов –  $21,2 \pm 0,8\%$  ( $p=0,001$ ; рисунок 3.10).

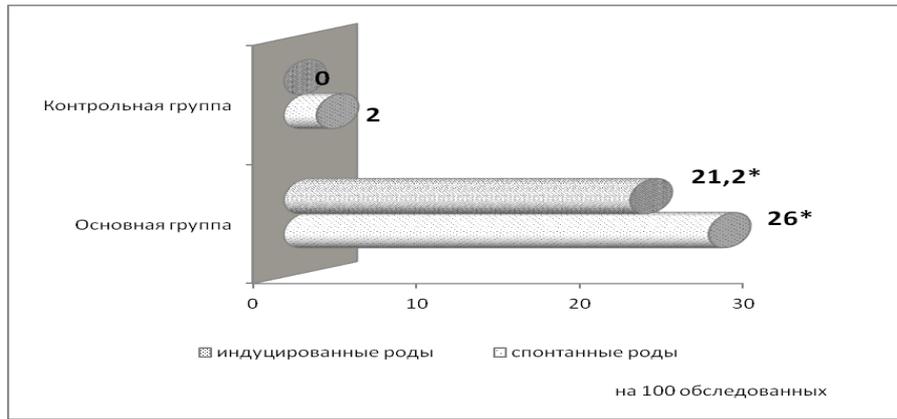


Рисунок 3.10 – Частота преждевременных родов у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

\* – статистически значимые различия показателя между основной и контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Среди спонтанных преждевременных родов у 2 поколения потомков в 8,7 раза чаще при сопоставлении с контрольной группой роды происходили в сроке 34-37 недель ( $p = 0,015$ ).

Анализ структуры преждевременных родов в зависимости от срока гестации (таблица 3.17) установил, что в 7,7% случаев роды были в наиболее неблагоприятный срок – 28-33 недели и в 1,0% случаев – в сроке 22-27 недель, когда рождались плоды с экстремально низкой массой тела.

Таблица 3.17 – Частота спонтанных преждевременных родов в зависимости от срока гестации у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Срок (недели)	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n = 104)			контрольная группа 1 (n = 50)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\hat{p}^t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\hat{p}^t}(\%)$	
22-27	1	1,0	0,2	0	0	0	1,000
28-33	8	7,7	0,5	0	0	0	0,054
34-37	18	17,3	0,7	1	2,0	0,5	0,015

Среди спонтанных преждевременных родов в основной группе оперативным путем родоразрешалась каждая третья женщина ( $29,6 \pm 3,3\%$ ), в отличие от женщин контрольной группы, где все роды были через естественные родовые пути ( $p=0,054$ ).

Причинами индуцированных родов у беременных основной группы были показания со стороны плода ( $15,4 \pm 0,7\%$ ,  $p=0,008$ ) и со стороны матери –  $5,8 \pm 0,4\%$  ( $p=0,178$ ).

Показаниями со стороны плода в основной группе явились: внутриутробная гибель плода ( $7,7 \pm 0,5\%$ ), декомпенсированное состояние плода ( $3,8 \pm 0,4\%$ ), гемолитическая болезнь плода ( $3,8 \pm 0,4\%$ ; таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Причины индуцированных родов у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Причины	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=104)			контрольная группа 1 (n=50)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}^t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}^t}(\%)$	
Плодовые, из них:	16	15,4	0,7	0	0	0	0,008
внутриутробная гибель плода	8	7,7	0,5	0	0	0	0,054
декомпенсиро ванное состояние плода	4	3,8	0,4	0	0	0	0,305
гемолитическая болезнь плода	4	3,8	0,4	0	0	0	0,305
Материнские, из них:	6	5,8	0,4	0	0	0	0,178
преэклампсия	3	2,9	0,3	0	0	0	0,551
отслойка нормально расположенной плаценты	3	2,9	0,3	0	0	0	0,551

Причинами индуцированных родов со стороны матери в основной группе были: отслойка нормально расположенной плаценты ( $2,9 \pm 0,3\%$ ), преэклампсия ( $2,9 \pm 0,3\%$ ; таблица 3.18).

Среди случаев индуцированных родов, оперативным путем родоразрешены 13 пациенток –  $59,1\%$  ( $p=0,001$ ).

Перинатальные потери у женщин второго поколения потомков с преждевременными родами составили  $12,5 \pm 0,6\%$  ( $p=0,01$ ). Основная доля случаев приходится на досрочное родоразрешение по показаниям со стороны плода ( $11,5 \pm 6,1\%$ ,  $p=0,009$ ), и лишь один случай спонтанных преждевременных родов, когда причиной гибели новорожденного была внутриутробная инфекция.

Как показано в таблице 3.19, основными причинами преждевременных родов являются, прежде всего, внутриутробная гибель плода, резус-конфликтная беременность, осложненное течение беременности, преэклампсия, ОНРП. Показана причинно-следственная взаимосвязь преждевременных родов и повышенной концентрации в крови фактора некроза опухоли (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Причины преждевременных родов у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Признак	Степень дифференцирующей силы
	F( $p < 0,05$ )
Внутриутробная гибель плода	36,179
Резус-конфликтная беременность	22,365
Осложненное течение беременности	15,858
Преэклампсия	7,155
Фактор некроза опухоли	6,813
ОНРП	5,246

Доказанная роль провоспалительных цитокинов в генезе преждевременных родов, подтверждает их участие в инициации родов у женщин 2 поколения

потомков – как одного из возможных патогенетических звеньев.

Установлено, что перинатальные потери у женщин 2 поколения потомков встречались значимо чаще, чем в контрольной группе, где подобных случаев не наблюдалось ( $16,3 \pm 0,7\%$ ;  $p=0,006$ ). Показатель перинатальной смертности в основной группе составил  $122,3\%$ . В структуре перинатальных потерь антенатальная гибель плода составила  $7,7 \pm 0,5\%$ , интранатальная гибель плода –  $1,0 \pm 0,2\%$ . Показатель мертворождаемости, состоящий из двух компонентов: антенатальной и интранатальной смертности – у женщин основной группы составил  $64,7\%$ . Ранняя неонатальная смертность (РНС) в структуре перинатальных потерь –  $7,7 \pm 0,5\%$ , показатель РНС –  $61,5\%$ .

Среди причин ранней неонатальной смертности плодов в основной группе доминировал синдром дыхательных расстройств ( $50\%$ ). С одинаковой частотой встречались врожденные пороки развития плода ( $25\%$ ) и гемолитическая болезнь плода ( $25\%$ ).

Имеющаяся экстрагенитальная патология и гинекологические заболевания повлияли на течение беременности. Частота осложнений беременности у женщин 2 поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, встречалась значимо чаще, чем у женщин контрольной группы. В основной группе на 1 беременную женщину в среднем приходится 1,9 осложнений, в контрольной группе лишь – 0,4 осложнений ( $p=0,003$ ; рисунок 3.11).

Оценка соотношения количества и осложнений беременности (без искусственного аборта) показала, что у женщин основной группы каждая беременность протекает с каким-либо осложнением (на 1 беременность – 1,1 осложнений). В контрольной группе на 1 беременность приходится лишь 0,2 осложнений, т.е. из 10 женщин только у двух беременность носила осложненный характер.

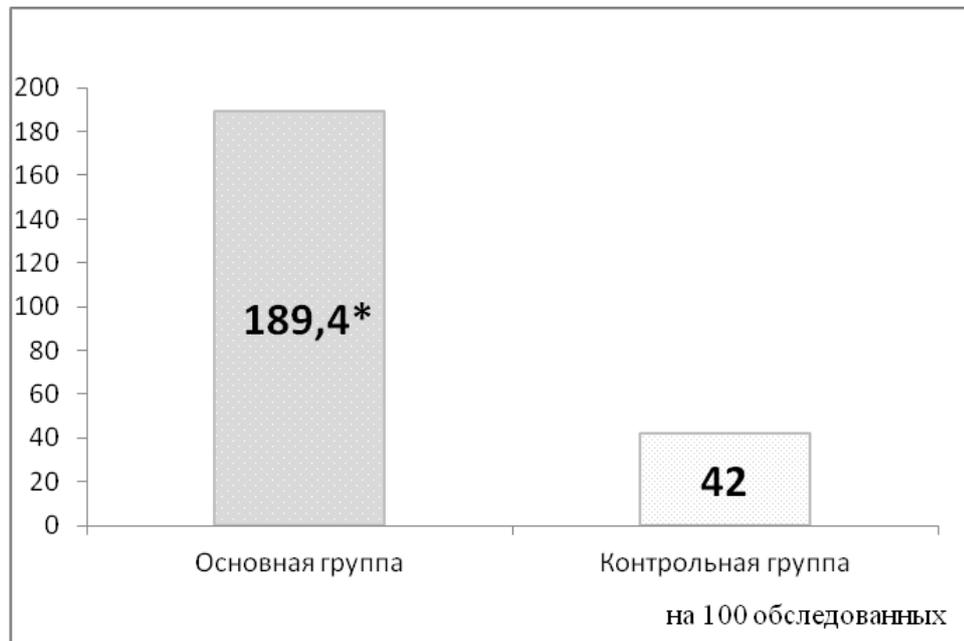


Рисунок 3.11 – Частота осложненного течения беременности у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:

\* – статистически значимые различия показателя между основной и контрольной группой ( $p=0,003$ ).

В структуре осложнений беременности у женщин второго поколения потомков первое место занимали угрожающие преждевременные роды, далее – преэклампсия и угрожающий самопроизвольный выкидыш (таблица 3.20).

Угрожающие преждевременные роды, как показано в таблице 3.20, наблюдались у каждой второй женщины основной группы (50,0%;  $p=0,0001$ ).

Преэклампсия наблюдалась в 2,3 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,012$ ), что подтверждает наличие дезадаптационных процессов у женщин второго поколения потомков.

Угрожающий самопроизвольный выкидыш с соответствующими клиническими проявлениями (боли внизу живота, кровянистые выделения) у женщин второго поколения потомков в 2,0 раза чаще, чем в контрольной группе

осложнял течение беременности ( $p=0,024$ ; таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Частота осложнений беременности у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

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

Анемии во время беременности встречались у каждой третьей женщины второго поколения потомков (34,6%;  $p=0,0001$ ), что подтверждает наличие у них гематологического синдрома.

Острые инфекционные заболевания при беременности (острые

респираторные заболевания, острые воспалительные процессы мочевыводящих путей) чаще выявлялись у беременных второго поколения потомков ( $p=0,011$ ; таблица 3.20), что указывает на дисфункцию иммунной системы, которая еще более усугубилась на фоне беременности.

Резус-иммунизация выявлена только у женщин в основной группе (8,7%;  $p=0,032$ ; таблица 3.20). Из всех случаев резус-изосенсибилизации, возникших во время беременности, гемолитическая болезнь плода была диагностирована у всех женщин основной группы с этим осложнением. Причем из всех случаев гемолитической болезни плода в 2 случаях – ранняя неонатальная смертность в связи с этой патологией.

Как показано в таблице 3.20, не получено различий в сопоставляемых группах в частоте раннего токсикоза. Подвздошно-бедренный флеботромбоз во время беременности выявлен у одной женщины основной группы и не встречался в контрольной группе ( $p=1,000$ ).

Анемия у беременных женщин встречалась как одна из наиболее частых патологий, определяющих развитие осложнений гестационного периода [88].

В обеих группах преобладала анемия легкой степени, но частота в основной группе была в 13,5 раза выше, чем в контрольной ( $p=0,0005$ ), при этом анемия средней степени тяжести наблюдалась только в основной группе (9,6%;  $p=0,031$ ; рисунок 3.12).



Рисунок 3.12 – Частота анемии в зависимости от степени тяжести у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:

\* – статистически значимые различия показателя между основной и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

При исследовании гематологических показателей – исходных (при постановке на учет по беременности) и после родов (3 сутки) – у беременных основной группы, по сравнению с показателями контрольной группы, был установлен ряд особенностей.

В основной группе у беременных отмечается снижение гемоглобина как в 1 триместре беременности, так и после родов. Исходно гемоглобин в основной группе составил  $111,7 \pm 11,9$  г/л, что ниже, чем в контрольной группе –  $127,0 \pm 11,5$  г/л ( $p < 0,01$ ).

В послеродовом периоде вследствие различных физиологических и патологических процессов уровень гемоглобина снижался. Так, у женщин основной группы снижение гемоглобина в послеродовом периоде было более значительным, чем в контрольной группе, соответственно ( $106,5 \pm 13,1$  и  $119,0 \pm 9,5$  г/л ( $p < 0,01$ )).

Характерным признаком анемии является снижение эритроцитов. У беременных основной группы этот показатель составил  $3,5 \pm 0,5 * 10^{12}/л$ , в контрольной группе –  $3,8 \pm 0,4 * 10^{12}/л$  ( $p < 0,05$ ).

В послеродовом периоде количество эритроцитов уменьшилось как в основной группе, так и в группе контроля, соответственно  $3,4 \pm 0,5$  и  $3,7 \pm 0,4 * 10^{12}/л$ , причем различия значимы ( $p < 0,05$ ; таблица 3.21). Показатель гематокрита (соотношение объёмов эритроцитов и плазмы) в основной группе также снижен – как исходный, так и после родов – и составил соответственно  $34,0 \pm 3,3\%$  и  $33,1 \pm 3,9\%$ , что значимо отличается от тех же показателей в контрольной группе (таблица 3.21). Одним из важных гематологических показателей, характеризующих характер анемии, является цветовой показатель, показывающий относительное содержание гемоглобина в эритроцитах. Цветовой показатель у

беременных основной группы – как исходный, так и в послеродовом периоде – значимо не отличался от контрольной группы и составил в среднем 0,9 в обеих группах (таблица 3.21). Эти данные указывают на нормохромный характер анемии у беременных 2 поколения потомков.

Таблица 3.21 – Основные гематологические показатели у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Показатели	Группы обследованных женщин				p
	основная группа (n=45)		контрольная группа 1 (n=23)		
	1 триместр	после родов	1 триместр	после родов	
	X±σ	X±σ	X±σ	X±σ	
Гемоглобин (г/л)	111,7±11,9	106,5±13,1	127,0±11,5	119,0±9,5	<0,01
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	3,5±0,5	3,4±0,5	3,8±0,4	3,7±0,4	<0,05
Гематокрит (%)	34,0±3,3	33,1±3,9	37,0±3,1	36,0±3,5	<0,05
Цветовой показатель	0,9±0,07	0,9±0,03	0,9±0,06	0,9±0,05	>0,05
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	207,5±39,8	193,1±37,3	231,9±39,0	219,6±34,0	<0,05

Как показано в таблице 3.21, количество тромбоцитов у беременных основной группы в начале беременности, впрочем, так же, как и после родов, на 3-е сутки пуэрперия ниже, чем в контрольной группе.

Исследование состояния здоровья женщин второго поколения потомков, показало, что изменения гематологических показателей вне беременности подтвердились и еще более усугубились во время беременности и в послеродовом периоде.

Клиническими проявлениями фетоплацентарной недостаточности (ФПН) у беременных женщин второго поколения потомков были угроза прерывания беременности, преэклампсия, задержка роста плода, внутриутробная гипоксия,

перинатальные потери.

По результатам ультразвукового исследования в 1 триместре (11-14 недель) у беременных основной группы в 3,0 раза чаще, чем в контрольной группе наблюдалась деформация полости плодного яйца, обусловленная гипертонусом миометрия ( $p=0,020$ ; таблица 3.22).

Изменение структуры и толщины хориона было выявлено в  $39,1\pm 4,2\%$  случаев, что чаще, чем у беременных контрольной группы ( $p=0,006$ ). При этом толщина хориона у женщин основной группы в сроке 11-14 недель составила  $17,1\pm 4,9$  мм, в контрольной группе –  $14,1\pm 2,3$  мм, разница на 3 мм статистически значима ( $p<0,05$ ). Наличие ретрохориальной гематомы наблюдалось только у беременных основной группы в  $8,7\pm 2,4\%$  случаев ( $p=0,509$ ).

Исследование гемодинамики в правой и левой маточной артерии выявило наличие тенденции к асимметрии кровотока при разнице значений индекса резистентности более 20%, с преимущественным повышением резистентности на стороне гипертонуса миометрия у  $26,1\pm 3,7\%$ , что чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,063$ ; таблица 3.22).

Предлежание хориона у беременных основной группы выявлялось чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,052$ ; таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Ультразвуковое исследование в 1 триместре беременности у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Ультразвуковые данные	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=23)			контрольная группа 1 (n=15)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{P}}(\%)^t$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{P}}(\%)^t$	
Несоответствие толщины хориона сроку гестации	9	39,1	4,2	0	0	0	0,006
Предлежание хориона	14	60,9	19,9	4	26,7	5,8	0,052
Деформация плодного яйца	14	60,9	19,9	3	20,0	5,2	0,020
Ретрохориальная гематома	2	8,7	2,4	0	0	0	0,509
Асимметрия маточного кровотока > 20%	6	26,1	3,7	0	0	0	0,063

Установление несоответствия вышеперечисленных диагностических критериев косвенно характеризует состояние структур маточно-плацентарной области на ранних сроках беременности и отражает степень нарушения инвазии трофобласта и формирование первичной плацентарной недостаточности у женщин второго поколения потомков.

Таким образом, основными параклиническими маркерами формирующей плацентарной недостаточности у обследованных женщин были несоответствие толщины хориона сроку гестации, низкое прикрепление хориона, деформация плодного яйца, асимметрия маточного кровотока.

Причинами нарушения инвазии трофобласта у женщин второго поколения потомков, вероятнее всего, являются хронические воспалительные процессы в матке, дисфункция иммунной системы, системы гемостаза, эндокринные нарушения, выявленные в процессе исследования на прегестационном этапе.

Наиболее частой клинической манифестацией первичной плацентарной недостаточности в первом триместре был угрожающий самопроизвольный выкидыш.

Эхоскопическими маркерами сформировавшейся фетоплацентарной недостаточности во II триместре беременности у беременных основной группы были следующие показатели: несоответствие толщины плаценты сроку гестации (26,9%;  $p=0,031$ ), несоответствие степени зрелости (57,7%;  $p=0,007$ ; таблица 3.23).

Характер нарушения микроциркуляции в плаценте подтверждали структурные изменения, которые проявлялись расширением межворсинчатого пространства, множественными кальцинатами, кистозной трансформацией. У беременных основной группы частота этих изменений встречалась чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0007$ ; таблица 3.23).

Предлежание плаценты у беременных основной группы выявлялось в 3,3 раза чаще, чем в контрольной группе, однако без значимых различий ( $p=0,085$ ).

Одной из основных задач УЗИ во II скрининговом сроке является выявление патологии развития плода. Как показано в таблице 3.23, частота патологии плода (ВПР, неиммунный отек плода) в основной группе составила  $15,4\pm 2,7\%$  ( $p=0,140$ ).

Практически у всех беременных основной группы была диагностирована плацентарная недостаточность, соответственно  $97,8\pm 4,3\%$  и  $43,5\pm 4,2\%$  ( $p=0,0001$ ).

В структуре степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных 2 поколения потомков преобладали суб- и декомпенсированные формы.

Таблица 3.23 – Ультразвуковое исследование во II триместре (20-22 нед.) беременности у женщин второго поколения потомков

Ультразвуковые данные	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=26)			контрольная группа 1 (n=17)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}^t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}^t}(\%)$	
Несоответствие толщины плаценты сроку гестации	7	26,9	3,3	0	0	0	0,031
Несоответствие степени зрелости плаценты сроку гестации	15	57,7	19,0	2	11,8	3,7	0,007
Структурные изменения плаценты (расширение МВП, кальцинаты, кисты)	18	69,2	17,7	2	11,8	3,7	0,0007
Предлежание плаценты	10	38,5	3,7	2	11,8	3,7	0,085
Патология плода (ВПР; неиммунный отек)	4	15,4	2,7	0	0	0	0,140

Частота субкомпенсированных и декомпенсированных форм в основной группе составила –  $77,8 \pm 12,2\%$  ( $p=0,0001$ ) и  $11,1 \pm 1,4\%$  ( $p=0,159$ ), однако в контрольной группе преобладали компенсированные формы плацентарной недостаточности ( $39,1 \pm 4,2\%$ ;  $p=0,007$ ; рисунок 3.13).

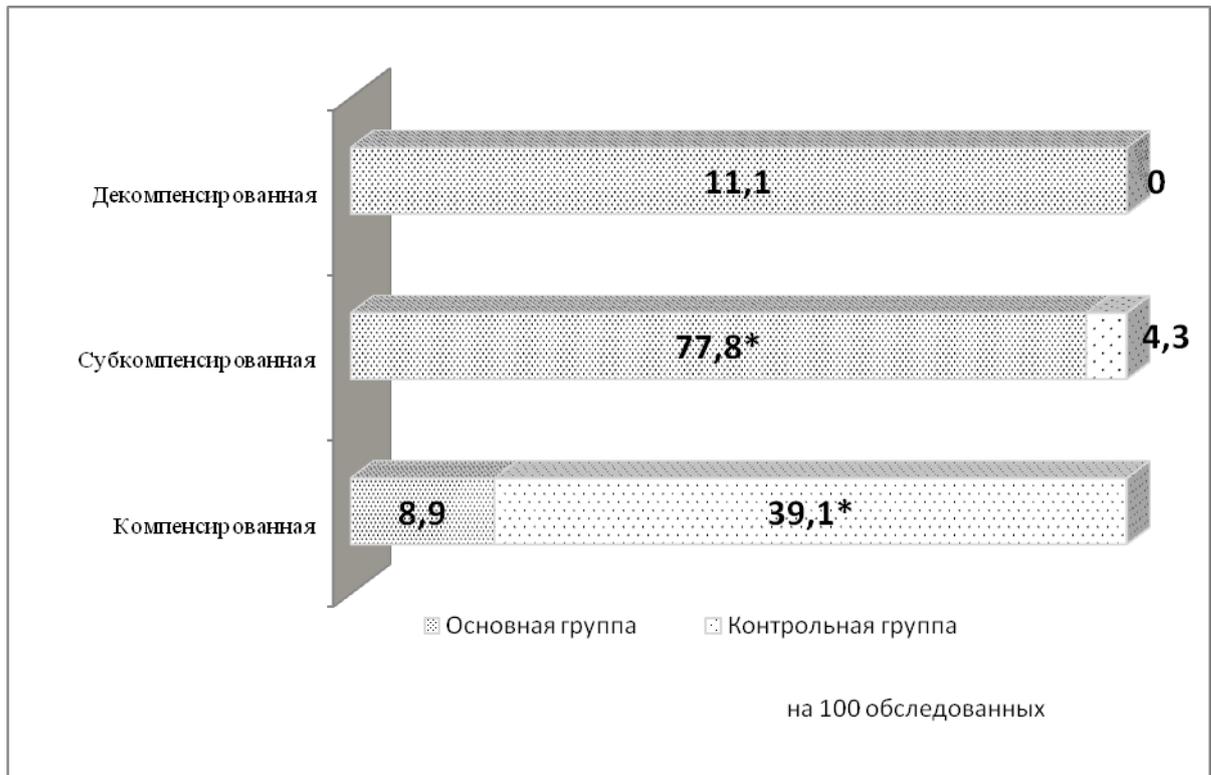


Рисунок 3.13 – Степень тяжести фетоплацентарной недостаточности у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:

\* – статистически значимые различия показателя между основной и контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

С увеличением срока гестации у беременных основной группы более интенсивно прогрессируют изменения фетоплацентарного комплекса, о чем свидетельствуют параклинические эхоскопические маркеры. Несоответствие степени зрелости плаценты сроку гестации у беременных основной группы наблюдалось в  $66,7 \pm 13,8\%$  случаев ( $p = 0,0001$ ; таблица 3.24), структурные изменения плаценты, которые проявлялись расширением межворсинчатого пространства, кальцинатами, кистозной трансформацией, – в  $97,8\%$  случаев ( $p = 0,0001$ ; таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Ультразвуковое исследование в III триместре (32-37 нед.) беременности у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Ультразвуковые данные	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=45)			контрольная группа 1 (n=23)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	
Несоответствие толщины плаценты сроку гестации	8	17,8	1,7	0	0	0	0,044
Несоответствие степени зрелости плаценты сроку гестации	30	66,7	13,8	2	8,7	2,4	0,0001
Структурные изменения плаценты (расширение МВП, кальцинаты, кисты)	44	97,8	4,3	10	43,5	4,2	0,0001
Предлежание плаценты	2	4,4	0,9	0	0	0	0,546
Патология плода (ВПР; неиммунный отек)	5	11,1	1,4	0	0	0	0,159

Одним из важных эхографических маркеров состояния фетоплацентарного комплекса является объем околоплодных вод. У беременных основной группы отклонения от нормы количества околоплодных вод наблюдалось в 6,7 раза чаще, чем у беременных контрольной группы ( $p=0,025$ ; таблица 3.25). Причем уменьшение количества околоплодных вод (маловодие) наблюдалось в  $4,4 \pm 0,9\%$  случаев, причина этого – аномалии почек и мочевыделительной системы плода. Значительно чаще у беременных основной группы отмечалось увеличение

количества околоплодных вод (многоводие) – в  $24,4 \pm 1,9\%$  случаев, в контрольной группе –  $4,3 \pm 1,7\%$ , что характерно для инфекционно – воспалительных процессов во время гестации, вероятнее всего, на фоне дисфункции иммунной системы (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Характеристика количества околоплодных вод у беременных женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Ультразвуковые данные	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=45)			контрольная группа 1 (n=23)			
	абс. числ о	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	
Изменение количества околоплодных вод:							
многоводие	13	28,9	2,0	1	4,3	1,7	0,025
маловодие	11	24,4	1,9	1	4,3	1,7	0,048
Без изменений	2	4,4	0,9	0	0	0	0,546
	32	71,1	2,0	22	95,7	1,0	0,0001

Гемодинамические процессы в единой функциональной системе мать – плацента – плод являются ведущими факторами, обеспечивающими нормальное течение беременности, рост и развитие плода. Нарушение плацентарного кровообращения – согласно доплерометрии – у беременных основной группы выявлялись чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,025$ ).

Нарушения маточного кровообращения 1 степени (НКО) в основной и контрольной группах встречались с частотой  $11,1 \pm 1,4\%$  и  $4,3 \pm 1,7\%$  соответственно ( $p=0,656$ ; рисунок 3.15). В то же время только у беременных основной группы в  $17,8 \pm 1,7\%$  случаев выявлялись нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока II и III степени [172] ( $p=0,044$ ; рисунок 3.15).

Нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков,

не достигшее критических значений (II степени), отмечено в  $13,3 \pm 1,5\%$  случаев ( $p=0,089$ ), критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (III степени) –  $4,4 \pm 0,9\%$  ( $p=0,546$ ; рисунок 3.14).

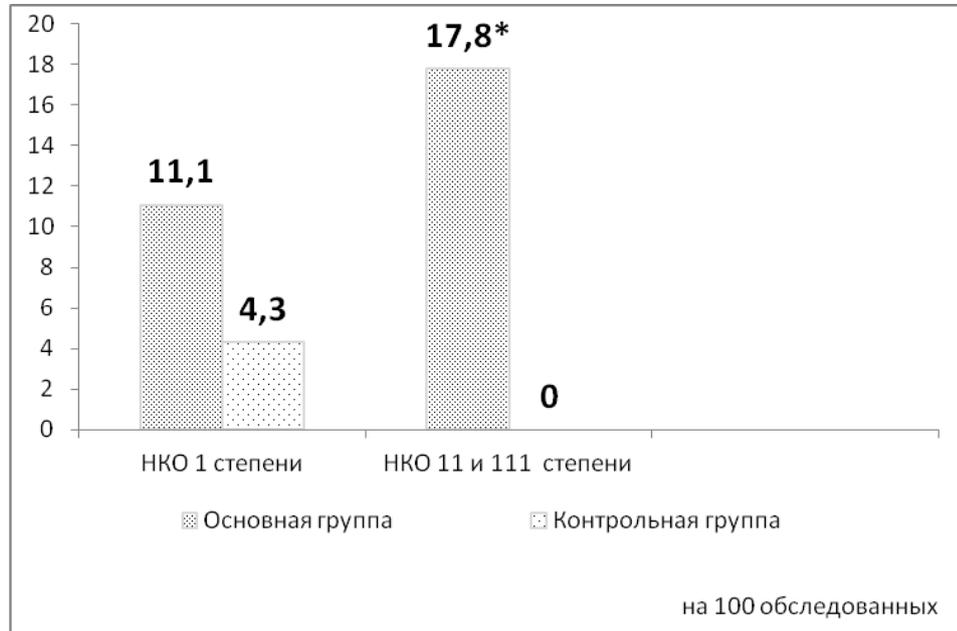


Рисунок 3.14 – Гемодинамические нарушения в плаценте у беременных женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

\* – статистически значимые различия показателя между основной и контрольной группой ( $p=0,044$ ).

Приведенные выше данные, на основании параклинических методов о преобладании в основной группе суб- и декомпенсированных форм плацентарной недостаточности в 3 триместре, согласуются с клинической картиной тех осложнений, которые наблюдались у беременных этой группы намного чаще, чем в контрольной группе. Осложнения со стороны матери: угрожающие преждевременные роды, гестоз, недонашивание. Осложнение со стороны плода – задержка роста и внутриутробная гипоксия.

Задержка роста плода была диагностирована только у беременных основной группы и составила  $22,2 \pm 1,8\%$  ( $p=0,013$ ). Существует значимая взаимосвязь между частотой суб- и декомпенсированных форм ФПН с задержкой роста плода

( $\chi^2=37,85$  с поправкой Йетса;  $p=0,0001$ ).

Осложненное течение беременности не могло не сказаться на течении родов и их осложнении.

Наиболее частым осложнением родового акта у женщин второго поколения потомков было дородовое излитие околоплодных вод, частота которого составила 40,0%, что в 3,1 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,046$ ; таблица 3.26). Вышесказанное, вероятно, указывает на более частое внутриутробное инфицирование у женщин второго поколения потомков. При сравнительном анализе течения родов в сопоставляемых группах аномалии сократительной деятельности матки выявлялись также чаще в основной группе, чем в контрольной, но без значимых различий ( $p=0,434$ ; таблица 3.26).

Частота родов при тазовом предлежании плода в сопоставляемых группах не различалась и составила соответственно  $8,9 \pm 1,2$  и  $4,3 \pm 1,7\%$  (таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Осложнения родов у беременных женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Осложнения	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=45)			контрольная группа 1 (n=23)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{P}}(\%)^t$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{P}}(\%)^t$	
Дородовое излитие околоплодных вод	18	40,0	2,1	3	13,0	2,9	0,046
Аномалии сократительной деятельности матки	11	24,4	1,9	3	13,0	2,9	0,434
Роды при неправильном расположении плода	4	8,9	1,2	1	4,3	1,7	0,851

Одними из самых опасных осложнений беременности, родов, послеродового периода являются акушерские кровотечения. Установлено, что у беременных основной группы акушерские кровотечения встречались чаще по сравнению с контрольной группой ( $p=0,013$ ; таблица 3.27). Анализ акушерских кровотечений у беременных основной группы выявил, что первое место по частоте занимали кровотечения в раннем послеродовом периоде ( $15,6 \pm 1,6\%$ ), далее – отслойка нормально расположенной плаценты ( $4,4 \pm 0,9\%$ ) и кровотечение при центральном предлежании плаценты ( $2,2 \pm 0,6\%$ ; таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Частота акушерских кровотечений у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Причина	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=45)			контрольная группа 1 (n=23)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2	4,4	0,9	0	0	0	0,546
Кровотечение при центральном расположении плаценты	1	2,2	0,6	0	0	0	1,000
Кровотечение в раннем послеродовом периоде	7	15,6	1,6	0	0	0	0,086
Всего	10	22,2	1,8	0	0	0	0,013

Объем кровопотери в родах, послеродовом периоде в основной группе в 2,4 раза больше, чем в контрольной группе (соответственно Me 600,0 [ $V_{0,25}300,0$ ;  $V_{0,75}700,0$ ] и 250,0 мл [ $V_{0,25}200,0$ ;  $V_{0,75}300,0$ ];  $U=150,5$ ;  $p=0,00002$ ).

Состояние плазменного звена гемостаза обследованных беременных оценивалось в 1 триместре по нескольким тестам. Одним из них является активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). У беременных основной группы АПТВ составило  $34,8 \pm 4,3$  с, что короче по сравнению с показателем в контрольной группе –  $37,2 \pm 2,6$  с ( $p < 0,05$ ; таблица 3.28). Относительное укорочение АПТВ свидетельствует о тенденции к гиперкоагуляции у беременных основной группы. Протромбиновое время у женщин основной группы было укорочено на 5,1% при сопоставлении с показателем контрольной группы, но находилось на границе нормы (таблица 3.28). Следовательно, у беременных основной группы существует относительное укорочение ПТВ (нижняя граница нормы), что дополнительно подтверждает склонность к гиперкоагуляции. Показатель тромбинового времени в обеих группах значимо не отличался и составил соответственно  $15,7 \pm 1,3$  и  $15,5 \pm 1,2$  с ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Показатели оценки плазменного звена гемостаза у беременных второго поколения потомков в 1 триместре

Показатели	Группы обследованных женщин				p
	основная группа (n=40)		контрольная группа 1 (n=23)		
	X	$\pm\sigma$	X	$\pm\sigma$	
АПТВ (референсные значения – 30-42”)	34,8	4,3	37,2	2,6	<0,05
ПТВ (референсные значения 14-17”)	14,8	2,0	15,6	0,6	<0,05
ТВ (референсные значения 11-18”)	15,7	1,3	15,5	1,2	>0,05

Согласно исследованиям [119], физиологической нормой для беременных в 111 триместре является уровень фибриногена  $4,95 \pm 0,62$  г/л. У беременных основной группы уровень фибриногена в 111 триместре составил  $3,7 \pm 0,7$  г/л, в контрольной группе –  $3,9 \pm 0,3$  г/л ( $p < 0,05$ ), что показывает недостаточную адаптивную способность системы гемостаза у беременных второго поколения потомков. Одним из показателей, характеризующим состояние системы свертывания крови в целом (при участии в процессе свертывания всех систем и факторов), является время свертывания [54]. У беременных женщин второго поколения потомков в III триместре отмечалось укорочение времени свертывания. При этом данный показатель отличался от времени свертывания крови у беременных контрольной группы и составил соответственно  $3,7 \pm 0,8$  и  $4,1 \pm 0,7$  в минуту ( $p < 0,05$ ).

По данным ряда авторов, физиологической нормой для III триместра беременности является уровень РФМК в крови  $5,1$  мг/%. У беременных основной группы этот показатель превышал норму на  $58,9\%$  и составил  $12,4 \pm 4,4$  мг/%, при этом в контрольной группе РФМК составил  $10,0 \pm 2,1$  мг/% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, имеются определенные дизрегуляторные процессы в системе свертывания крови у беременных второго поколения потомков.

Для оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза использовалось длительность кровотечения (по Дьюку), которая характеризует функциональную активность тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой [54].

Медиана длительности кровотечения у беременных основной группы составила  $1,2$  [ $V_{0,25} 1,1$ ;  $V_{0,75} 2,0$ , min  $1,0$ ; max  $2,4$ ], в контрольной группе –  $1,4$  мин. [ $V_{0,25} 1,1$ ;  $V_{0,75} 2,0$ , min  $1,1$ ; max  $2,4$ ], при уровне значимости  $p = 0,046$  ( $U = 364,0$ ).

Количество тромбоцитов у беременных основной группы было меньше, чем у женщин контрольной группы, соответственно  $199,0 \cdot 10^9$  [ $V_{0,25} 187,0 \cdot 10^9$ ,  $V_{0,75} 233,0 \cdot 10^9$ ] и  $220,0 \cdot 10^9$  [ $V_{0,25} 187,0 \cdot 10^9$ ,  $V_{0,75} 233,0 \cdot 10^9$ ], причем разница статистически значима ( $U = 364,0$ ;  $p = 0,046$ ).

Исходя из вышеизложенного, выраженных нарушений в системе гемостаза не обнаружено, однако имеются параклинические критерии, показывающие нарушение физиологических адаптационных механизмов во время беременности, в основе которых обнаружены признаки активации внутрисосудистого свертывания крови и гиперкоагуляционного синдрома в I триместре, что

совместно с другими факторами (экстрагенитальная патология, дисфункция иммунной системы, воспалительные процессы женских половых) может обуславливать патологию гестационного процесса: преэклампсию, ЗРП, антенатальную гибель плода, преждевременную отслойку плаценты. Перед родами адаптации в системе гемостаза также не происходило, так как наблюдалась относительная гипофибриногенемия по отношению к сроку гестации, что, вероятнее всего, наряду со снижением сократительной способности матки за счет хронических воспалительных процессов повлияло на увеличение кровопотери в послеродовом и послеоперационном периоде. Данные нарушения отражают общие механизмы дезадаптационных процессов в организме женщин второго поколения потомков.

Установлено, что послеродовые осложнения встречались достаточно часто у рожениц второго поколения потомков ( $37,8 \pm 2,1\%$ ;  $p=0,002$ ). Обращает на себя внимание высокий удельный вес гнойно-септических осложнений –  $22,2 \pm 1,8\%$  ( $p=0,013$ ; рисунок 3.15), среди которых наблюдались эндометрит и субинволюция матки – в  $15,6 \pm 1,6\%$  случаев ( $p=0,081$ ) и мастит –  $6,7 \pm 1,1\%$  ( $p=0,546$ ).

Частота кровотечения в раннем послеродовом периоде отмечалась практически в 15,6 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,086$ ; рисунок 3.15).

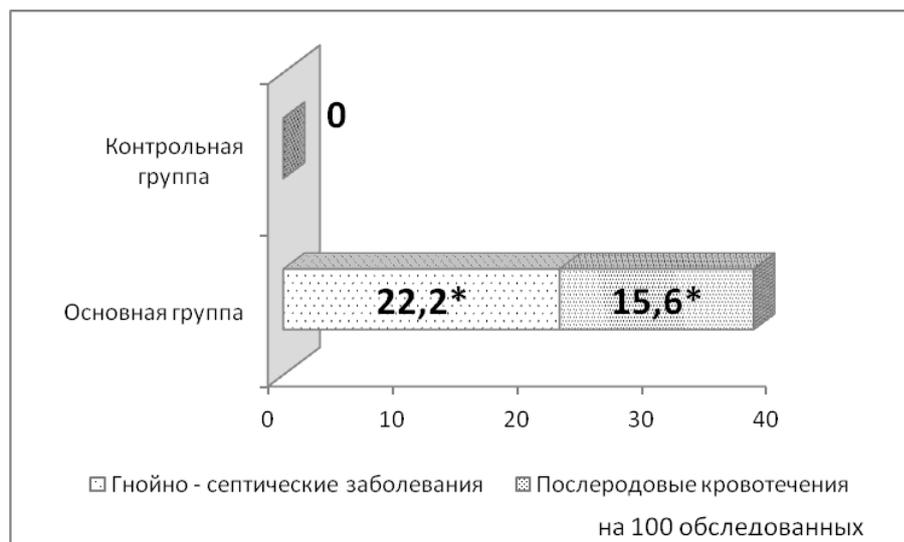


Рисунок 3.15 – Послеродовые осложнения у рожениц второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:\* – статистически значимое различие показателя между основной группой и контрольной группой ( $p<0,01$ ).

Проведение бактериологического исследования влагалищного содержимого перед родоразрешением выявило высокую частоту нарушения микрофлоры у беременных основной группы, соответственно  $71,1 \pm 13,2$  и  $39,1 \pm 4,2$  % ( $p=0,022$ ).

В структуре нарушений в основной группе преобладали воспалительные изменения стенки влагалища (кольпит), частота которых составила  $44,4 \pm 14,5$ %, при этом в контрольной группе –  $13,0 \pm 2,9$ % ( $p=0,029$ ).

Кандидозный вульвовагинит в структуре воспалительных процессов влагалища женщин основной группы также встречался чаще, чем в контрольной группе, соответственно  $24,4 \pm 1,9$ % и  $4,3 \pm 1,7$ % ( $p=0,048$ ). Частота бактериального вагиноза в сопоставляемых группах не отличалась и составила соответственно  $26,7 \pm 1,9$ % и  $26,1 \pm 3,7$ % ( $p=0,811$ ).

Таким образом, выявленные инфекционные процессы в родовых путях беременных основной группы, на фоне дисфункции иммунной системы, способствовали осложненному течению послеродового периода, а также явились причиной нарушения второго звена – послеродового гемостаза, а именно снижения сократительной способности матки, увеличивая тем самым объем кровопотери и частоту гнойно-септических заболеваний.

### **3.5 Морфологические особенности плацент потомков во втором поколении, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия**

С целью проведения клинико-морфологических параллелей проводилось гистологическое исследование последа. Последовательно оценивались форма, размеры (диаметр и толщина), масса в граммах.

Оценка структуры плацентарной ткани включала изучение консистенции, цвета, степени кровенаполнения плацентарной ткани, наличие инфарктов, тромбозов. У женщин основной группы имелась тенденция к снижению массы плаценты по сравнению с контрольной группой, соответственно  $459,2 \pm 126,2$  г и  $486,0 \pm 86,2$  г ( $p>0,05$ ; рисунок 3.16).



Рисунок 3.16 – Масса плаценты у женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:  $p$  – статистически значимое различие показателя между основной группой и контрольной группой.

Расчет плодово-плацентарного индекса (ППИ) – как отношение массы плаценты к массе плода – показал различие показателей в сопоставляемых группах. У родильниц второго поколения потомков он составил  $0,20 \pm 0,05$ , в группе контроля -  $0,15 \pm 0,02$  ( $p=0,010$ ). Известно, что значения ППИ женщин основной группы соответствуют сроку гестации 36 недель и массе плода 2200-2783 г., контрольной группы - 40 неделям и весу плода – 3001-3405 г. [123].

Следовательно, подтверждается склонность к внутриутробной гипотрофии плодов у женщин основной группы, вероятнее всего, вследствие нарушения адаптационных механизмов, обусловленных состоянием здоровья матери, недоношенностью.

Морфологическое изменение плацент женщин второго поколения потомков характеризовалось признаками субкомпенсированной ПН в 8,5 раза чаще, чем в контрольной группе (таблица 3.29). Субкомпенсированное состояние плацент женщин основной группы характеризовалось выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями, множественными инфарктами и

кровоизлияниями, нарушением созревания ворсин (наличие эмбриональных, промежуточных незрелых и зрелых ворсин), отмечался очаговый характер компенсаторно-приспособительных реакций.

Компенсированная ПН чаще всего наблюдалась при морфологическом исследовании плацент женщин контрольной группы и встречалась в 5,8 раза чаще, чем в основной группе ( $p=0,0006$ ; таблица 3.29) и свидетельствовало об умеренных инволютивно-дистрофических изменениях и значительных компенсаторно-приспособительных реакциях.

Инфекционные изменения плацент у женщин второго поколения потомков наблюдались в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе, соответственно  $69,2 \pm 7,0$  и  $20,0 \pm 7,8\%$  ( $p=0,036$ ). Признаками инфекционного поражения плацент у женщин основной группы явились базальный децидуит, хорионамнионит, фунгикулит. Все эти изменения преимущественно характерны для восходящей инфекции.

Таблица 3.29 – Морфологические особенности плацент женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Плацентарная недостаточность	Группы обследованных женщин						p
	основная группа (n=13)			контрольная группа 1 (n=10)			
	абс. числ о	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	
Компенсированная	2	15,4	5,4	9	90,0	18,6	0,0006
Субкомпенсированная	11	84,6	19,6	1	10,0	5,9	0,0006

Таким образом, учитывая, что у женщин 2 поколения потомков, чаще наблюдалась экстрагенитальная и гинекологическая патология, при этом среди последней доминировали воспалительные заболевания гениталий, выявлены дисрегуляторные процессы в системе гемостаза и иммунитета, на фоне которых

беременность осложнилась плацентарной недостаточностью, преэклампсией, ЗРП, анемией, пиелонефритом. Установлена высокая частота таких неблагоприятных исходов беременности, как самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды, перинатальные потери. Одной из основных причин этого является наличие суб- и декомпенсированных форм плацентарной недостаточности, подтвержденных морфологическими исследованиями последов у женщин второго поколения потомков. Преобладание инфекционных изменений в последах у женщин основной группы свидетельствует о наличии хронических воспалительных процессов в организме на фоне дисфункциональных изменений в иммунной системе.

### **3.6 Состояние новорожденных у женщин второго поколения потомков**

Достаточно важным является оценка состояния здоровья новорожденных третьего поколения потомков, которое во многом зависит от родителей и прародителей.

Физические характеристики плода, такие, как рост и вес являются одними из важных. В основной группе вес новорожденных, как показано на рисунке 3.17, при рождении составил  $2830,7 \pm 955,7$  г, при среднем гестационном сроке родоразрешения  $37,7 \pm 3,4$  нед., в контрольной группе –  $3403,0 \pm 551,7$  г., при сроке родоразрешения  $39,7 \pm 1,4$  ( $p=0,011$ ), что подтверждает «недоношенность» новорожденных основной группы.

Соответственно и рост плодов значимо различался и составил в основной группе –  $48,5 \pm 6,1$  см, в контрольной группе –  $52,0 \pm 2,9$  см ( $p=0,009$ ).

Вес новорожденных при сроке гестации 38-40 недель в основной группе был меньше, чем в контрольной группе, соответственно  $3246,3 \pm 670,3$  и  $3568,6 \pm 380,1$  ( $p<0,05$ ), что указывает на тенденцию к «маловесности».

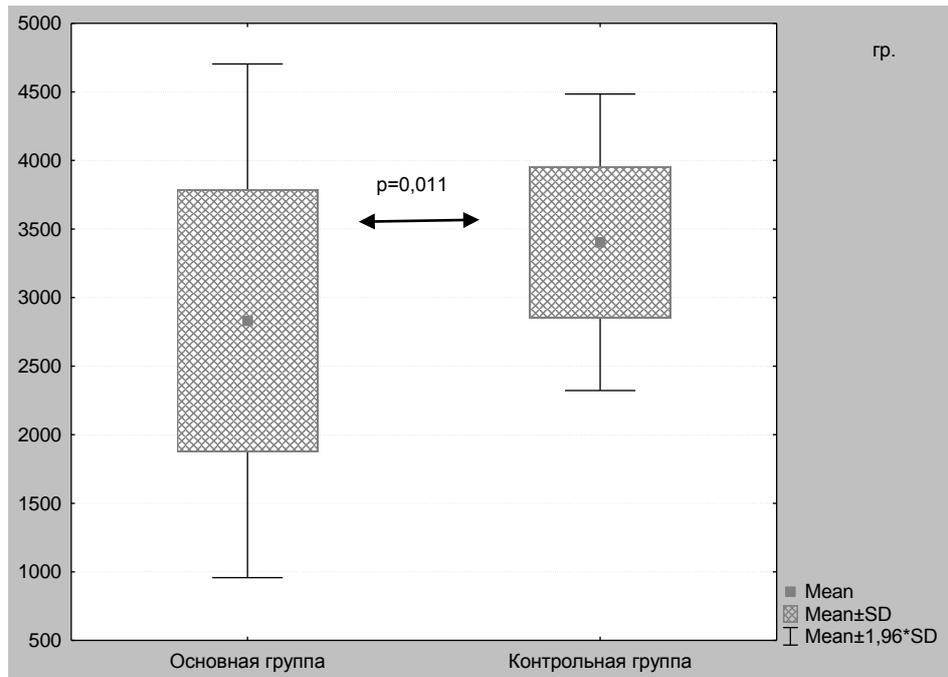


Рисунок 3.17 – Вес новорожденных женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:  $p$  – статистически значимое различие показателя между основной группой и контрольной группой.

Основным критерием течения беременности и родов является состояние новорожденных. Одним из основных показателей состояния плода при рождении является оценка по шкале Апгар. Оценка проводилась на 1-й и 5-й минуте. В основной группе состояние новорожденных на 1-й минуте жизни оценено в среднем на  $6,1 \pm 2,2$  б. [Me 7,0;  $V_{0,25}$  6,0;  $V_{0,75}$  7,0], на 5-й минуте –  $6,7 \pm 2,5$  б., [Me 7,0;  $V_{0,25}$  7,0;  $V_{0,75}$  8,0], что значительно отличалось от балльной оценки в контрольной группе, соответственно  $7,2 \pm 0,7$  б. [Me 7,0 б.;  $V_{0,25}$  7,0;  $V_{0,75}$  8,0;  $p=0,037$ ] и  $8,0 \pm 0,5$  б. ( $p < 0,05$ ). Внутриутробная гипоксия плода, а впоследствии острая асфиксия новорожденных, женщин второго поколения потомков обусловлена осложненным течением беременности, родов, что оказало сочетанное и потенцированное воздействие на плод.

Состояние при рождении практически у каждого третьего ребенка ( $29,7 \pm 2,4\%$ ) женщин основной группы, было средней и тяжелой степени, при этом в контрольной группе у  $4,3 \pm 1,7\%$  ( $p=0,021$ ), что являлось следствием

морфофункциональной незрелости, асфиксии, патологической неврологической симптоматики. Ранний неонатальный период протекал с осложнениями у новорожденных основной группы в 3,1 раза чаще, чем в контрольной группе (соответственно  $94,6 \pm 7,3$  и  $30,4 \pm 3,0\%$ ;  $p=0,0001$ ). Нарушения периода адаптации имели сочетанный характер в виде полиорганных дисфункций ишемического генеза (церебральной ишемии, дыхательных расстройств, синдрома постгипоксической дезадаптации сердечно-сосудистой системы).

Необходимо отметить, что только у  $13,5 \pm 1,8\%$  детей основной группы выявлена гемолитическая болезнь новорожденного ( $p=0,146$ ).

Анемия новорожденных в основной группе встречалась значительно чаще, чем в контрольной группе, и составила  $21,6 \pm 2,2\%$ , что дополнительно подтверждает наличие дефицита железа у матери.

Установлено, что у новорожденных матерей основной группы аномалии развития, в том числе и малые, выявлялись в 6,3 раза чаще, чем в контрольной группе ( $27,0 \pm 2,4\%$  и  $4,3 \pm 1,7\%$ ;  $p=0,039$ ), что подтверждает передающиеся в поколениях изменения на генетическом уровне.

В связи с высокой заболеваемостью в перинатальном периоде новорожденные нуждались в переводе на 2 этап выхаживания в 5,6 раз чаще, чем дети матерей контрольной группы, соответственно  $48,6 \pm 16,1$  и  $8,7 \pm 2,4\%$  ( $p=0,004$ ).

Таким образом, состояние здоровья новорожденных потомков в третьем поколении характеризовалось нарушениями процессов адаптации, осложненным течением раннего неонатального периода, что, вероятнее всего, ассоциируется со здоровьем не только родителей, но и поколений прародителей и прапрародителей. Увеличение частоты осложненного течения беременности, неблагоприятных исходов беременности, перинатальной патологии характеризует нарушение репродуктивного потенциала женщин второго поколения потомков.

**ГЛАВА 4****СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ  
РЕПРОДУКТИВНОГО И СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН  
ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПОТОМКОВ С СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ  
ПОКОЛЕНИЙ МАТЕРЕЙ И ПРАМАТЕРЕЙ****4.1 Состояние репродуктивного и соматического здоровья  
поколения матерей**

Следует отметить, что, вероятнее всего, определенный груз гинекологической и соматической патологии, нарушения иммунной системы с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и изменениями в системе гемостаза, очень тесно взаимосвязанные с иммуногенетическими перестройками, которые клинически манифестировали не только в снижении фертильности у женщин второго поколения потомков, но и в осложненном течении гестационного процесса, взаимосвязаны с состоянием репродуктивного и соматического здоровья поколений матерей и прапраматерей. Для обоснования причин ухудшения состояния здоровья второго поколения потомков, необходимо изучить основные характеристики здоровья поколений родителей и прапрадедушек.

Распространенность гинекологической патологии у поколения матерей в 1,9 раза превышала данные контрольной группы ( $p=0,0001$ ; рисунок 4.1). Уровень выявленной патологии на 100 обследованных составил в первом поколении потомков 1761,1 в контрольной группе – 944,4, указывающий, что в данной группе 1 женщина имела около 2 заболеваний (1,8), в сопоставляемой группе – около 1 (0,9).

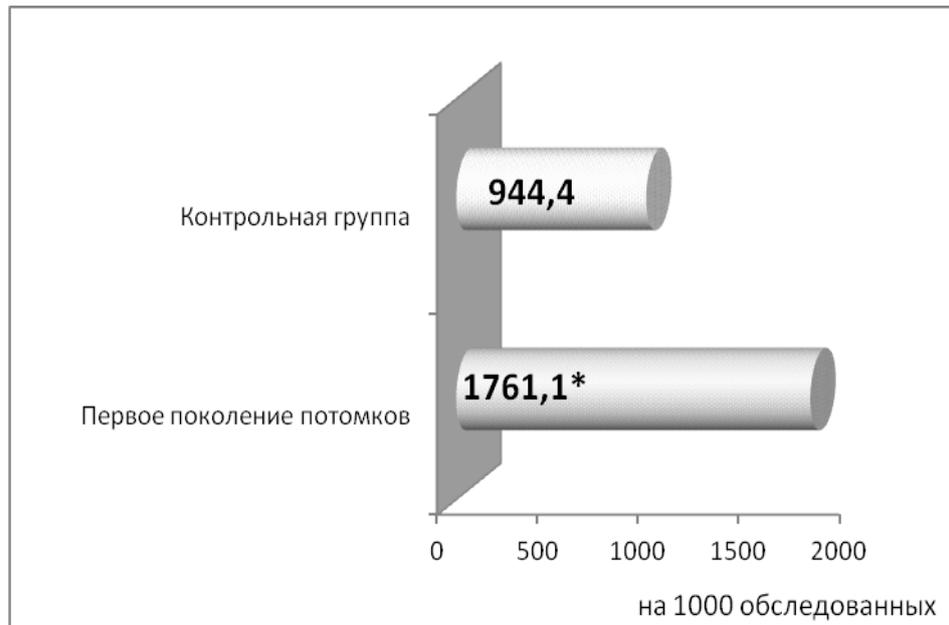


Рисунок 4.1 – Распространенность гинекологической патологии у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия

Примечание:

\* – статистическая значимость различия показателей между первым поколением потомков и контрольной группой 2 ( $p=0,0001$ ).

Рассматривая, соотношение воспалительных и невоспалительных заболеваний женских половых органов, установлено, что в обеих группах преобладали невоспалительные заболевания.

Распространенность воспалительных заболеваний у матерей была в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ; рисунок 4.2). Невоспалительные заболевания среди женщин 1 поколения в 1,7 раза превышали показатели контрольной группы 2 ( $p=0,0001$ ; рисунок 4.2).

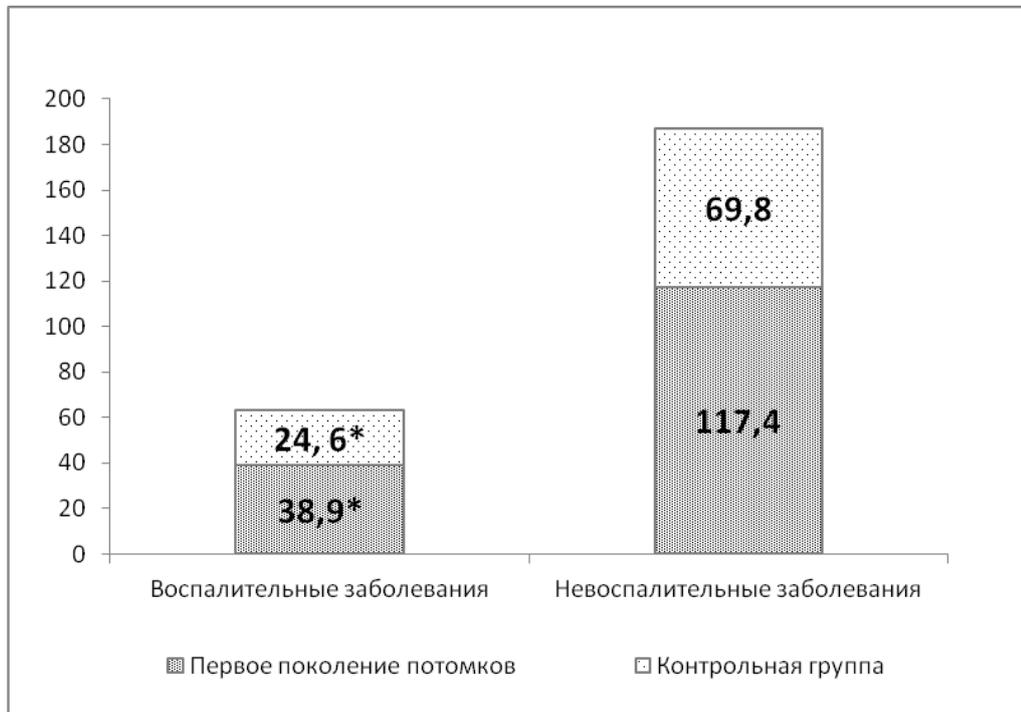


Рисунок 4.2 – Распространенность воспалительных и невоспалительных заболеваний женских половых органов у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия (на 100 обследованных)

Примечание:

\* – статистическая значимость различия показателей между первым поколением потомков и контрольной группой 2 ( $p=0,0001$ ).

В структуре воспалительных болезней женских половых органов, как показано в таблице 4.1, у поколения матерей первое место занимали сальпингит и оофорит ( $p=0,054$ ), второе – воспалительные процессы шейки матки ( $p=0,497$ ) и далее – хронический эндометрит ( $p=0,369$ ).

Установлено, что среди невоспалительных заболеваний женских половых органов у поколения матерей, первое место по распространенности занимали нарушения менструального цикла, второе место – эрозия и эктропион шейки матки, третье – гормонально-зависимые заболевания женских половых органов (миома матки, эндометриоз, образования придатков, болезни молочных желез).

Таблица 4.1 – Структура воспалительных болезней женских тазовых органов (N70 – N77) у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	первое поколение потомков (n = 247)			контрольная группа 2 (n = 126)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	
Сальпингит и оофорит (N70)	46	18,6	4,9	13	10,3	0,5	0,054
Хронический эндометрит (N71)	17	6,9	3,2	5	4,0	0,3	0,369
Воспалительная болезнь шейки матки (N72.0; N76.0).	33	13,4	4,2	13	9,5	0,5	0,497
Всего	96	38,9	6,1	31	24,6	7,5	0,0001

Среди невоспалительных болезней женских половых органов матерей значимыми являются различия в удельном весе гормонально-зависимых заболеваний: миомы матки, кисты яичника, эндометриоза, патологии молочных желез, превышающие данные контрольной группы в 5,1 раза, среди которых доминировали болезни молочных желез, миома матки, кисты яичника и эндометриоз (таблица 4.2).

Нарушения менструального цикла у женщин первого поколения потомков выявлены в 2,0 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ; таблица 4.2). Эрозия шейки матки у них также встречалась чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,028$ ; таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Распространенность невоспалительных болезней женских половых органов (N80-N98) у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	первое поколение потомков (n = 247)			контрольная группа 2 (n = 126)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	
Нарушения менструального цикла (N91.0 – N94.9)	157	63,6	6,0	40	31,8	8,1	0,0001
Эрозия и эктропион шейки матки (N86)	111	44,9	6,2	41	32,5	8,2	0,028
Гормонально-зависимые заболевания, из них:	71	28,7	5,6	7	5,6	0,4	0,0001
болезни молочных желез (N 60 – N 64, D 24)	34	13,8	4,3	3	2,4	0,2	0,001
миома матки (D 25)	20	8,1	3,4	2	1,6	0,2	0,022
киста яичника (N83.0 – N83.2)	13	5,3	0,2	2	1,6	0,2	0,153
эндометриоз (N80)	4	1,6	0,1	0	0	0	0,305
Всего (N80– N98)	290	117,4		88	69,8	8,0	0,001

Установлено, что среди патологии молочных желез у 1-го поколения потомков – по сравнению с контрольной группой – доминировали мастопатии, соответственно  $8,5 \pm 3,5$  и  $0,8 \pm 0,1\%$  ( $p=0,006$ ). Не выявлено различий в частоте галактореи ( $3,6 \pm 0,2\%$ ), которая встречалась только у поколения матерей и фибroadеномы ( $1,6 \pm 0,1$  и  $1,6 \pm 0,2\%$ ).

Синдром предменструального напряжения наблюдался в 1,7 раза чаще у женщин первого поколения потомков по сравнению с контрольной группой ( $p=0,048$ ; таблица 4.3). Дисменорея в большей степени характерна для женщин первого поколения потомков и наблюдалась практически у каждой третьей

(33,6%;  $p=0,0001$ ; таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Частота нарушений менструального цикла у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	первое поколение потомков (n = 247)			контрольная группа (n = 126)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	
Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации (N91)	10	4,1	0,2	3	2,4	0,2	0,556
Обильные, частые и нерегулярные менструации (N92.0 - N92.1 )	15	6,1	0,3	5	4,0	0,3	0,542
Дисменорея (N94.4 - N94.5)	83	33,6	5,9	18	14,3	6,1	0,0001
Синдром предменструального напряжения (N94.3)	49	19,8	5,0	14	11,1	0,5	0,048
Всего	157	63,6	6,0	40	31,6	8,1	0,0001

Следовательно, у женщин первого поколения потомков повышена частота нарушений менструальной функции за счет предменструального напряжения и дисменореи, что является проявлениями гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

Не получено существенных различий в возрасте появления менархе в сопоставляемых группах, соответственно  $13,7 \pm 1,3$  и  $13,7 \pm 1,4$  года ( $p=0,979$ ).

Возраст начала половой жизни в сравниваемых группах не различался и составил соответственно  $19,6 \pm 2,1$  и  $19,4 \pm 1,8$  года ( $p=0,350$ ).

Методами контрацепции женщины первого поколения пользовались чаще, чем в контрольной группе, соответственно  $67,2\%$  и  $53,2\%$  ( $p=0,011$ ; таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Способы контрацепции у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия

Способы	Группы обследованных женщин						p
	первое поколение потомков (n = 247)			контрольная группа 2 (n = 126)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}t}(\%)$	
Не пользовались контрацепцией	81	32,8	5,9	59	46,8	8,7	0,011
Использовали средства контрацепции, из них:	166	67,2	5,9	67	53,2	8,7	0,011
ВМС	143	57,9	6,2	60	47,6	8,7	0,076
КОК	13	5,3	0,2	3	2,4	0,2	0,281
Барьерные методы	10	4,0	0,2	4	3,2	0,3	0,780

Анализ исходов беременности показал, что число беременностей в сопоставляемых группах не различалось. Так, на одну женщину первого поколения потомков приходится 4,0 беременности [Me 4,0; V<sub>0,25</sub> 2,0; V<sub>0,75</sub> 6,0], впрочем, как и в контрольной группе – Me 4,0 [V<sub>0,25</sub> 2,0; V<sub>0,75</sub> 6,0;  $p=0,084$ ].

Частота родов у обследованных женщин ( $45,1 \pm 3,0$  и  $45,8 \pm 4,1\%$ ,  $p=0,821$ ), как и медицинских аборт, также не различалась, соответственно  $51,3 \pm 3,0$  и  $52,3 \pm 4,1\%$  ( $p=0,729$ ; рисунок 4.3).

Самопроизвольные выкидыши встречались несколько чаще в основной группе по сравнению с контрольной, соответственно  $3,6 \pm 1,1$  и  $1,9 \pm 1,1\%$  ( $p=0,069$ ; рисунок 4.3).

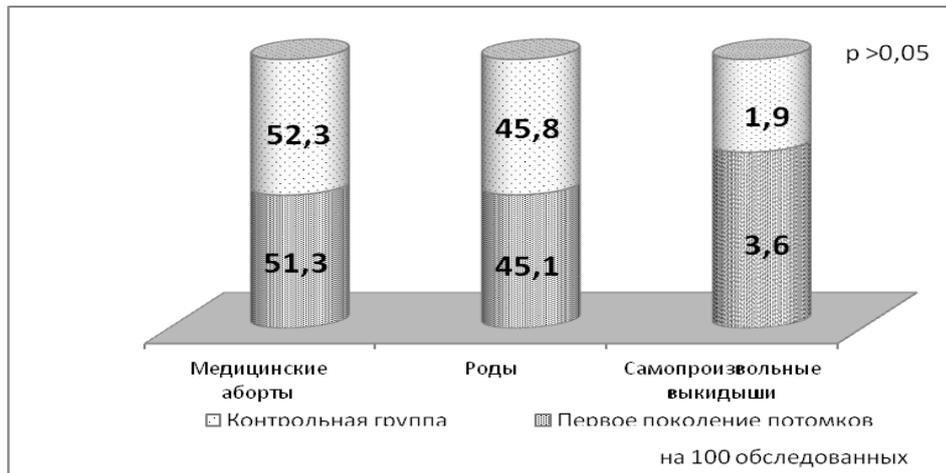


Рисунок 4.3 – Исходы беременностей у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия

Перинатальная смертность у женщин первого поколения потомков и в контрольной группе не различалась, соответственно 12,4‰ и 7,5‰ ( $p=0,149$ ).

При изучении состояния соматического здоровья поколения матерей было выявлено, что частота заболеваний в 3,2 раза выше по сравнению с контрольной группой ( $p=0,0001$ ; рисунок 4.4). Уровень выявленной патологии у них на 1000 обследованных - 3453,4, в контрольной группе – 1061,5. Таким образом, на одну женщину данной группы приходится около 4 заболеваний (3,5), в контрольной группе – 1 (1,1).



Рисунок 4.4 – Распространенность экстрагенитальной патологии у женщин 1-го поколения потомков

Примечание: \* – статистическая значимость различия показателей между первым поколением потомков и контрольной группой 2 ( $p=0,0001$ ).

В структуре заболеваний женщин первого поколения потомков, как показано в таблице 4.5, преобладали болезни нервной системы (класс V1). Частота данного класса заболеваний встречалась в группе поколения матерей в 4,2 раза чаще, чем в контрольной группе 2 ( $p=0,0001$ ).

Второе место в обеих группах занимали болезни пищеварительной системы, но в поколении матерей они встречались в 2,0 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ), также, как и болезни дыхательной системы (таблица 4.5;  $p=0,0001$ ). Далее следовали болезни кожи и подкожной клетчатки (таблица 4.5), которые выявлялись практически в 6,6 раза чаще в поколении матерей ( $p=0,0001$ ).

Болезни глаз и его придаточного аппарата (класс V11, H00–H59) наблюдались в 1,5 раза чаще у женщин первого поколения потомков, по сравнению с контрольной группой ( $p=0,030$ ). Установлено, что болезни костно-мышечной системы, системы кровообращения, мочевыделительной и эндокринной систем наблюдались в контрольной группе значительно реже, по сравнению с женщинами первого поколения потомков (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Частота экстрагенитальной патологии у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	первое поколение потомков (n = 247)			контрольная группа 2 (n = 126)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	
1	2	3	4	5	6	7	8
Болезни нервной системы (класс V1)	164	66,4	5,9	20	15,9	6,4	0,0001
Болезни органов пищеварения (класс X1)	117	47,4	6,2	30	23,8	7,4	0,0001
Болезни органов дыхания (класс X)	117	47,4	6,2	18	14,3	6,1	0,0001

1	2	3	4	5	6	7	8
Болезни кожи и подкожной клетчатки (класс X11, L00–L99)	116	47,0	6,2	9	7,1	0,4	0,0001
Болезни глаз и его придаточного аппарата (класс V11, H00 – H59)	81	32,8	5,9	27	21,4	7,2	0,030
Болезни системы кровообращения (класс IX)	80	32,4	5,8	7	5,6	0,4	0,0001
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс X111, M00-M99)	73	29,6	6,0	4	3,2	0,3	0,0001
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс IV)	48	19,4	4,9	7	5,6	0,4	0,0006
Болезни органов мочевыделительной системы (класс XIV, N00-N39)	43	17,4	4,7	3	2,4	0,2	0,0001
Болезни уха и сосцевидного отростка (класс V111)	14	5,7	0,2	9	7,1	0,4	0,740

Примечание:

p – статистическая значимость различия показателей между первым поколением потомков и контрольной группой 2.

Среди заболеваний нервной системы вегето-сосудистая дистония встречалась практически у каждой третьей женщины первого поколения потомков ( $p=0,0001$ ; таблица 4.6). Вероятнее всего, это связано как с определенной

вегетативной дисфункцией соматоформного генеза, так и с морфофункциональной незрелостью подкорковых и корковых структур головного мозга.

Установлено, что церебральный атеросклероз, несмотря на молодой возраст женщин, встречался в 3,9 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ), также, как и дисциркуляторная энцефалопатия (только у женщин первого поколения потомков) (таблица 4.6). Наличие данной сосудистой патологии более характерно для лиц старшей возрастной группы. В распространенности невротического синдрома особых различий не выявлено (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Частота болезней нервной системы (класс V1) у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	первое поколение потомков (n = 247)			контрольная группа 2 (n = 126)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	
Вегето-сосудистая дистония	79	32,0	5,9	12	9,5	0,5	0,0001
Церебральный атеросклероз	31	12,6	4,1	4	3,2	0,3	0,0001
Дисциркуляторная энцефалопатия	4	1,6	0,1	0	0	0	0,305
Невротический синдром	11	4,4	0,2	4	3,2	0,3	0,752
Другие	39	15,8	4,6	0	0	0	0,0001
Всего	164	66,4	5,9	20	15,9	6,4	0,0001

Следовательно, у женщин первого поколения потомков в более раннем возрасте развивается сосудистая патология, которую можно рассматривать как группу риска возникновения таких осложнений, как острые нарушения мозгового кровообращения, развитие интеллектуально-мнестических и когнитивных нарушений.

Установлено, что среди болезней органов пищеварения у матерей на первый план выходят воспалительные заболевания желчного пузыря, которые

встречались чаще, чем в контрольной группе, соответственно  $20,2 \pm 5,0$  и  $7,9 \pm 0,4\%$  ( $p=0,004$ ), далее воспалительные заболевания желудка и кишечника –  $17,0 \pm 4,7$  и  $7,1 \pm 0,1\%$  ( $p=0,014$ ).

Хронические тонзиллиты из всего класса заболевания верхних дыхательных путей у первого поколения потомков наблюдались в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе ( $20,7 \pm 5,1$  и  $6,4 \pm 0,4\%$ ;  $p=0,0006$ ). Второе место занимали воспалительные процессы в бронхах:  $8,9 \pm 3,6\%$  против  $2,4 \pm 0,2\%$  – в контрольной группе ( $p=0,030$ ).

Среди болезней органов кровообращения у женщин первого поколения потомков первое место по распространенности занимала артериальная гипертензия, частота которой в 7,1 раза выше, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ; таблица 4.7). Второе ранговое место занимала варикозная болезнь нижних конечностей, которая встречалась в 13,6 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0009$ ; таблица 4.7). У женщин 1 поколения потомков отмечена тенденция к увеличению частоты пролапса митрального клапана, ишемической болезни сердца, миокардиодистрофии, но без значимых различий с контрольной группой (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Частота болезней сердечно-сосудистой системы (класс 1X) у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	первое поколение потомков (n = 247)			контрольная группа 2 (n = 126)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	
Артериальная гипертензия	42	17,0	4,7	3	2,4	0,2	0,0001
Варикозная болезнь нижних конечностей	27	10,9	3,9	1	0,8	0,1	0,0009
Пролапс митрального клапана	6	2,4	0,1	1	0,8	0,1	0,486
Миокардиодистрофия	4	1,6	0,1	1	0,8	0,1	0,857
Ишемическая болезнь сердца	1	0,4	0,1	1	0,8	0,1	0,792
Всего	80	32,4	5,8	7	5,6	0,4	0,0001

Воспалительные процессы почек из всего класса болезней мочевыделительной системы у женщин первого поколения потомков доминировали по сравнению с контрольной группой, соответственно  $10,9 \pm 3,9$  и  $2,4 \pm 0,2\%$  ( $p=0,008$ ), что связано с дисфункцией иммунной системы.

Установлено, что у женщин первого поколения потомков чаще встречалась патология эндокринной системы, среди которой преобладали заболевания щитовидной железы ( $p=0,048$ ), преимущественно за счет диффузного зоба ( $p=0,048$ ), при этом аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксикоз выявлялись только у поколения матерей (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Частота патологии щитовидной железы у женщин первого поколения потомков, родители которых находились в зоне радиационного воздействия (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	первое поколение потомков (n = 247)			контрольная группа 2 (n = 126)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_{\bar{p}}$	абс. число	$\bar{p}$	$S_{\bar{p}}$	
Диффузный зоб	26	10,5	3,8	5	4,0	0,3	0,048
Тиреотоксикоз	4	1,6	0,5	0	0	0	0,305
Аутоиммунный тиреоидит	1	0,4	0,1	0	0	0	1,000
Всего	31	12,6	4,1	5	4,0	0,3	0,014

Таким образом, распространенность гинекологической патологии среди поколения матерей, превышает показатели контрольной группы, преимущественно за счет нарушений менструального цикла ( $63,6 \pm 6,0\%$ ;  $p=0,0001$ ), хронических воспалительных заболеваний женских половых органов ( $38,9\%$ ;  $p=0,0001$ ), гормонально-зависимых заболеваний ( $28,7 \pm 5,6\%$ ;  $p=0,0001$ ). Выявлена высокая частота экстрагенитальной патологии у поколения матерей,

что проявилось в увеличении частоты заболеваний нервной системы, пищеварительной, дыхательной, болезней кожи, глаз, заболеваний уха и сосцевидного отростка, системы кровообращения, эндокринной и мочевыделительной систем.

#### 4.2 Состояние репродуктивного и соматического здоровья поколения прамаатерей

С целью оценки взаимосвязи здоровья трех поколений женщин изучены основные характеристики состояния репродуктивного здоровья поколения прамаатерей.

Согласно полученным данным, распространенность гинекологической патологии у прамаатерей в 2,0 раза превышала частоту в контрольной группе женщин ( $p=0,024$ ; рисунок 4.5).



Рисунок 4.5 – Распространенность гинекологической патологии у поколения прамаатерей

Примечание:

\* – статистическая значимость различия показателей между прамаатерями и контрольной группой 3 ( $p=0,024$ ).

Уровень выявленной патологии на 100 обследованных составил: у прамаатерей – 214,6, в контрольной – 108,3, что свидетельствует, о том, что 1 женщина, находившаяся в зоне радиационного воздействия, имела около двух

заболеваний (2,1), в сопоставляемой контрольной группе – одно (1,1).

Распространенность воспалительных заболеваний у поколения прародительниц была 1,4 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,036$ ; рисунок 4.6).

Еще более значительные различия получены при сопоставлении частоты невоспалительных заболеваний. Так, у прамаатерей, невоспалительные заболевания женских половых органов встречались в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ; рисунок 4.6).

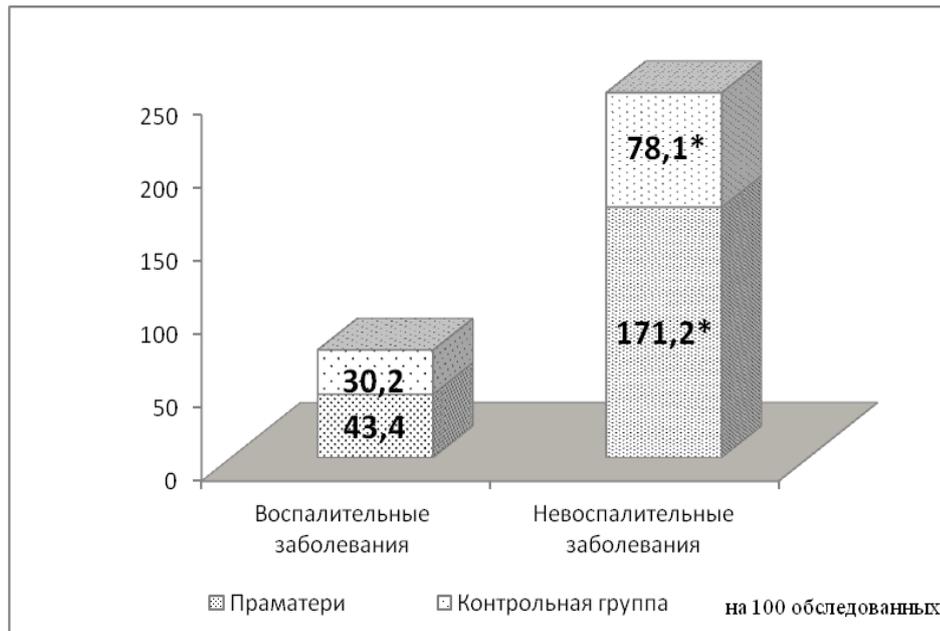


Рисунок 4.6 – Распространенность воспалительных и невоспалительных заболеваний половых органов у поколения прамаатерей

Примечание:

\* – статистическая значимость различия показателей между прамаатерями и контрольной группой 3 ( $p<0,05$ ).

Среди невоспалительных болезней женских половых органов у прародительниц преобладали нарушения менструального цикла, гормонально – зависимые заболевания (миома матки, эндометриоз, кисты яичников, патология молочных желез) и климактерический синдром (N95) (таблица 4.9).

Данные заболевания отражают дисфункциональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы.

Эрозия шейки матки у прародительниц встречалась в 1,4 раза чаще, чем в контрольной группе женщин ( $p=0,052$ ; таблица 4.9). Вероятнее всего, это связано как с гормональной дисфункцией, так и с воспалительными процессами.

Климактерический синдром наблюдался у каждой второй (51,9%) женщины, находившейся в зоне радиационного воздействия, тогда как в контрольной группе значительно реже ( $p=0,0001$ ; таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Частота невоспалительных болезней женских половых органов (N80-N98) у поколения праматерей (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	праматери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	$\hat{p}$	$\pm S_p$	абс. число	$\hat{p}$	$\pm S_p$	
Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузальный период (N95)	121	51,9	6,4	11	11,5	6,4	0,0001
Эрозия и эктропион шейки матки (N86)	104	44,6	6,4	31	32,3	9,4	0,052
Нарушения менструального цикла (N91.0 – N94.5)	101	43,4	6,4	14	14,6	7,1	0,0001
Гормонально – зависимые заболевания, из них:	53	22,7	5,4	10	10,4	0,6	0,015
миома матки	26	11,2	4,0	5	5,2	0,5	0,141
болезни молочных желез (N 60- N 64, D 24)	16	6,9	0,2	3	3,1	0,4	0,288
эндометриоз (N80)	4	1,7	0,1	0	0	0	0,326
фолликулярная киста (N83)	7	3,0	0,1	2	2,1	0,3	1,000
Выпадение женских половых органов (N81)	20	8,6	3,6	9	9,4	0,6	0,986
Всего	399	171,2		75	78,1	8,3	0,0001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между поколением праматерей и контрольной группой 3.

Как показано в таблице 4.10, среди нарушений менструального цикла, у женщин, подвергшихся радиационному воздействию, первое место по распространенности и практически в 2,4 раза чаще ( $p=0,014$ ), чем в контрольной группе, встречалась дисменорея. Далее следовал синдром предменструального напряжения – в 3,2 раза чаще ( $p=0,025$ ), и обильные, частые и нерегулярные менструации, которые в 4,3 раза чаще наблюдались, чем в сопоставляемой группе женщин ( $p=0,045$ ).

Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации (N91) встречались лишь у прародительниц и не наблюдались в контрольной группе ( $p=1,000$ ; таблица 4.10), что сопоставимо с характером нарушений менструальной функции у внучек.

Таблица 4.10 – Частота нарушений менструального цикла у поколения прапраматерей (расчет на 100 обследованных).

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	праматери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	$\bar{P}$	$\pm S_{\bar{P}}$	абс. число	$\bar{P}$	$\pm S_{\bar{P}}$	
Дисменорея (N94.4 - N94.5).	47	20,2	5,2	8	8,3	0,6	0,014
Синдром предменструального напряжения (N94.3)	31	13,3	0,3	4	4,2	0,4	0,025
Обильные, частые и нерегулярные менструации (N92.0 – N92.1)	21	9,0	3,7	2	2,1	0,3	0,045
Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации (N91)	2	0,9	0,1	0	0	0	1,000
Всего	101	43,4	6,4	14	14,6	7,1	0,0001

Высокую частоту нарушений менструального цикла по типу дисменореи и синдрома предменструального напряжения у прапраматерей, вероятно можно

объяснить воздействием радиации на гипоталамо-гипофизарную систему. Это подтверждает и более поздний возраст наступления менархе, который составил  $14,6 \pm 1,6$  года, при этом в контрольной группе –  $13,6 \pm 1,4$  года ( $p=0,001$ ; рисунок 4.7).

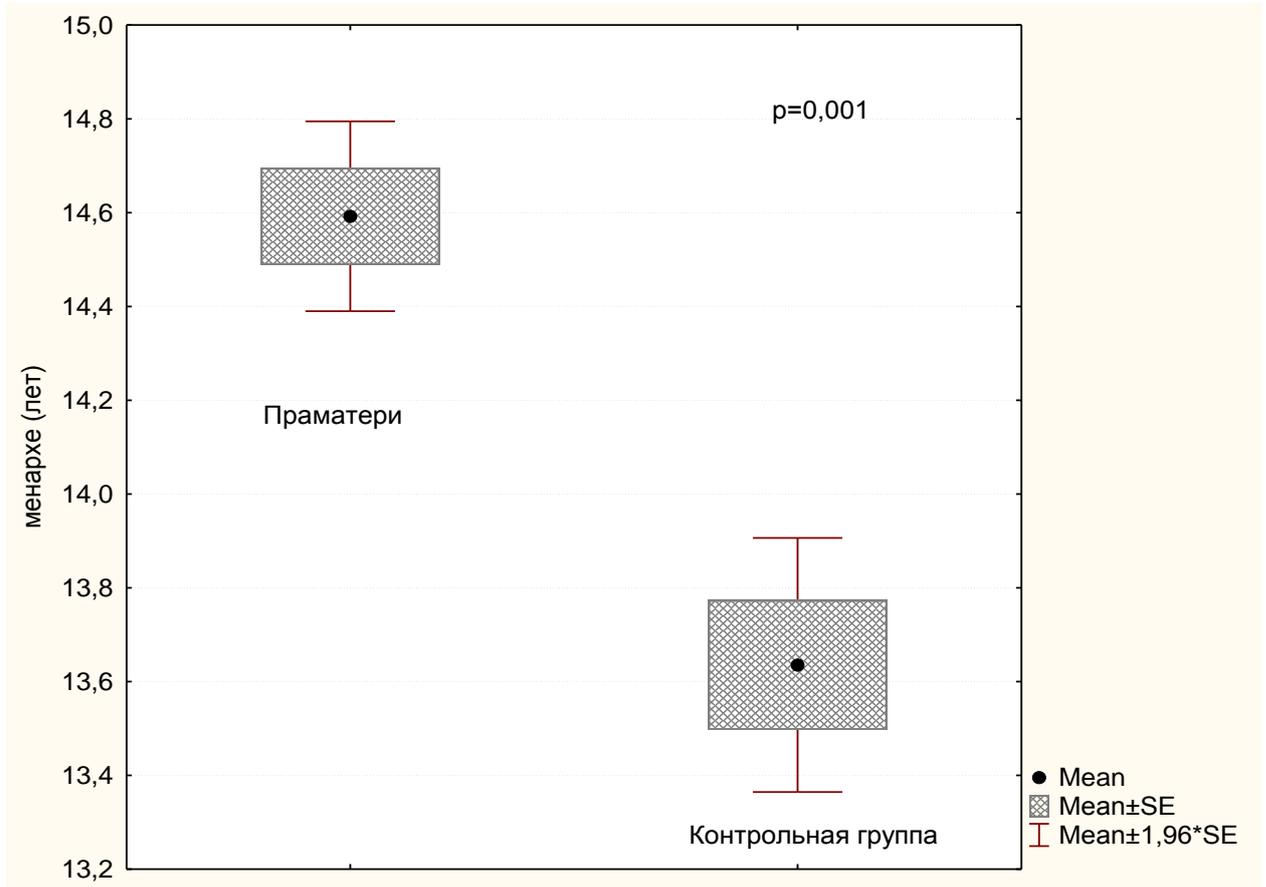


Рисунок 4.7 – Возраст становления менархе у поколения праматерей

Возраст наступления менопаузы является одной из характеристик овариального резерва. У праматерей выявлено более раннее наступление менопаузы по сравнению с контрольной группой женщин, соответственно  $46,3 \pm 5,6$  и  $50,2 \pm 3,5$  года ( $p=0,0001$ ; рисунок 4.8).

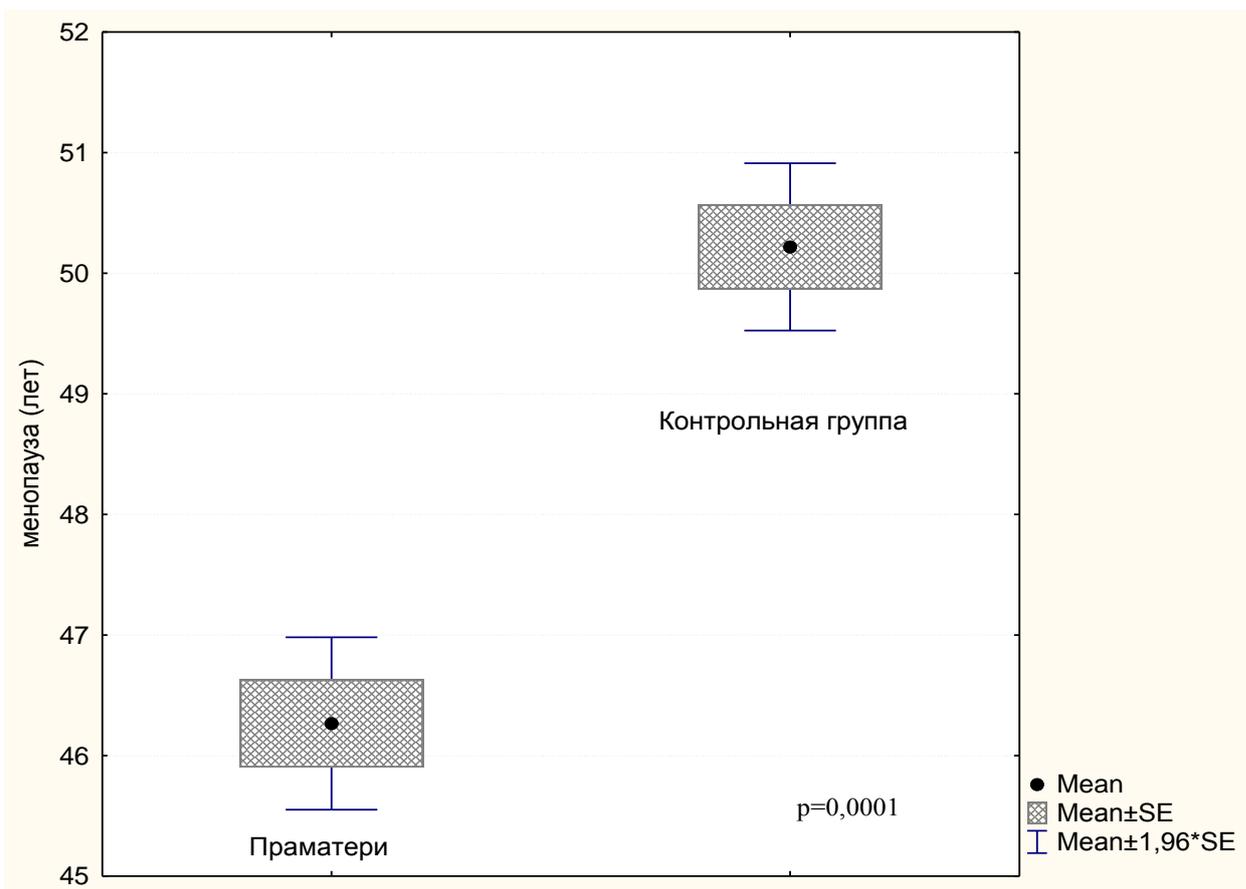


Рисунок 4.8 – Возраст наступления менопаузы у поколения праматерей

Следовательно, более раннее наступление менопаузы является подтверждением непосредственного радиационного воздействия на фолликулярный аппарат яичника, что привело к преждевременному снижению овариального резерва.

Распространенность воспалительных заболеваний половых органов у женщин, подвергшихся радиационному воздействию, также превышала данные контрольной группы, как у их дочерей и внучек.

В структуре воспалительных болезней женских половых органов у прародительниц первое место занимали сальпингит и оофорит, далее следовали вагинит, цервицит и эндометрит (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Частота воспалительных болезней женских тазовых органов (N70 – N77) у поколения прамаатерей (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	прамаатери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	
Сальпингит и оофорит (N70)	50	21,5	5,3	12	12,5	6,6	0,083
Эндометриит (N71)	18	7,7	0,2	5	5,2	0,5	0,565
Воспалительная болезнь шейки матки (N72.0; N76.0)	33	14,2	4,5	12	12,5	6,6	0,824
Всего	101	43,4	6,4	29	30,2	9,2	0,036

Известно, что на частоту воспалительных процессов женских половых органов влияют (в связи с низким использованием средств контрацепции) медицинские аборт и ранний дебют половой жизни.

Методами контрацепции прамаатери пользовались чаще, чем в контрольной группе, соответственно 39,9% и 18,8% ( $p=0,0004$ ), при этом в обеих группах основными методами контрацепции были барьерные и внутриматочные контрацептивы (ВМК) и в меньшей степени – комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (таблица 4.12).

Среди всех беременностей в поколении прамаатерей удельный вес медицинских абортов составил  $63,3 \pm 2,1$ , в контрольной группе –  $57,9 \pm 3,5\%$  ( $p=0,199$ ).

Начало половой жизни в сопоставляемых группах также значимо не различалось и составило соответственно  $20,9 \pm 3,0$  и  $20,3 \pm 2,1$  года ( $p=0,073$ ).

Установлено, что у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, отсутствует связь между частотой хронических воспалительных процессов женских половых органов и медицинскими абортами ( $\chi^2=1,176$ ;  $p=0,278$ ), впрочем, как и с возрастом начала половой жизни ( $\chi^2=18,3$ ;  $p=0,369$ ), но имеется причинно-следственная связь между воспалительными процессами и

применением внутриматочной контрацепции ( $\chi^2=10,6$ ;  $p=0,001$ ).

Таблица 4.12 – Способы контрацепции у поколения праплатерей

Способы	Группы обследованных женщин						p
	праплатери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	P (%)	$\pm S_{p^t}(\%)$	абс. число	P (%)	$\pm S_{p^t}(\%)$	
Не пользовались контрацепцией	140	60,1	6,3	78	81,3	7,8	0,0004
Использовали средства контрацепции, из них:	93	39,9	6,3	18	18,8	7,8	0,0004
барьерные методы	50	21,5	5,3	5	5,2	0,5	0,078
ВМК	40	17,2	4,8	13	13,5	0,7	0,044
КОК	3	1,3	0,5	0	0	0	1,000

У женщин контрольной группы выявлена зависимость, имеющих воспалительных процессов половых органов, от частоты медицинских абортов ( $\chi^2=36,6$ ;  $p=0,002$ ), внутриматочной контрацепции ( $\chi^2=12,2$ ;  $p=0,0005$ ), но отсутствовала связь с ранним дебютом половой жизни ( $\chi^2=8,8$ ;  $p=0,548$ ).

Следовательно, воспалительные процессы у поколения праплатерей не зависят от частоты медицинских абортов, раннего начала половой жизни, но, вероятнее всего, связаны с применением внутриматочной контрацепции.

Доказано, что к действию ионизирующего излучения наиболее чувствительным является плод, особенно в момент имплантации зиготы, в эмбриональной фазе и зародышевом периоде. Повреждающее действие радиации проявляется при дозе 1 сЗв, когда выявлено увеличение числа мертворождений, при дозе 0,2 сЗв – прослеживается увеличение частоты ВПР [35, 205].

Выявлено, что у женщин, подвергшихся радиационному воздействию, по сравнению с контрольной группой, беременности заканчивались

самопроизвольными выкидышами в 1,8 раза чаще, соответственно  $24,5 \pm 5,5\%$  и  $13,5 \pm 0,7\%$  ( $p=0,040$ ). При этом частота самопроизвольных выкидышей у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, не зависела от воспалительных процессов гениталий ( $\chi^2=6,79$ ;  $p=0,147$ ), в отличие от контрольной группы, где установлена причинно-следственная связь с воспалительными процессами ( $\chi^2=12,6$ ;  $p=0,027$ ). Эти данные не исключают повреждающий эффект радиации в отношении плода на ранних этапах гестации.

Важным критерием является анализ соотношения наступивших беременностей и родов в сопоставляемых группах. Количество беременностей на одну женщину в основной и контрольной группах не различалось  $Me\ 7,0$  [ $V_{0,25}\ 5,0$ ;  $V_{0,75}\ 10,0$ ] и  $6,0$  [ $V_{0,25}\ 5,0$ ;  $V_{0,75}\ 9,5$ ];  $p=0,595$ , но количество родов у праматерей, было меньше, чем в контрольной группе ( $Me\ 2,0$  [ $V_{0,25}\ 2,0$ ;  $V_{0,75}\ 3,0$ ] и  $3,0$  [ $V_{0,25}\ 2,0$ ;  $V_{0,75}\ 3,0$ ]), что статистически значимо ( $p=0,008$ ; рисунок 4.9).

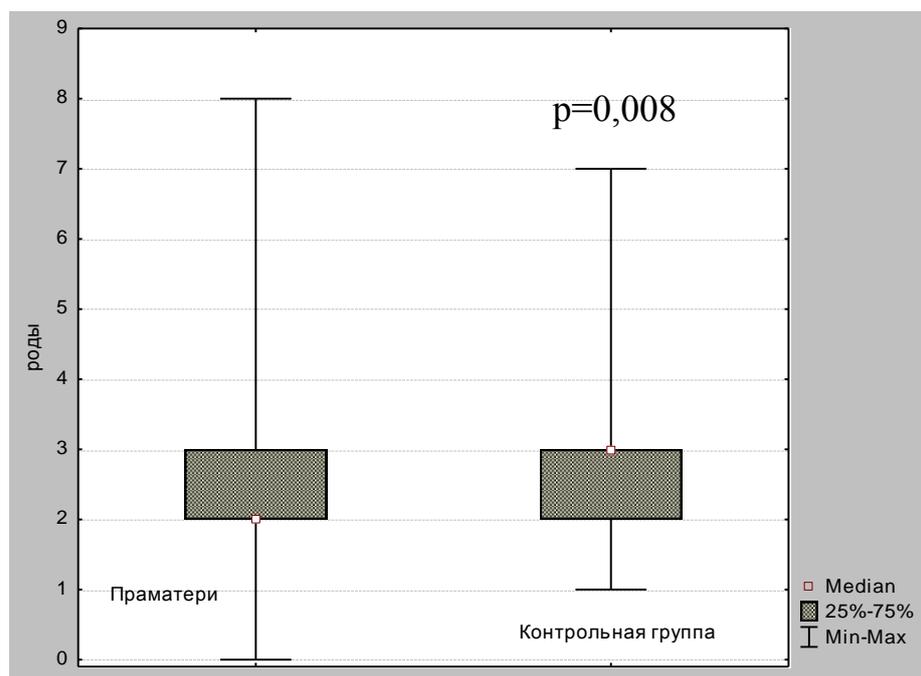


Рисунок 4.9 – Количество родов у поколения праматерей

Перинатальная смертность в поколении праматерей выше, чем в контрольной группе, соответственно  $10,2\%$  и  $6,5\%$ , но различия не значимы ( $p=0,819$ ).

При оценке физических параметров обследуемых женщин выявлены некоторые особенности. Женщины, находившиеся в зоне радиационного воздействия, имели более низкий рост по сравнению с контрольной группой ( $159,5 \pm 5,5$  и  $162,9 \pm 6,9$  см;  $p=0,008$ ). При этом разницы в весе в сопоставляемых группах не установлено ( $75,0 \pm 13,1$  и  $73,5 \pm 11,0$  кг;  $p=0,326$ ).

Частота экстрагенитальной патологии у прапателей в 1,8 раза выше, чем в сопоставляемой контрольной группе (КЗ): 4643,8 против 2625,0 на 1000 обследованных ( $p=0,0008$ ; рисунок 4.10). Уровень выявленной патологии на 100 обследованных прапательниц составил 464,4, в контрольной группе – 262,5, т.е. одна женщина, находившаяся в зоне радиационного воздействия, имела 4,6 заболеваний, в контрольной группе – лишь 2,6.

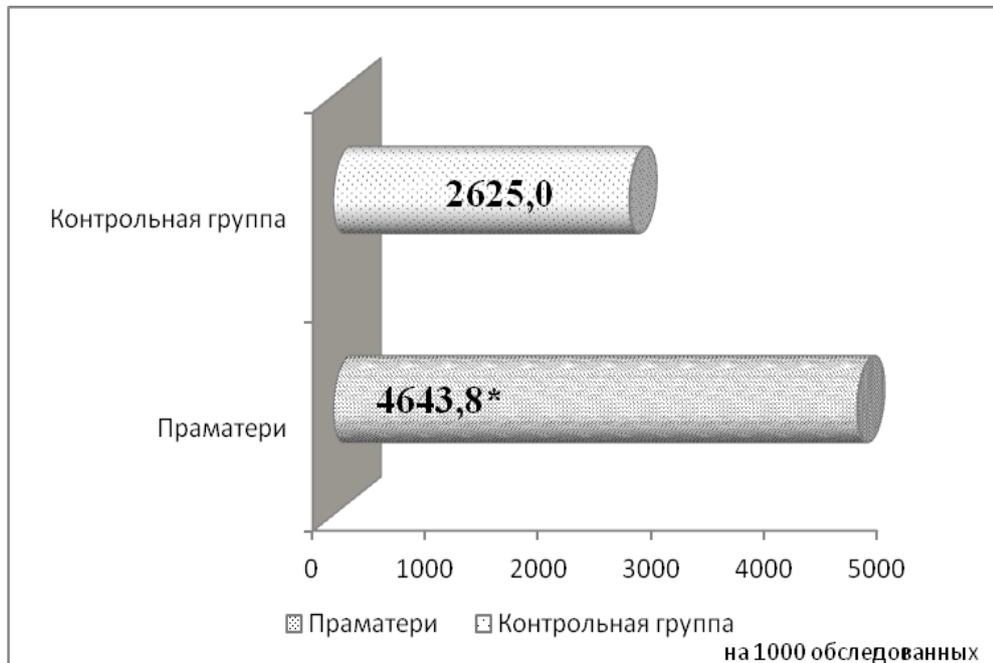


Рисунок 4.10 – Распространенность экстрагенитальной патологии у поколения прапателей

Примечание:

\* – статистическая значимость различия показателей между поколением прапателей и контрольной группой 3 ( $p=0,0008$ ).

Среди праматерей наибольшая частота заболеваний по сравнению с контрольной группой наблюдалась по следующим классам: болезни органов кровообращения, болезни глаз, болезни костно–мышечной системы, болезни органов пищеварения, болезни кожи и подкожной клетчатки, болезни нервной системы, болезни уха и эндокринной системы (таблица 4.13).

Первое место по распространенности занимали - болезни системы кровообращения, частота которых у прародительниц в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ; таблица 4.13).

Второе место у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, принадлежит болезням глаз, которые встречались в 2,1 раза чаще, чем в группе контроля ( $p=0,007$ ). Третье ранговое место занимали болезни костно – мышечной системы, частота которых также была выше у женщин, подвергшихся радиационному воздействию ( $p=0,0001$ ). Данный класс заболеваний был представлен преимущественно остеохондрозом позвоночника (M42.1), частота которого превышала контрольную группу в 1,7 раза, соответственно  $60,5\pm 6,3$  и  $36,5\pm 9,6$  % ( $p=0,0001$ ). Вероятнее всего, основной причиной дегенеративно–дистрофических изменений позвоночника у поколения праматерей является влияние радиации на хрящевую ткань межпозвоночных дисков и их кровоснабжение, особенно при максимальных дозах радиационного воздействия [199].

У прародительниц чаще, чем в контрольной группе встречались болезни органов пищеварения в 1,5 раза ( $p=0,003$ ), кожи в 1,8 раза ( $p=0,0003$ ), нервной системы в 2,5 раза ( $p=0,0001$ ) и эндокринной в 2,1 раза ( $p=0,028$ ; таблица 4.13).

Среди заболеваний системы кровообращения изучена распространенность основных из этого класса: артериальных гипертензий (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных болезней, болезней артерий, болезней вен.

Таблица 4.13 – Распространенность экстрагенитальной патологии у поколения праплатерей (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	праплатери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	$\bar{P}$	$\pm S_{\bar{P}}$	абс. число	$\bar{P}$	$\pm S_{\bar{P}}$	
Болезни системы кровообращения (класс 1X)	192	82,4	4,9	53	55,2	9,9	0,0001
Болезни глаз и его придаточного аппарата (класс V11, H00 – H59)	161	69,1	5,9	32	33,3	9,4	0,007
Болезни костно-мышечной системы (класс X111)	146	62,7	6,2	35	36,5	9,6	0,0001
Болезни органов пищеварения (класс X1)	128	54,9	6,4	35	36,5	9,6	0,003
Болезни кожи и подкожной клетчатки (класс X11, L00–L 99)	115	49,4	6,4	26	27,1	8,9	0,0003
Болезни нервной системы (класс V1)	92	39,5	6,3	15	15,6	0,7	0,0001
Болезни уха и сосцевидного отростка (класс V111)	84	36,1	6,2	21	21,8	8,3	0,017
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс 1V)	50	21,5	5,3	10	10,4	6,1	0,028
Болезни органов мочевыделительной системы (класс XIV, N00-N39)	42	18,0	4,9	12	12,5	6,6	0,286
Болезни органов дыхания (класс X)	37	15,9	4,7	13	13,5	6,8	0,713
Другие нозологии	35	15,0	4,6	0	0	0	0,0001

Исследование показало, что артериальная гипертензия занимает ведущее место в данном классе заболеваний в обеих группах, но частота заболевания в 1,5 раза выше у женщин, подвергшихся радиационному воздействию ( $p=0,041$ ; таблица 4.14). Также из этого класса болезней у праматерей в 1,8 раза чаще преобладала варикозная болезнь нижних конечностей по сравнению с контрольной группой ( $p=0,011$ ; таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Частота болезней системы кровообращения (класс 1X) у поколения праматерей (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	праматери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	$\hat{p}$	$\pm S_{\hat{p}}$	абс. число	$\hat{p}$	$\pm S_{\hat{p}}$	
Артериальная гипертензия	82	35,2	6,1	22	22,9	8,4	0,041
Варикозная болезнь нижних конечностей	78	33,5	6,1	18	18,8	7,8	0,011
Ишемическая болезнь сердца	27	11,6	4,1	10	10,4	6,1	0,909
Другие	5	2,2	0,1	3	3,1	0,4	0,696
Всего	192	82,4	4,9	53	55,2	9,9	0,0001

Следовательно, среди заболеваний системы кровообращения у прародительниц, преобладала сосудистая патология.

В структуре нервных заболеваний у праматерей, значительную долю составляла вегето-сосудистая дистония, в меньшей доле церебральный атеросклероз и дисциркуляторная энцефалопатия. Острое нарушение мозгового кровообращения наблюдалось только у праматерей (таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Частота болезней нервной системы (класс V1) у поколения праплатерей (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	праплатери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	$\bar{P}$	$\pm S_{\bar{P}}$	абс. число	$\bar{P}$	$\pm S_{\bar{P}}$	
Вегето-сосудистая дистония	40	17,2	4,8	6	6,3	0,5	0,016
Церебральный атеросклероз	22	9,4	3,8	4	4,2	0,4	0,165
Дисциркуляторная энцефалопатия	17	7,3	3,3	3	3,1	0,4	0,236
Острое нарушение мозгового кровообращения	3	1,3	0,1	0	0	0	0,632
Другие	10	4,3	0,2	2	2,1	0,3	0,517
Всего	92	39,5	6,3	15	15,6	0,7	0,0001

Следовательно, у поколения праплатерей, значительный удельный вес среди заболеваний нервной системы имела сосудистая патология (дисциркуляторная энцефалопатия, церебральный атеросклероз и как следствие острое нарушение мозгового кровообращения). Установлено в этой группе женщин, впрочем, также как и у дочерей и внуков, преобладание вегетативной дисфункции, что реализовалось в вегето-сосудистой дистонии.

Глаза относятся к наиболее радиочувствительным органам. Могут повреждаться любые отделы глаза, но самым уязвимым при радиоактивном облучении, особенно в дозах более 25 сЗв является хрусталик [1, 168]. Имеются данные, указывающие на пораженность органов зрения при радиационном воздействии даже в меньших дозах от 2-4 грей (0,02-0,04 сЗв) [40].

Установлено, что распространенность катаракт у праплатерейниц превышала данные контрольной группы и составила соответственно  $6,4 \pm 0,2$  и  $1,0 \pm 0,2\%$  ( $p=0,046$ ). Однако наиболее часто среди женщин, подвергшихся радиационному воздействию, встречались нарушения рефракции и аккомодации (N 52) – соответственно  $62,7 \pm 6,2$  и  $32,3 \pm 9,4\%$  ( $p=0,0001$ ).

Среди заболеваний кожи преобладал пигментный невус, частота которого у

праматерей составила  $33,9 \pm 6,1\%$ , в контрольной группе –  $9,4 \pm 5,8\%$  ( $p=0,0001$ ), далее – папилломы ( $9,9 \pm 3,8$ ), бородавки ( $3,0 \pm 0,1\%$ ), рак кожи ( $0,4 \pm 0,1\%$ ), но без значимых различий.

Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ у прародительниц, встречались в 2,1 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,028$ ; таблица 4.16). Сахарный диабет и ожирение практически с одинаковой частотой встречались в обеих группах (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Частота болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс 1V) у поколения праматерей (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	праматери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	
Заболевания щитовидной железы	19	8,2	0,2	2	2,1	0,3	0,046
Сахарный диабет	9	3,9	0,2	3	3,1	0,4	1,000
Ожирение	22	9,4	0,3	5	5,2	0,5	0,293
Всего	50	21,5	5,3	10	10,4	0,6	0,028

Как показано в таблице 4.17, среди патологии щитовидной железы рак щитовидной железы, тиреотоксикоз, послеоперационный гипотиреоз (не исключены операции по поводу рака щитовидной железы), аутоиммунный тиреоидит встречались только у женщин, подвергшихся радиационному воздействию.

Наличие онкологической патологии щитовидной железы, свидетельствует о радиационном воздействии в максимальной дозе 25 сЗв и выше, так как именно при этой дозе выявляется 1 случай рака на 100 человек [205], что подтверждают данные нашего исследования, на 233 женщины – 2 случая рака.

Таблица 4.17 – Частота заболеваний щитовидной железы у поколения прамаатерей (расчет на 100 обследованных)

Нозологические формы	Группы обследованных женщин						p
	прамаатери (n = 233)			контрольная группа 3 (n = 96)			
	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	абс. число	$\bar{p}$	$\pm S_p$	
Диффузный зоб	11	4,7	0,2	2	2,1	0,3	0,360
Послеоперационный гипотиреоз	3	1,3	0,1	0	0	0	0,559
Тиреотоксикоз	2	0,9	0,1	0	0	0	1,000
Аутоиммунный тиреоидит	1	0,4	0,1	0	0	0	1,000
Рак щитовидной железы	2	0,9	0,1	0	0	0	1,000
Всего	19	8,2	0,2	2	2,1	0,3	0,046

Таким образом, установлено, что у прамаатерей гинекологическая патология встречалась в 2,0 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,024$ ). Столь высокая частота обусловлена, прежде всего, за счет невоспалительных заболеваний женских половых органов, среди которых преобладали нарушения менструального цикла (43,4%;  $p=0,0001$ ), гормонально-зависимые заболевания (22,7%;  $p=0,015$ ) и климактерический синдром, который встречался у каждой второй прамаатери (52%;  $p=0,0001$ ). Выявленная патология доказывает воздействие радиации на гипоталамо-гипофизарно-овариальную систему, что также подтверждает более поздний возраст наступления менархе у прамаатерей, по сравнению с контрольной группой ( $p=0,001$ ).

Доказательством радиационного воздействия на фолликулярный аппарат яичника, является снижение овариального резерва, которое проявилось более ранним возрастом наступления менопаузы, практически на 4,0 года раньше, чем у женщин контрольной группы ( $p=0,0001$ ).

Распространенность соматической патологии у прамаатерей, была в 1,8 раз выше, чем у женщин контрольной группы ( $p=0,0008$ ). Среди отдельных классов заболеваний по частоте преимущественно преобладали болезни систем:

кровообращения, болезни глаз, костно–мышечной систем, органов пищеварения, кожи, нервной и эндокринной систем, что определенным образом отражает наличие индикаторной патологии, характерной для отдаленных последствий радиационного воздействия. Нарушения в состоянии репродуктивного и соматического здоровья поколения праплатерей, вероятнее всего, обусловили ухудшение здоровья потомков.

### **4.3 Сравнительная оценка состояния здоровья женщин трех поколений**

Проведенная проспективная оценка состояния здоровья женщин второго поколения потомков, достигших в настоящее время фертильного возраста, а также ретроспективный анализ репродуктивного и соматического здоровья поколений праплатерей и матерей, позволили сопоставить ряд клинических данных.

Очень важным является сопоставление данных по частоте гинекологической патологии, в частности воспалительных и невоспалительных заболеваний женских половых органов в поколениях.

Как показано на рисунке 4.11, распространенность невоспалительных заболеваний несколько снижается (171,2; 117,4; 100,9 на 100 обследованных), при этом частота воспалительных заболеваний повышается соответственно с каждым поколением (43,4; 38,9 и 64,3 на 100 обследованных). Причем в отличие от праплатерей, где соотношение воспалительных и невоспалительных заболеваний составляло 1 к 4, уже в 1 поколении потомков – 1 к 3, во 2 поколении – 1 к 2 [64].

У праплатерей выявлено увеличение такой патологии (по отношению к контрольной группе), как климактерический синдром (52%;  $p=0,0001$ ), нарушение менструальной функции (43,4%;  $p=0,0001$ ), воспалительные заболевания гениталий (43,4%;  $p=0,036$ ), гормонально-зависимых заболеваний (22,7%;  $p=0,015$ ; таблица 4.18).

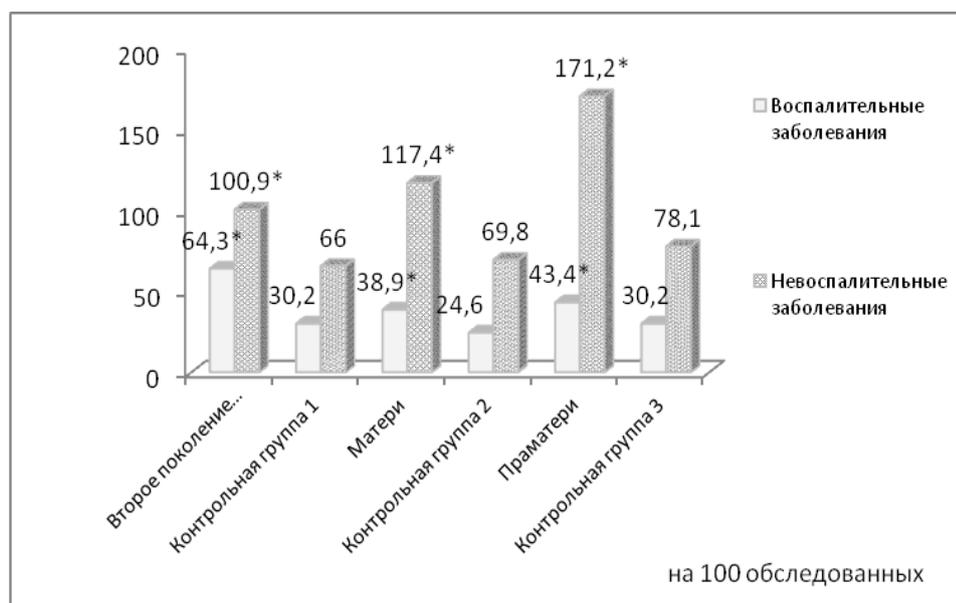


Рисунок 4.11 – Соотношение воспалительных и невоспалительных заболеваний женских половых органов у трех поколений женщин

При этом у их дочерей также частота воспалительных болезней женских половых органов выше, чем в контрольной группе (38,9%;  $p=0,0001$ ), впрочем, как и нарушений менструального цикла (63,6%;  $p=0,0001$ ), гормонально-зависимых заболеваний (28,7%;  $p=0,0001$ ; таблица 4.18).

Во втором поколении потомков уже значительно преобладали воспалительные заболевания женских половых органов, практически в 2,1 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ), при этом у прародительниц – в 1,4 раза чаще ( $p=0,0001$ ), у матерей – в 1,6 раза ( $p=0,0001$ ).

Как показано в таблице 4.18, не только у прама матерей и матерей, но и у женщин второго поколения потомков выявлены нарушения менструальной функции, при этом в поколениях нарастает разница по отношению к контрольной группе. Если у прама матерей данная патология встречалась в 3,0 раза чаще ( $p=0,036$ ), в первом поколении потомков – в 2,0 раза ( $p=0,0001$ ), то уже ко второму поколению – в 14,6 раза чаще ( $p=0,0002$ ).

Следовательно, дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы в поколениях не снижается, а помимо нарушений менструального цикла, реализуется в снижении фертильности, подтверждением этому является высокая частота нарушения репродуктивной функции во втором поколении потомков

(27,7%;  $p=0,0007$ ).

Гормонально-зависимые заболевания репродуктивной системы – по сравнению с контрольными группами – встречались чаще в 2,0 раза у прародительниц, в 5,0 раз у матерей и в 4,0 раза – у внучек ( $p<0,05$ ; таблица 4.18).

Патология шейки матки в поколении праплатерей не отличалась от контрольной группы, в отличие от их потомков в 1 поколении, где была в 1,4 раза чаще ( $p=0,028$ ), в следующем поколении данная патология встречалась в 1,9 раза чаще в контрольной группе женщин ( $p=0,002$ ; таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Частота гинекологических заболеваний у трех поколений женщин (расчет на 100 обследованных)

Нозология	Второе поколение потомков (n=112) $P \pm S_p$	K1 - группа (n=53) $P \pm S_p$	Матери (n=360) $P \pm S_p$	K2 - группа (n=112) $P \pm S_p$	Праплатери (n=231) $P \pm S_p$	K3 - группа (n=90) $P \pm S_p$
Воспалительные заболевания женских половых органов	64,3±8,9*	30,2±1,7	38,9±6,1*	24,6±7,5	43,4±6,4*	30,2±9,2
Нарушения менструального цикла	27,7±8,3*	1,9±0,5	63,6±6,0*	31,8±8,1	43,4±6,4*	14,6±7,1
Гормонально-зависимые заболевания	15,2±0,6*	3,8±0,7	28,7±5,6*	5,6±0,4	21,0±5,2*	10,4±0,6
Патология шейки матки	30,4±8,5*	56,6±13,3	44,9±6,2*	32,5±8,2	44,6±6,4	32,3±9,4

Сравнивая по поколениям, выявлен рост числа воспалительных заболеваний женских половых органов больше у 2 поколения потомков, нарушения менструального цикла преобладали у поколения матерей, впрочем, как и гормонально-зависимые заболевания.

Причем, если у праплатерей в анализируемой выборке случаи бесплодия у женщин отсутствовали, у дочерей выявлено 2 случая вторичного бесплодия (0,8%), то у внучек частота бесплодия была в 7,3 раза выше, чем в контрольной

группе ( $27,7 \pm 8,3$  и  $3,8 \pm 0,7\%$ ;  $p=0,0007$ ).

Увеличение частоты нарушения репродуктивной функции в поколениях, позволяет сделать предположение о более глубоких изменениях репродуктивного здоровья, связанных, прежде всего, со снижением фертильности, у потомков во втором поколении по сравнению с контрольной группой, а также с поколениями матерей и прапраматерей.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы установлена как у прапраматерей, так и у их дочерей и внуков. Дизрегуляторные процессы в гипоталамо-гипофизарной системе проявляются, прежде всего, нарушением становления менструальной функции и ее характера. Вероятнее всего, причины этих дизрегуляторных процессов у прапраматерей и их потомков имели некоторые различия.

У женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, в самые уязвимые периоды жизни: внутриутробный, детский, препубертатный и пубертатный, выявлено воздействие радиации на гипоталамо-гипофизарную систему. Причем, ранее подтвержденное результатами исследований электроэнцефалограмм, показавших преобладание дисфункции стволовых структур, преимущественно дизэнцефального характера [48]. У прапраматерей менархе наступило в  $14,6 \pm 1,6$  года, что значительно позднее, чем в контрольной группе ( $13,6 \pm 1,4$  года,  $p=0,001$ ). Также в этой группе женщин чаще наблюдались нарушения менструального цикла, по сравнению с контрольной группой ( $p=0,036$ ).

У их дочерей возраст менархе не имел различий с контрольной группой и составил  $13,7 \pm 1,3$  и  $13,7 \pm 1,4$  лет ( $p=0,979$ ), что показывало отсутствие выраженных нарушений функции гипоталамуса в этом поколении и вероятность того, что в процесс становления и дальнейшего функционирования включаются дополнительные патогенетические механизмы.

Целесообразно отметить, что во втором поколении потомков вновь проявляются признаки гипоталамо-гипофизарной дисфункции, которая проявилась в более позднем менархе –  $13,5 \pm 1,4$  года, при сопоставлении с контрольной группой ( $12,8 \pm 1,2$  года;  $p < 0,05$ ), и нарушении менструального цикла. Вероятнее всего, здесь важную роль играют

иммуногенетические перестройки, характерные для лиц 2 поколения потомков, сопряженные с повышением экспрессии и продукции провоспалительных цитокинов [92]. В связи с тесными нейроэндокринными взаимоотношениями, провоспалительные цитокины вмешиваются в синтез релизинг-гормонов и тем самым влияют на функционирование гипоталамо-гипофизарной системы, в результате чего происходит дизрегуляция этой системы [33, 195].

Если у женщин во втором поколении среди нарушений менструального цикла на первый план по значимости, выходит гипоменструальный синдром (олигоменорея, аменорея), что характеризует более глубокие нарушения в репродуктивной системе, то у их матерей и прапраматерей преобладали дисменорея и предменструальный синдром ( $p < 0,05$ ; рисунок 4.12).

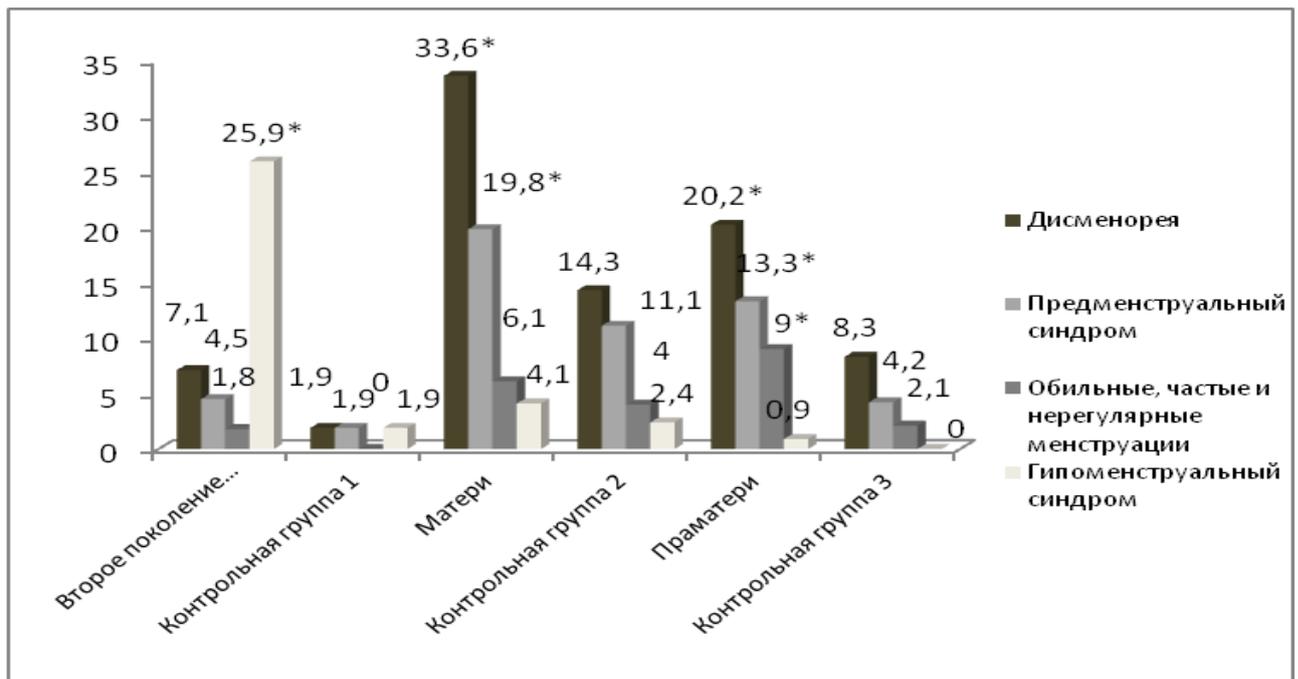


Рисунок 4.12 – Виды нарушений менструального цикла у трех поколений женщин (на 100 обследованных)

Немаловажную роль в дизрегуляторных процессах в системе гипоталамус – гипофиз – яичник играет щитовидная железа [33]. При сопоставлении основных заболеваний щитовидной железы у прапраматерей и их потомков выявлены ряд особенностей. Частота заболеваний была выше как у прапраматерей, так и у их потомков в 1-ом и 2-ом поколениях по сравнению с данными контрольных групп

( $p < 0,05$ ; рисунок 4.14).

На графике четко прослеживается рост патологии щитовидной железы в поколениях и достигает максимальных цифр у женщин во втором поколении, за счет аутоиммунного тиреоидита (11,6%;  $p = 0,039$ ) и гипотиреоза (15,2%;  $p = 0,007$ ). Однако необходимо отметить – рак щитовидной железы наблюдался только у прамаатерей, что доказывает воздействие радиации на данное поколение.

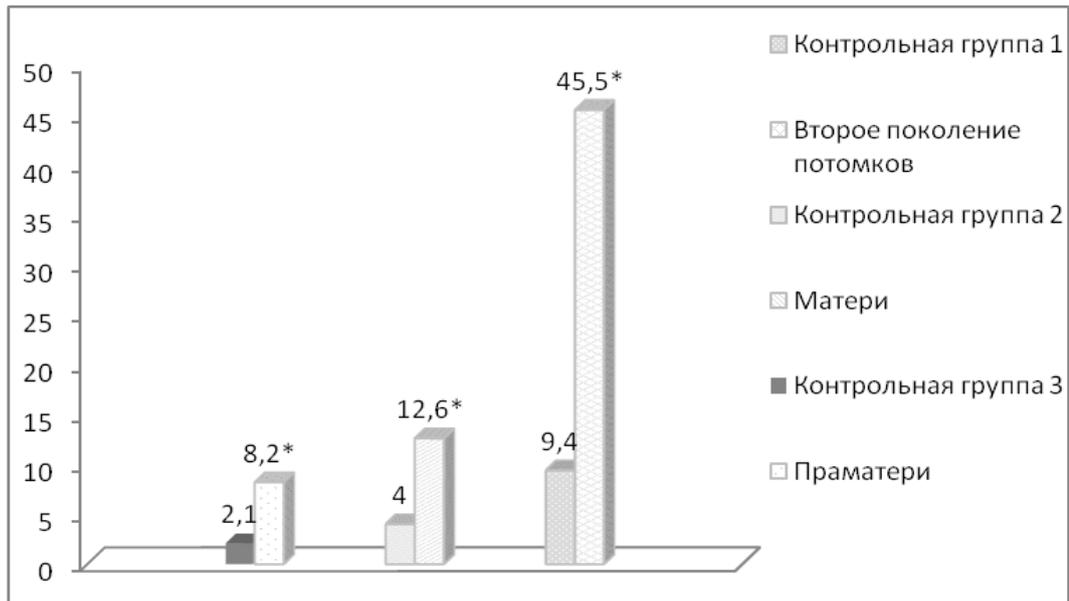


Рисунок 4.13 – Частота патологии щитовидной железы у трех поколений женщин (на 100 обследованных)

При анализе структуры патологии щитовидной железы отмечается рост диффузно-узловатого зоба с каждым поколением, но наиболее четко прослеживается увеличение числа аутоиммунных тиреоидитов, что подтверждается повышенным содержанием антител к тиреопероксидазе у женщин основной группы (рисунок 4.14).

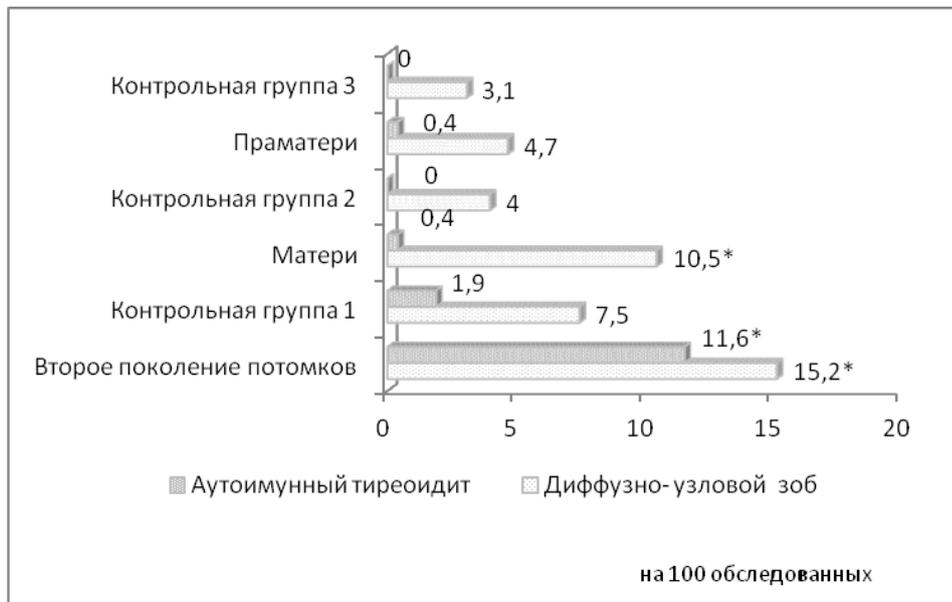


Рисунок 4.14 – Соотношение наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы у трех поколений женщин

Изучение и сопоставление акушерского паритета в нескольких поколениях представляет достаточно большой интерес. Если у праматерей и их контрольной группы общее количество наступивших беременностей не различалось ( $p=0,405$ ), впрочем, также как и у дочерей ( $p=0,639$ ), то у внучек количество беременностей было меньше, чем в контрольной группе, соответственно 199,1 и 258,0 на 100 обследованных ( $p<0,05$ ).

При этом количество беременностей на 1 прародительницу и женщину контрольной группы не отличалось, соответственно 7,0 [ $V_{0,25} 5,0$ ;  $V_{0,75} 10,0$ ] и 6,0 [ $V_{0,25} 5,0$ ;  $V_{0,75} 9,5$ ],  $p=0,567$ , впрочем, так же, как и в первом поколении потомков, соответственно 4,0 [ $V_{0,25} 2,0$ ;  $V_{0,75} 6,0$ ] и 4,0 [ $V_{0,25} 2,0$ ;  $V_{0,75} 6,0$ ];  $p=0,678$ . Но уже во втором поколении потомков по сравнению с контрольной группой количество беременностей уменьшилось, соответственно Me 2,0 [ $V_{0,25} 1,0$ ;  $V_{0,75} 3,0$ ], и Me 3,0 [ $V_{0,25} 1,0$ ;  $V_{0,75} 3,0$ ];  $p=0,044$  (рисунок 4.15).

Количество родов, приходящихся на 1 женщину, также отличалось по поколениям. У прародительниц количество родов при большем количестве беременностей было меньше, чем в контрольной группе, соответственно 2,0 и 3,0 ( $p=0,008$ ). Среди женщин первого поколения потомков, количество родов в

сопоставляемых группах не различалось – 2,0 и 2,0 ( $p=0,137$ ). У женщин 2 поколения потомков меньше как беременностей, так и родов (1,0), по сравнению с контрольной группой, где в среднем 2,0 родов ( $p=0,009$ ; рисунок 4.15).

Следовательно, отличается соотношение беременностей и родов в сторону уменьшения родов не только у прародительниц, но и у внучек.

Причем из всех родов у женщин второго поколения потомков 47,1% – это преждевременные роды, в разные сроки гестации, частота которых была выше, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ).

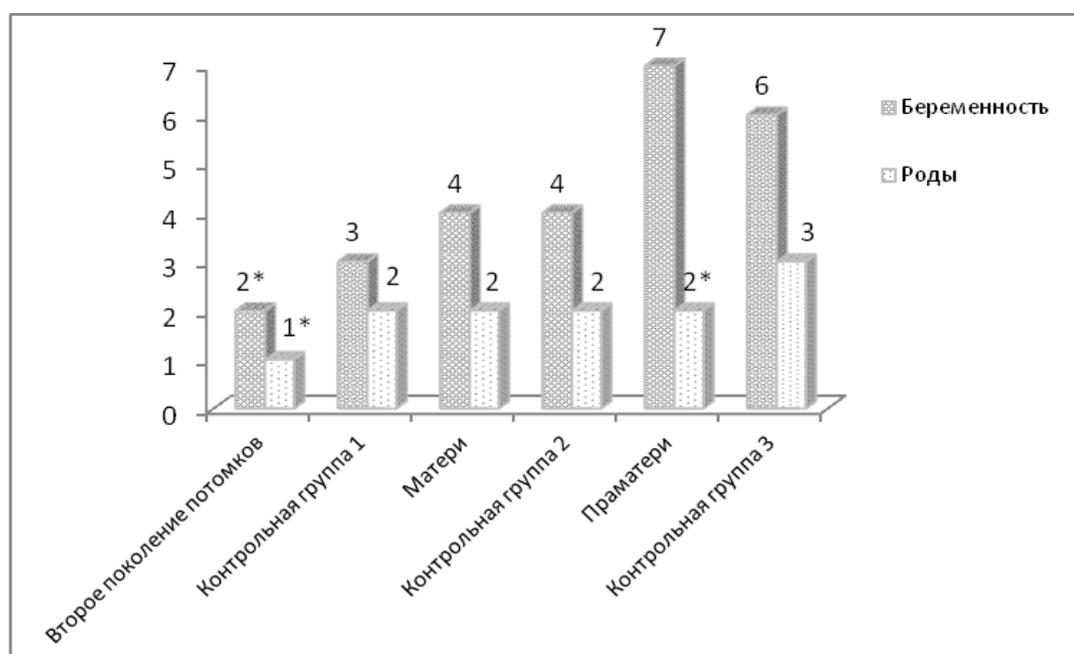


Рисунок 4.15 – Соотношение количества беременностей и родов у трех поколений женщин

Анализ частоты самопроизвольных выкидышей, к которым в данной главе (чтобы сопоставить по поколениям) мы отнесли выкидыши до 28 недель, в соответствии с приказом о критериях живорожденности, действующем в 1994 году (на момент проведения исследования). Следует отметить, что получены различия по частоте самопроизвольных выкидышей у прародительниц ( $p=0,040$ ), и у потомков во 2-ом поколении ( $p=0,031$ ), в первом поколении различий не выявлено ( $p=0,069$ ; рисунок 4.16).

Количество родов отличалось только у прама матерей и внучек, впрочем,

также как и самопроизвольных выкидышей, по сравнению с контрольными группами. У матерей различий в частоте родов, выкидышей, медицинских абортс не выявлено (рисунок 4.16).



Рисунок 4.16 – Акушерский паритет у трех поколений женщин (расчет на общее количество беременностей)

Сопоставление исходов беременности по поколениям выявило некоторые особенности. Во-первых, уменьшается количество медицинских абортс с каждым поколением, вероятнее всего, это связано с появлением более современных средств контрацепции, их доступностью, изменениями социального образа женщины, во-вторых, все большее количество беременностей с каждым поколением заканчивается родами, причем как в основной, так и в контрольной группах. В-третьих, отмечается увеличение числа неблагоприятных исходов беременности во втором поколении потомков. Прежде всего, за счет роста числа самопроизвольных выкидышей, количества преждевременных родов, перинатальных потерь, которые значительно возросли у женщин второго поколения потомков. Так, если у прапраматерей перинатальная смертность составила 10,2‰ ( $p=0,819$ ), у их дочерей – 12,4‰ ( $p=0,149$ ), то у внучек – 122,3‰ ( $p=0,006$ ; рисунок 4.17).

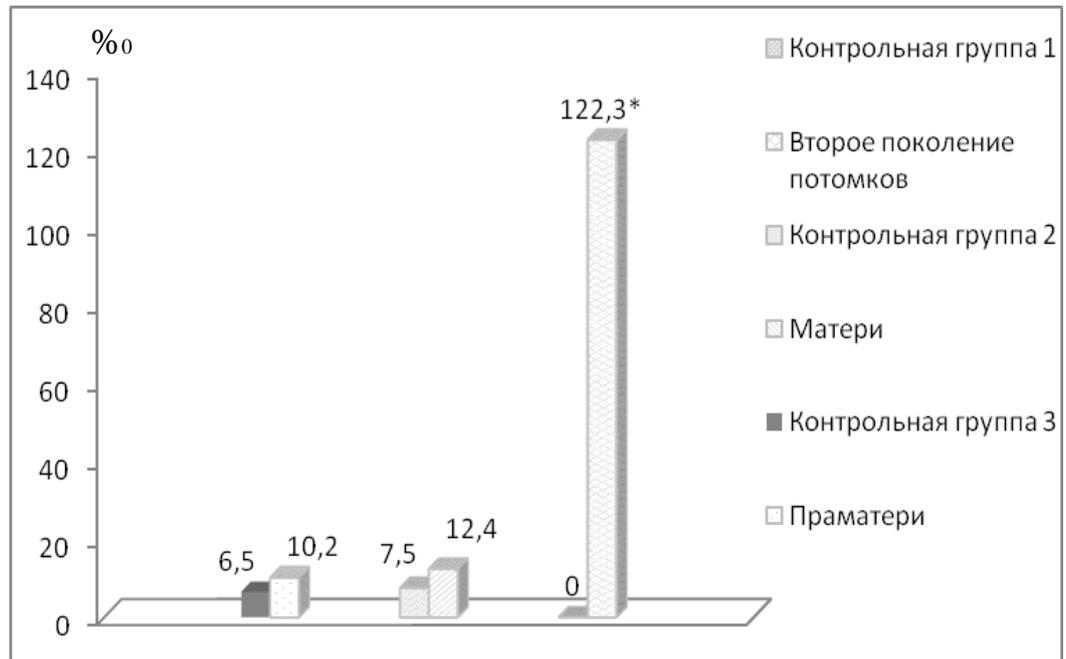


Рисунок 4.17 – Динамика перинатальных потерь у трех поколений женщин

Необходимо отметить, что столь высокая частота перинатальной смертности у женщин второго поколения потомков, дополнительно связана с изменением критериев учета перинатальной смертности с 1 января 2012 года согласно приказу № 1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи» [134].

Вышеприведенные данные, свидетельствующие об увеличении неблагоприятных исходов беременности у женщин второго поколения потомков, показывают, что, несмотря на отсутствие прямого воздействия ионизирующего излучения, те генетические перестройки в иммунной и гемостазиологической системах, которые происходят в поколениях, приводят к снижению адаптационных возможностей организма и нарушению детородной функции женщин.

Оценка соматического здоровья родителей и прародителей показала более высокую частоту экстрагенитальной патологии не только среди прапраматерей ( $p=0,001$ ), у которых наблюдалось воздействие радиационного фактора, но у их дочерей ( $p=0,0001$ ) и внучек ( $p=0,001$ ), что показывает ухудшение соматического здоровья в поколениях, связанного со здоровьем поколений родителей и

прародителей (рисунок 4.18).

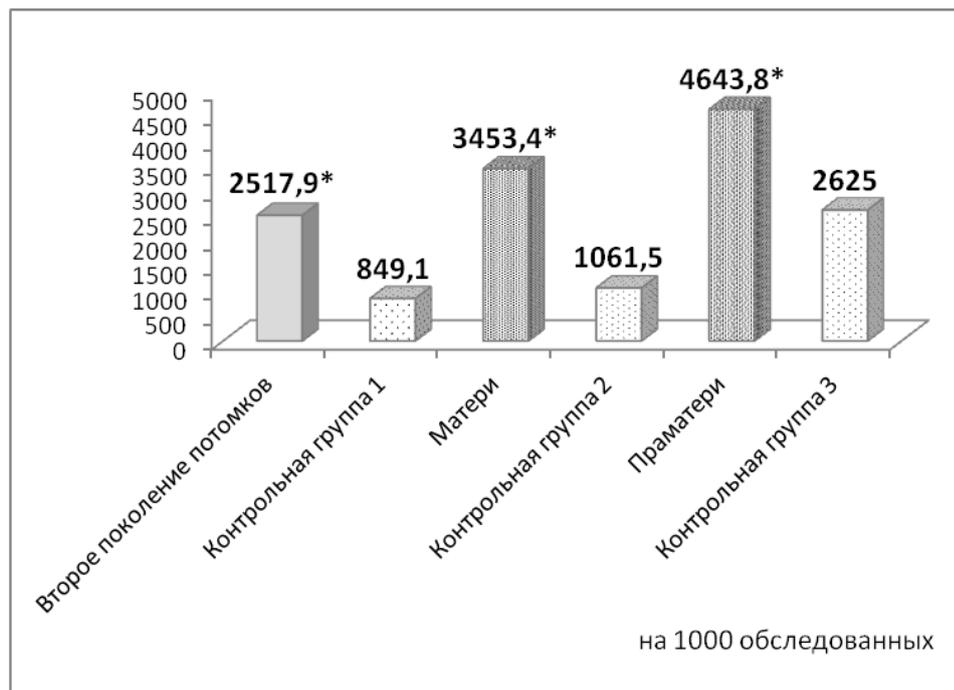


Рисунок 4.18 – Сравнительный анализ распространенности экстрагенитальной патологии трех поколений женщин

Примечание:

\* – статистическая значимость различия показателей между праматерями и контрольной группой 3 ( $p < 0,05$ ).

При этом установлено, что структура заболеваний в каждом срезе поколений несколько различается. Если у праматерей первое место среди экстрагенитальных заболеваний занимали болезни системы кровообращения ( $p < 0,05$ ), второе – болезни глаз, третье – болезни костно-мышечной системы, то у женщин первого поколения потомков классы заболеваний распределились следующим образом: болезни нервной системы, пищеварительной и дыхания ( $p < 0,05$ ; таблица 4.19).

Во втором поколении потомков прослеживается нарастание заболеваний не только нервной системы, как и у матерей – в основном за счет вегето-сосудистой дистонии, но и эндокринной системы (преимущественно за счет патологии щитовидной железы), заболеваний крови, органов мочевыделительной системы, представленных в основном хроническими воспалительными процессами и

врожденными аномалиями развития ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.19 – Частота экстрагенитальной патологии у трех поколений женщин (расчет на 100 обследованных)

Нозология	Второе поколение потомков (n=112) $P \pm S_{\bar{P}}$	K1 - группа (n=53) $P \pm S_{\bar{P}}$	Матери (n=360) $P \pm S_{\bar{P}}$	K2 - группа (n=112) $P \pm S_{\bar{P}}$	Праматери (n=231) $P \pm S_{\bar{P}}$	K3 - группа (n=90) $P \pm S_{\bar{P}}$
Болезни системы кровообращения (класс IX)	24,1±7,0*	5,7±0,9	32,4±5,8*	5,6±0,4	82,4±4,9*	55,2±9,9
Болезни нервной системы (класс VI)	45,5±9,2*	24,6±1,6	66,4±5,9*	15,9±6,4	39,5±6,3*	15,6±0,7
Болезни органов пищеварения (класс XI)	18,8±0,7	9,4±1,1	47,4±6,2*	23,8±7,4	54,9±6,4*	36,5±9,6
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс IV)	54,5±9,2*	15,1 ±1,3	19,4±4,9*	5,6±0,4	21,5±5,3*	10,4±6,1
Болезни глаз и его придаточного аппарата (класс V11, N00 – N59)	11,6±0,6*	7,5±1,0	32,8±5,9*	21,4±7,2	69,1±5,9*	33,3±9,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс X111, M00-M99)	7,1±0,5	0	29,6±6,0*	3,2±0,3	62,7±6,2*	36,5±9,6
Болезни органов мочевыделительной системы (класс XIV, N00-N39)	40,2±9,1*	1,3±0,1	17,4±4,7	2,4±0,2	18,0±4,9	12,5±6,6

Следовательно, сопоставляя данные состояния репродуктивного и соматического здоровья трех поколений женщин, можно выделить следующие особенности.

Репродуктивные нарушения у праматерей проявлялись нарушением менструального цикла, гормонально-зависимыми заболеваниями, климактерическим синдромом, у потомков – присоединяются и нарастают

воспалительные заболевания женских половых органов: у потомков в первом поколении – 38,9% ( $p=0,036$ ), во втором поколении – уже 64,3% ( $p=0,0001$ ). При этом у женщин второго поколения потомков установлены и гормональные нарушения, что подтверждает более поздний возраст менархе, нарушения менструального цикла, гормонально-зависимые заболевания, связанные, в том числе, и с дисфункцией иммунной системы.

У матерей и пра матерей нарушения менструального цикла носили функциональный характер в виде более легких форм, таких как дисменорея и предменструальный синдром, у женщин во втором поколении – в более выраженной форме гипоталамо-гипофизарной дисфункции – гипоменструальный синдром (олигоменорея, аменорея), что является одной из возможных причин снижения фертильности.

Проведенная оценка исходов беременностей показала, что количество родов у пра матерей было меньшим, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ), но большей чем в контрольной группе была частота самопроизвольных выкидышей ( $p=0,040$ ). У их дочерей количество родов и самопроизвольных выкидышей не различалось с контрольной группой. У внучек, также как и у бабушек выявлено снижение числа родов и рост числа самопроизвольных выкидышей ( $p=0,031$ ), неблагоприятных исходов беременности ( $p=0,0001$ ), перинатальных потерь ( $p=0,006$ ) по сравнению с женщинами контрольной группы.

Таким образом, вследствие снижения соматического и репродуктивного здоровья в поколениях родителей и прародителей, как отражение отдаленных пострадиационных эффектов, отмечается снижение репродуктивного потенциала у потомков во втором поколении. С целью подтверждения взаимосвязи нарушения репродуктивного здоровья у потомков во втором поколении с состоянием здоровья поколений родителей и прародителей проведена обработка полученных данных с помощью системы математического моделирования.

## ГЛАВА 5

# МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА СТЕПЕНИ РИСКА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПОТОМКОВ, С ЦЕЛЬЮ ОБОСНОВАНИЯ КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Основной целью математического моделирования в проведенном исследовании стало:

1. Выявление связи между состоянием здоровья родителей и пра родителей и состоянием здоровья 2 поколения потомков путем выделения основных, наиболее сильных признаков дифференциации (различия), характерных для репродуктивного здоровья поколений пра матерей их дочерей и внуков, при сопоставлении с контрольными группами женщин.

2. Установление динамики состояния здоровья трех поколений женщин, путем расчета индекса репродуктивного здоровья пра матерей, первого и второго поколения потомков.

3. Определение значимости повреждающих факторов во втором поколении потомков и риски в зависимости от линии наследования.

4. Прогнозирование степени риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков.

### 5.1 Повреждающие факторы репродуктивного здоровья трех поколений женщин

Для решения поставленных задач в качестве стартовой информации для построения математической модели использованы данные 97 женщин, обследованных на проспективном этапе исследования, из которых 67 составляли основную группу, 30 – группу контроля.

На первом этапе моделирования был произведен отбор статистически

значимых факторов из первоначального набора 76 возможных, оказывающих повреждающее воздействие на репродуктивную систему обследованных женщин, и эти факторы ранжированы по силе изучаемого воздействия.

Влияние определенного фактора на состояние здоровья обследованных женщин показывает дифференцирующая сила, характеризующая степень различия средних значений какого-либо фактора в основной группе и группе контроля: чем выше эта степень, тем большее влияние имеет этот фактор на состояние здоровья. Для выделения значимых факторов применялся метод дисперсионного анализа, в качестве меры значимости их влияния использовалась величина статистики Фишера–Снедекора  $F$  [193].

Первоначальное ранжирование (отбор) факторов по величине их потенциальной дифференцирующей силы был произведен отдельно по поколениям. Набор, таким образом, определенных ранжированных факторов позволил выделить основные характеристики состояния здоровья трех поколений женщин.

При сопоставлении дифференцирующих сил факторов по поколениям обращает внимание более слабое различие у женщин 2 поколения потомков по сравнению с их матерями. Вероятнее всего, это обусловлено общим ухудшением состояния здоровья современного поколения женщин, даже в контрольной группе, за счет этого имеются более низкие показатели дифференцировки, но, тем не менее, статистические различия приведенных факторов значимы и показывают наиболее выраженное ухудшение состояния здоровья у женщин основной группы.

Проведенный анализ состояния репродуктивного здоровья женщин трех поколений выявил следующее: для поколения праматерей в большей степени характерно: более ранний возраст наступления менопаузы ( $F=41,698$ ;  $p=0,0001$ ), что отражает воздействие радиации на фолликулярный аппарат яичников, далее – высокая частота нарушения менструального цикла и более поздний возраст наступления менархе ( $F=15,626$  и  $4,825$ ;  $p=0,001$ ), что подтверждает нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

В состоянии репродуктивного здоровья поколения матерей отмечается преобладание воспалительных заболеваний гениталий, гормонально-зависимых заболеваний женских половых органов (таблица 5.1).

Воспалительные процессы гениталий, представленные в основном эндометритами, показали высокую силу дифференциации у прапраматерей ( $F=7,988$ ,  $p=0,005$ ), матерей ( $F=57,491$ ,  $p=0,0001$ ), а также у потомков во 2-ом поколении ( $F=7,073$ ,  $p=0,005$ ; таблица 5.1).

Во втором поколении потомков среди основных факторов, влияющих на репродуктивное здоровье нарастает нарушение репродуктивной функции ( $F=19,182$ ,  $p=0,0001$ ), нарушение менструального цикла ( $F=13,370$ ,  $p=0,0001$ ), что подтверждает снижение фертильности в данном поколении (таблица 5.1).

Достаточно выраженная сила влияния такого фактора, как отягощенный репродуктивный анамнез, неблагоприятные исходы беременности у матерей подтвердили взаимосвязь репродуктивного здоровья матерей с состоянием здоровья потомков во втором поколении (таблица 5.1).

Установлено, что у женщин второго поколения потомков, на репродуктивную функцию оказывают влияние такие факторы, как более позднее менархе, изменение характера менструации, увеличение длительности цикла, что косвенно указывает не только на хронические воспалительные процессы, прежде всего – в эндометрии, но и отражает гормональную дисфункцию (таблица 5.1).

Пропущенные графы в таблицах данной главы обозначают, что средние значения фактора в группах практически совпадают, а значит, он не может оказывать влияния на состояние здоровья женщин согласно положениям дисперсионного анализа.

Нарушение цикличности работы определенных звеньев системы гипоталамус – гипофиз – яичники, клиническими проявлениями которой являются нарушение менструального цикла, бесплодие у женщин второго поколения потомков, более позднее менархе подтверждается гормональными исследованиями.

Таблица 5.1 – Факторы, характеризующие состояние репродуктивного здоровья трех поколений женщин

Факторы	Второе поколение потомков	Матери	Прама матери
	<i>F</i> (при $p < 0,05$ )	<i>F</i> (при $p < 0,05$ )	<i>F</i> (при $p < 0,05$ )
Нарушения менструального цикла	13,370	-	15,626
Бесплодие	19,182	--	-
Позднее менархе	7,264	-	4,825
Ранняя менопауза	-	-	41,698
Хронический эндометрит	7,073	57,491	7,988
Гормонально-зависимые заболевания женских половых органов	-	13,554	17,401
Длительность менструации	5,492	-	-
Отягощенный репродуктивный анамнез у матерей	5,042	-	-

Показано влияние на репродуктивную функцию таких факторов, как более высокая концентрация фолликулостимулирующего гормона и показателя соотношения лютеинизирующего гормона к фолликулостимулирующему гормону (ЛГ/ФСГ) у женщин второго поколения потомков. Медиана соотношения ЛГ/ФСГ в основной группе составила 1,0, в контрольной группе – 1,2 ( $p=0,042$ ), при норме 1,5-2,0. Изменение соотношения ЛГ/ФСГ тесно взаимосвязано с относительным повышением ФСГ и относительным снижением уровня ЛГ у женщин во втором поколении ( $p=0,0001$ ), что подтверждает нарушение цикличности функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, показывает

недостаточность функции яичников, возможно, обусловленную воспалительными, аутоиммунными процессами.

Очень тесно с функционированием гипоталамо-гипофизарной системы связана функция щитовидной железы. Учитывая, степень влияния повышенного уровня ТТГ ( $F=6,319$ ), при норме 0,4-4,0 мМЕ/л, на репродуктивное здоровье женщин второго поколения потомков, подтверждается снижение у них функциональной активности щитовидной железы (таблица 5.2).

Выявлено влияние на репродуктивное здоровье таких факторов, как повышенный иммунорегуляторный индекс, при референсных значениях 1,0-2,0, снижение соотношения Т-киллеров/супрессоров (норма 19,0-37,0 %), повышенное содержание интерлейкина 6 в крови, при норме 0-11 пг/мл (таблица 5.2). Данные факторы подтверждают нарушение функциональной активности клеточного звена иммунитета, угнетение противоинфекционной защиты организма, нарушение цитокинового баланса, что отражается на снижении репродуктивного потенциала женщин основной группы.

Согласно данным математического анализа, установлена высокая сила влияния гомозиготной формы полиморфизма РАІ-I на состояние репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, что подтверждает участие выявленных нарушений гемостаза в нарушении репродуктивной функции (таблица 5.2).

Как показано в таблице 5.3 для женщин второго поколения потомков наиболее значимыми факторами, влияющими на состояние здоровья, явились: наличие онкологической патологии у родителей и прародителей, отражающей одно из проявлений радиационного воздействия на прародителей – рост онкологической заболеваемости ( $F=10,542$ ;  $p=0,0001$ ) и, показывающая взаимосвязь воздействия радиационного фактора на прародителей с состоянием здоровья внушек.

Таблица 5.2 – Лабораторные показатели, характерные для женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Показатели	Степень дифференцирующей силы по отношению к контрольной группе	
	$F$ (при $p < 0,05$ )	
Показатели гормонального фона		
Фолликулостимулирующий гормон (выше нормы)	31,781	
Отношение ЛГ/ФСГ (ниже нормы)	28,366	
ТТГ (выше нормы)	6,319	
Показатели иммунной системы		
Иммунорегуляторный индекс (выше нормы)	13,661	
Интерлейкин 6 (выше нормы)	12,380	
Т-киллеры/супрессоры (ниже нормы)	9,218	
Показатели системы гемостаза		
Полиморфизм РАI-I (гомозигота)	8,777	

Среди соматической патологии, влияющей на состояние здоровья потомков и отражающей отдаленные последствия радиационного воздействия, на первый план выходят заболевания крови, представленные преимущественно железодефицитной анемией ( $F=10,884$ ,  $p=0,0001$ ), далее – заболевания нервной системы, преимущественно вегетососудистая дистония ( $F=10,884$ ,  $p=0,0001$ ) и заболевания желудочно-кишечного тракта ( $F=5,042$ ,  $p=0,003$ ).

В таблице 5.3 приведены наиболее значимые заболевания, характеризующие состояние соматического здоровья женщин второго поколения

потомков, поколений матерей и праплатерей.

Таблица 5.3 – Факторы, характеризующие состояние соматического здоровья трех поколений женщин

Факторы	Второе поколение потомков	Матери	Праплатери
	<i>F</i> (при $p < 0,05$ )	<i>F</i> (при $p < 0,05$ )	<i>F</i> (при $p < 0,05$ )
Онкологические заболевания у и праплатерей родителей	10,542	Нет данных	Нет данных
Заболевания кожи	-	68,886	14,544
Болезни нервной системы	10,884	68,537	12,015
Болезни уха и сосцевидного отростка	-	22,288	6,372
Болезни системы кровообращения	-	55,905	-
Болезни органов пищеварения	5,042	13,565	-
Болезни органов мочевыделительной системы	-	13,504	-
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	-	13,084	-
Болезни органов дыхания	-	7,841	-
Болезни крови и кроветворных органов	10,884	-	-

Из таблицы 5.3 видно, что часть показателей у трех поколений женщин ранжирована одготипно (заболевания нервной системы), в первом поколении

прослеживается нарастание соматической патологии, что свидетельствует о низком состоянии здоровья поколения матерей.

Соматические заболевания, патология органов репродуктивной системы, изменения в системе иммунитета и гемостаза не могут не отразиться на детородной функции женщин. Четко прослеживается в поколениях рост влияния факторов, отражающих и нарушения в основной составляющей репродуктивного здоровья женщин – детородной функции.

Для внучек прапраматерей, подвергшихся радиационному воздействию характерны: осложненное течение беременности ( $F=6,708$ ,  $p=0,0001$ ), неблагоприятные исходы беременности ( $F=4,104$ ,  $p=0,0001$ ), преждевременные роды ( $F=3,428$ ,  $p=0,001$ ), самопроизвольное прерывание беременности ( $F=3,530$ ,  $p=0,003$ ), меньшее количество родов ( $F=9,327$ ,  $p=0,003$ ).

После выявления значимых в строящейся модели факторов проведен второй этап моделирования. На этом этапе методами дискриминантного анализа были построены три прогностические функции по тем трем наборам факторов, которые были определены для каждой из моделей на первом этапе. Каждая такая функция имеет линейный вид

$$\delta_j(X_{(j)}) = \sum_{i=1}^{n(j)} L_{i,j} x_i + L_{0,j}, \quad j = 1, 2, 3,$$

где  $X_{(j)} = (x_1, \dots, x_{n(j)})$  – набор значимых факторов конкретной женщины в  $j$ -й модели,  $n(j)$  – количество таких факторов (в нашем случае  $n(1) = 8$  (число значимых факторов в первой модели),  $n(2) = 14$  (число значимых факторов во второй модели),  $n(3) = 25$  (число значимых факторов в третьей модели),  $L_{i,j}$  – коэффициенты прогностической функции,  $L_{0,j}$  – константа.

Прогностическая функция при подстановке в нее значений факторов конкретной пациентки принимает положительное значение, если эта пациентка относится к основной группе и отрицательное, если к группе контроля. При этом большие по модулю значения этой функции позволяют отнести изучаемую пациентку в соответствующую группу – именно это обстоятельство позволит на третьем, завершающем этапе моделирования оценить вклад каждого из факторов

в баллах.

Дальнейшей целью этого этапа явилось установление динамики состояния здоровья трех поколений женщин путем расчета индекса репродуктивного здоровья у праплатерей, их дочерей и внучек, который определялся по разности средних прогностических функций в основной группе и группе контроля в каждом из поколений.

Средние значения прогностической функции для праплатерей основной и контрольной группы оказались равными 0,922 и -0,516, следовательно, индекс репродуктивного здоровья составил 1,428. Для матерей и контрольной группы значения прогностической функции: 0,562 и -1,119, при этом индекс репродуктивного здоровья этого поколения – 1,681.

Во втором поколении потомков и контрольной группы: 0,738 и -1,560, при этом данный показатель во втором поколении потомков составил 2,298. Средние значения прогностических функций и величины индексов репродуктивного здоровья изображены в сравнении на рисунке 5.1.

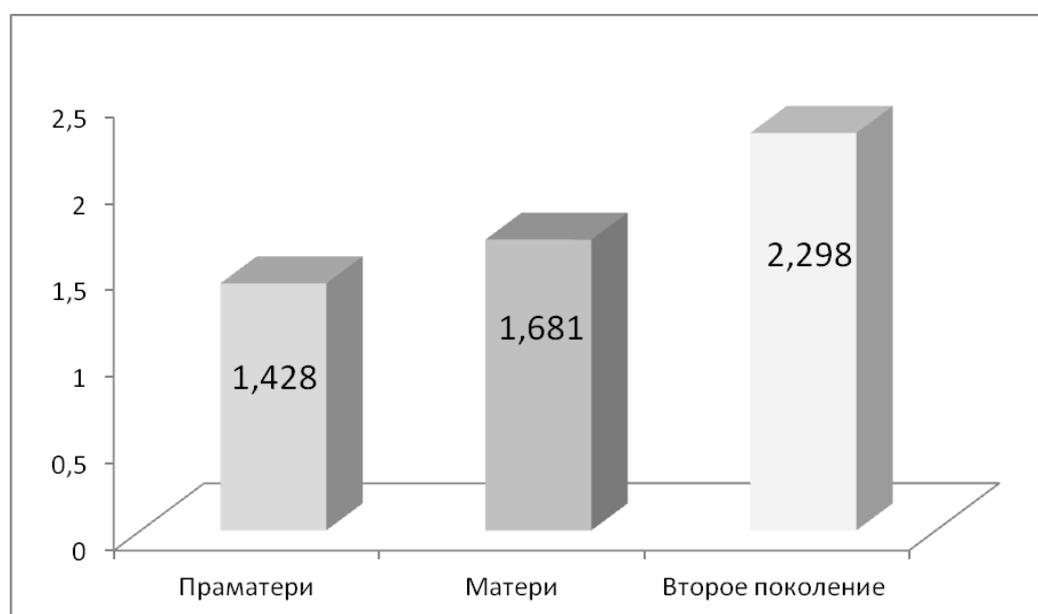


Рисунок 5.1 – Различия средних значений прогностических функций в каждом поколении женщин (индекс репродуктивного здоровья)

Вышеописанная модель репродуктивного здоровья поколений

прародительниц, матерей и их дочерей позволяет по индексу репродуктивного здоровья сделать вывод об ухудшении здоровья в поколениях (1,428; 1,681; 2,298) и предположить тенденцию к еще большему ухудшению здоровья в третьем поколении потомков [66].

Изучение индекса репродуктивного здоровья у обследованных подтвердило полученные результаты – нарастание негативной тенденции ухудшения состояния здоровья в поколениях: рост соматической патологии, преимущественно заболеваний крови, нервной системы, рост гинекологической патологии, связанной, прежде всего, со снижением фертильности, снижение детородной функции, рост неблагоприятных исходов беременности. Именно поэтому требуется проведение адресных реабилитационных мероприятий по коррекции выявленных нарушений репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков и в последующих поколениях.

Для определения прогноза репродуктивного потенциала также необходимо было установить, имеется ли зависимость от линии облучения (наследования) – женской, мужской – или оба прародителя подверглись воздействию неблагоприятного фактора окружающей среды (радиации).

В процессе нашего исследования проводилось изучение взаимосвязи факторов здоровья прародителей с факторами, характеризующими состояние здоровья потомков. Для этого сначала были выделены 3 подгруппы среди 2 поколения потомков лиц по следующему критерию: воздействие радиации только по мужской линии; только по женской линии и оба прародителя, затем 2 подгруппы (наличие или отсутствие воздействия радиации по женской линии) и, наконец, две другие подгруппы (наличие или отсутствие воздействия радиации по мужской линии).

Установлено, что воздействие на обоих прародителей, дает эффект, практически неотличимый от эффекта по женской линии, поэтому выделить его отдельно не представляется возможным.

При наследовании по женской линии у потомков во втором поколении, увеличивается частота осложненного течения беременности, которая

рассматривается как прогностический критерий снижения репродуктивного здоровья в третьем поколении (таблица 5.4).

Как показано в таблице 5.4, прослеживается взаимосвязь между состоянием репродуктивного здоровья прародительниц и снижением фертильности у потомков во втором поколении, что проявлялось в бесплодии, нарушении менструальной функции и свидетельствовало о снижении репродуктивного потенциала при наследовании по женской линии.

Связь здоровья прародительниц и нарушения репродуктивной функции потомков во втором поколении подтверждена выявлением наследственной формы полиморфизма PAI-1, вероятнее всего, обуславливающей репродуктивные потери, невынашивание беременности, осложненное течение беременности (таблица 5.4).

Как видно из представленной таблицы 5.4, негативный эффект наследования по мужской линии менее выражен и связан с изменением меньшего числа показателей, в частности – только уменьшение веса потомков.

Таблица 5.4 – Наследование патологии у женщин второго поколения потомков по женской и мужской линии

Факторы	Степень дифференцирующей силы по женской линии $F$ (при $p < 0,05$ )	Степень дифференцирующей силы по мужской линии $F$ (при $p < 0,05$ )
Осложненное течение беременности	13,705	-
Вес	6,221	6,798
Бесплодие	7,155	-
Преждевременные роды	5,350	-
Гомозигота PAI -1	4,968	-
Нарушения менструального цикла	4,761	-

Следовательно, состояние здоровья прародительниц и обоих прародителей

сыграло ключевую роль в нарушении состояния репродуктивного здоровья женщин 2 поколения потомков. Вероятнее всего, это связано с тем, что в отличие от мужского организма, где сперматогенез идет в течение всей жизни и занимает 72 часа, а весь процесс, включая мейоз, длится 2 месяца, то в женском организме оогенез растянут по времени на 15-45 лет, точнее – от 3-го месяца внутриутробной жизни до момента овуляции яйцеклетки, готовой к оплодотворению [17].

Известно, что в процессе своего развития яйцеклетка связывает три женских поколения: бабушки, с внутриутробно развивающейся там девочкой, в организме которой проходят начальные процессы мейоза, матери, у которой овулирует яйцеклетка, и тот новый женский организм, возникающий после оплодотворения такой яйцеклетки [17].

Более того, в отличие от мужских половых клеток, в женском организме селекция генетически неполноценных гамет в основном происходит только после оплодотворения [17].

Вероятнее всего, нарушения в иммунной системе, приводят к формированию неполноценного эмбриона, плаценты и влечет за собой осложненное течение беременности, реализовавшееся у потомков во 2-ом поколении.

Именно поэтому столь выражены нарушения в репродуктивной сфере, крайне чувствительной к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе и радиационного, особенно касающиеся нарушения фертильности и детородной функции у женского поколения потомков.

Следует отметить, что, вероятнее всего, возможно еще большее ухудшение репродуктивного здоровья в следующих поколениях, на что указывает осложненное течение беременности во втором поколении и рождение потомков в третьем поколении со значительно большей частотой перинатальной патологии.

Дополнительным признаком такого ухудшения, на наш взгляд, следует признать увеличение от поколения к поколению количества переменных, обладающих статистически значимой дифференцирующей силой, и силы каждой

из этих переменных, выраженной через величину статистики Фишера-Снедекора  $F$ . Так, если у поколений прапрадедушек на состояние репродуктивного здоровья оказывали влияние 8 факторов, у их дочерей - 16, то в поколении внуков таких факторов – 25.

Следовательно, математическое моделирование подтвердило связь между состоянием здоровья поколения прапрадедушек и ухудшением репродуктивного здоровья их потомков в 1-ом и 2-ом поколении. Показано, нарастание в поколениях, с максимальной реализацией у женщин второго поколения потомков, нарушения репродуктивной функции, осложненного течения беременности, роста неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

## **5.2 Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков**

Установление предикторов снижения репродуктивного здоровья, наличие которых позволило определить степень риска для обоснования места и объема реабилитационных мероприятий, явилось окончательным этапом исследования.

Первоначально, проведена оценка степени влияния каждого из входящих в число выявленных значимых факторов на риск нарушения репродуктивного здоровья. Среди значимых факторов, воздействующих на репродуктивное здоровье женщин второго поколения потомков, экспертным путем определены предикторы, которые легли в основу прогностической шкалы риска. К этим предикторам на основании проведенного исследования относятся следующие факторы риска: линия наследования, отягощенный репродуктивный анамнез у матерей, менархе (14 лет и старше), хронический эндометрит, нарушения менструального цикла, осложненное течение предыдущих беременностей, самопроизвольное прерывание беременности в 1 триместре и преждевременные роды в анамнезе. Кроме этого, в число предикторов включены следующие лабораторные показатели: тиреотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон, отношение ЛГ/ФСГ, иммунорегуляторный индекс, интерлейкин 6,

гомозигота РАІ.

Хотя, все перечисленные предикторы важны при оценке репродуктивного здоровья, но степень их важности различна. Для учета совместного влияния всех предикторов на риск нарушения репродуктивного здоровья была поставлена задача на основании собранных данных оценить влияние каждого из предикторов специальным баллом.

Применение математического моделирования позволило разработать «Прогностическую шкалу риска нарушения репродуктивного здоровья» женщин второго поколения потомков на основании расчета предлагаемых баллов, основанных на значениях коэффициентов прогностической функции L.

Данные коэффициенты бывают как положительными, так и отрицательными. Чем больше абсолютная величина соответствующего коэффициента, тем в большей степени фактор влияет на величину изучаемого риска, тем больше, в свою очередь, должна быть оценка степени влияния фактора в баллах. При оценке вклада предикторов в исследуемый риск, максимальный суммарный балл всех факторов, которые могут быть отмечены у пациентки, составляет 100. Достижение такого значения соответствует самому большому риску, его крайней степени. Минимальный суммарный балл составляет 0, и это значение означает практически полное отсутствие риска.

Опишем процедуру определения баллов на матрице женщин основной группы, состояние здоровья которых изучалось на проспективном этапе исследования. При помощи статистического процессора IBM SPSS 21 по выбранным предикторам была построена прогностическая функция, осуществляющая оптимальную дискриминацию основной группы (ей соответствуют положительные значения построенной функции) и группы контроля (отрицательные значения). Ее коэффициенты обозначим буквами L с индексами, при этом сама функция будет иметь вид

$$\delta_3(X) = \sum_i L_{i,3} x_i + C,$$

где сумма берется по всем предикторам, участвующим в модели,  $x_i$  – значение  $i$ -го предиктора, а конкретные числовые значения коэффициентов приводятся в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Коэффициенты прогностической функции для расчета степени риска нарушения репродуктивной функции женщин второго поколения потомков

Предикторы	L
<b>Анамнестические данные</b>	
Линия наследования (праматерь, праотец, оба прародителя)	0,169
Отягощенный репродуктивный анамнез у матерей	0,749
Менархе (14 лет и старше)	0,083
Хронический эндометрит	0,777
Нарушения менструального цикла	0,658
Самопроизвольное прерывание беременности в 1 триместре в анамнезе	0,316
Отсутствие осложненного течения предыдущих беременностей	-0,070
Отсутствие преждевременных родов в анамнезе	-0,037
<b>Лабораторные данные (отклонения от нормы)</b>	
Иммунорегуляторный индекс	3,374
T-киллеры/ супрессоры (%)	1,184
Интерлейкин 6	0,619
Отношение ЛГ/ФСГ	0,760
Фолликулостимулирующий гормон в крови соответствует норме	-0,510
Тиреотропный гормон	0,557
Гомозигота РА1	0,490
константа C	-4,128

Максимальное значение этой функции достигается для случая, когда все факторы, соответствующие положительным ее коэффициентам, принимают наибольшее возможное значение, а все факторы, коэффициенты при которых отрицательны, наименьшее. Для исследуемого случая это значение равно 5,95. Если же, наоборот, всем «положительным» факторам придать их наименьшие значения, а всем «отрицательным» – наибольшее, то мы получим ее наименьшее

(отрицательное) значение. В нашем случае это (-4,58).

Таким образом, величина

$$\text{риск} = 100 \times \frac{\delta_3(X) + 4,58}{5,95 + 4,58} = 94,97\delta_3(X) + 43,49$$

будет для любой из пациенток с произвольным набором предикторов  $X$  принимать значения от 0 до 100, и мы имеем возможность оценить вклад фактора  $x_i$  базовым баллом

$$\bar{b}_i = \frac{100L_{i,3}}{10,53} = 94,97L_{i,3}.$$

Результаты вычислений приведены в следующей таблице 5.5. В таблице столбец L содержит коэффициенты прогностической функции.

Для окончательных расчетов необходимо учесть, что прогностическая функция  $\delta_3(X_{(3)})$ , кроме линейной комбинации факторов содержит также константу, поэтому окончательный вид формулы риска для конкретной пациентки будет иметь вид

$$\text{риск} = \sum_i \bar{b}_i + n,$$

где поправка  $n$  связана с константой  $C$ , входящей в прогностическую функцию формулой

$$n = 94,97C + 43,49,$$

и, в нашем случае, равна 4,26, а  $\bar{b}_i$  – реальный балл  $i$ -го фактора для пациентки, расчет которого описан далее.

Для определения степени риска нарушения репродуктивного здоровья и оценки ее в баллах для конкретной пациентки необходимо сравнить значения ее факторов с их границами. В случае, когда это значение совпадает с верхней границей этого фактора, учитываем его балл (с учетом знака) в полной мере. Иначе вычисляем реальный балл по формуле

$$\bar{b}_i = \bar{b}_i \times \frac{x_i - n_{\underline{G}_i}}{v_{\underline{G}_i} - n_{\underline{G}_i}},$$

Здесь  $x_i$  – числовое значение соответствующего фактора,  $n_{\underline{G}_i}$  – его нижняя

возможная граница,  $вz_i$  – соответственно, верхняя. После этого все полученные значения баллов складываются (с учетом знаков), а к результату следует добавить число 4,26. Получится оценка риска в баллах.

К основным предикторам отнесена линия наследования, так как установлено, что максимальный риск нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков наблюдается, если прамагерь (4,8б.) и оба прагродителя (3,2 б.), находилась в зоне радиационного воздействия, меньший риск, если праотец (1,6 б.; таблица 5.6).

Данный факт еще раз подтверждает, что максимальное повреждающее воздействие на репродуктивную систему женщин второго поколения проявляется по женской линии.

В приведенной ниже таблице 5.6 показана балльная оценка предикторов нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, рассчитанная на основании данных математического моделирования. Причем среди данных предикторов – два с отрицательным значением баллов, так как прогностическая функция отрицательная, поэтому для расчета риска в программной версии прогностической шкалы взято обратное утверждение (отсутствие осложненного течения предыдущих беременностей, отсутствие преждевременных родов в анамнезе), чтобы нивелировать отрицательную функцию. Таким же предиктором с отрицательным значением функции является показатель - фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

Остальные лабораторные предикторы имеют положительную прогностическую функцию, а следовательно и баллы. Наиболее весомыми предикторами для определения риска являются показатели, характеризующие состояние иммунной системы, такие как иммунорегуляторный индекс (32,1 б.) и Т-киллеры/супрессоры (11,3 б.), а также интерлейкин 6 (5,9 б.), еще раз доказавшие влияние иммунной дисфункции на состояние репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

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

Далее следуют предикторы, подтверждающие дисфункцию в гипоталамо–гипофизарной и тиреоидной системах: отношение ЛГ/ФСГ, ФСГ, ТТГ (таблица 5.6). Среди показателей нарушений в системе гемостаза у женщин второго поколения потомков, наиболее «весомым» оказался такой предиктор, как гомозиготная форма полиморфизма РАІ-I (4,7 б.).

На основании данных, полученных в результате математического моделирования, для расчета степени риска нарушения репродуктивного здоровья

у женщин второго поколения потомков была создана программа для ЭВМ с помощью Visual Studio Express 2015 под платформу Microsoft. Net 2.0 на языке C# (Приложение 3). Программный продукт разработан кандидатом технических наук, ведущим программистом ООО «Интерра» Дударевым Романом Владимировичем (г. Барнаул).

С целью вычисления границы разделения на низкий и высокий риск предварительно проводился тестовый расчет степени риска на данных женщин основной группы. На диаграмме рассеяния (рисунок 5.2), построенной на основании полученных баллов женщин второго поколения потомков, визуально можно определить границу разделения внутри данной группы на две подгруппы.

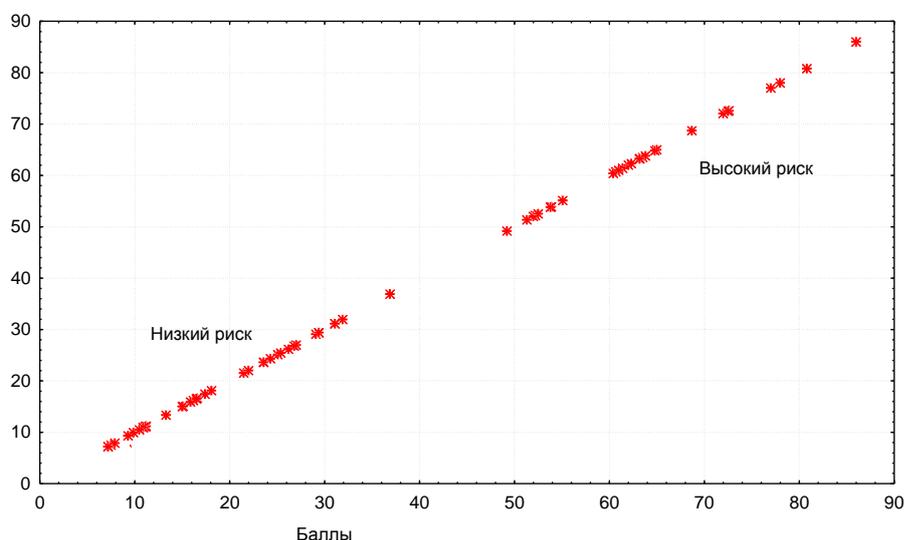


Рисунок 5.2 – Диаграмма рассеяния баллов женщин второго поколения потомков

За границу раздела взята медиана баллов равная 29, 4 [ $V_{0,25}$  16,2;  $V_{0,75}$  62,0]. Следовательно, установлен предел низкого риска от 0 до 29 баллов и высокого риска при сумме баллов 29 и выше.

В результате расчетов установлено, что группе высокого риска нарушения репродуктивного здоровья соответствовали более половины ( $53,7 \pm 1,5\%$ ) женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, группе низкого риска -  $46,3 \pm 1,5\%$ . В контрольной группе ни одна женщина не соответствовала высокой степени риска ( $p=0,0001$ )

нарушения репродуктивного здоровья, все отнесены к группе низкого риска (100%;  $p=0,0001$ ).

Следующим этапом была установлена чувствительность и специфичность разработанной программы расчета риска. Первоначально оценка точности прогностической шкалы проводилась на имеющихся данных женщин основной группы ( $n=67$ ). Диагностическая оценка прогностической шкалы показала ее чувствительность - 83,9%, при этом прогностическая ценность положительной оценки риска (ПЦП) составила 86,7%, т.е. нарушение репродуктивной функции прогнозируется практически в 87% случаев при оценке риска 29 баллов и более.

Прогностическая ценность отрицательного результата теста (ПЦО) - 84,8%, Специфичность прогностической шкалы – 90,3%, следовательно практически на 90,0 % можно спрогнозировать отсутствие нарушения репродуктивной функции при рассчитанном риске менее 29 баллов.

Далее выполнена внешняя валидизация шкалы на тестовой группе женщин второго поколения потомков ( $n=30$ ), не входящих в основную группу, что позволило снизить вероятность завышения точности, из – за применения выборки на которой эти данные получены.

Как показано в таблице 5.7, эффективность разработанной программы, проверенная на тестовой выборке, практически не отличается от полученной при первоначальной оценке. При этом индекс точности в тестовой группе составляет 86,7%, что показывает достаточно большую эффективность предложенного теста в оценке репродуктивного здоровья.

Таблица 5.7 – Оценка эффективности прогностической шкалы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

Показатели	Основная группа ( $n=67$ )	Тестовая группа ( $n=30$ )	p
Чувствительность ( $S_e$ ), %	83,9	83,3	$>0,05$
Специфичность ( $S_p$ ), %	90,3	91,7	$>0,05$
ПЦО,%	86,7	93,6	$>0,05$
ПЦП,%	84,8	78,6	$>0,05$

С целью визуальной оценки зависимости истинноположительных результатов оценки риска от ложноотрицательных построена ROS-кривая (Receive Operative Curve), показавшая, что график приближается к левому верхнему углу, что свидетельствует о достаточно высокой прогностической значимости шкалы риска (рисунок 5.3).

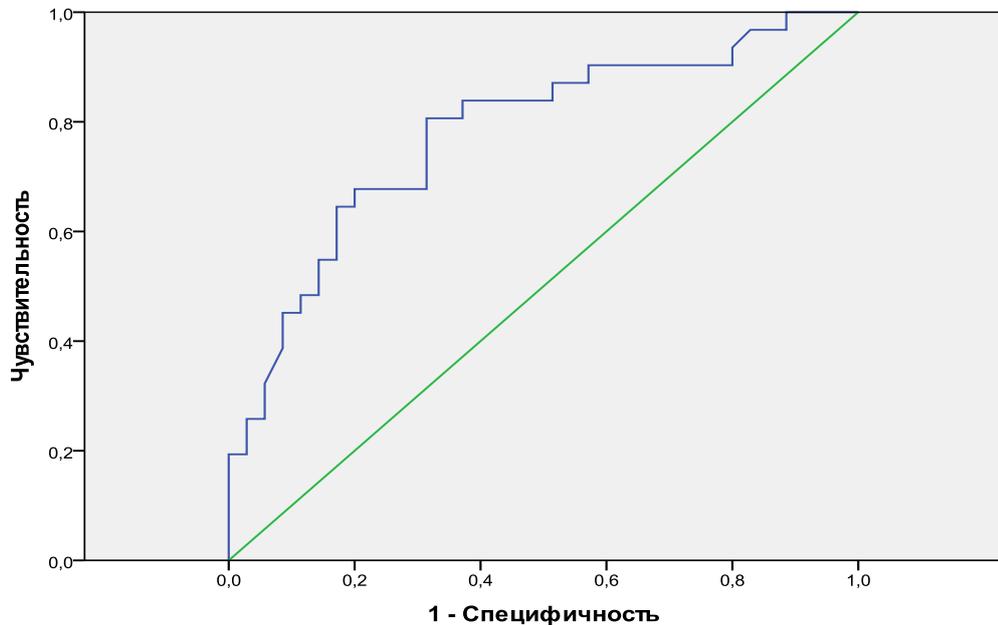


Рисунок 5.3 – ROS-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности оценки прогностической шкалы степени риска нарушения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков

Для экспертной оценки прогностической шкалы использован показатель площади под кривой AUC (Area Under Curve), который в нашем случае равен 0,84 (ДИ 95%: 0,74; 0,94), что говорит об очень хорошем качестве шкалы, согласно экспертной шкалы для значений AUC [152].

Следовательно, прогностическая ценность данной шкалы риска в отношении нарушения репродуктивной функции, достаточно высокая и позволяет практически в 86,7% случаев, на основании анализа приведенных предикторов, прогнозировать столь серьезные нарушения репродуктивного здоровья.

Приведем клинические случаи оценки риска женщин основной и контрольной групп.

## Клинический пример №1

Пациентка Т., 22 г., проживающая в с. Лаптев Лог Угловского района, у которой оба прародителя находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона 29.08.49 года.

Менархе с 14,5 лет. Гинекологические заболевания: отсутствуют. В анамнезе – осложненное течение предыдущей беременности.

Результаты обследования гормонального фона: ТТГ – 1,17 (норма 0,4-4,0 мМЕ/л), ФСГ- 8,74 мМЕ/л (норма), соотношение ЛГ/ФСГ – 1,6 (норма 1,5-2,0), Т-киллеры/супрессоры – 18,1 % (норма 19,0-37,0%, ИРИ- 2,16 (норма 1,0-2,0), интерлейкин 6 -19 пг/мл (норма 0-11 пг/мл), гомозигота РА1 не выявлена.

Степень риска нарушения репродуктивного здоровья пациентки Т. показана на скриншоте программы (рисунок 5.4).

Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья

Отметьте наличие фактора или отклонение показателя от нормы

**Наследственные факторы**

Линия наследования: Прамать и праотец

Отягощенный репродуктивный анамнез у матерей и праматерей

**Анамнестические данные**

Менархе (старше 14 лет)

Хронический эндометрит

Нарушение менструальной функции

Отсутствие осложненного течения предыдущих беременностей

Самопроизвольное прерывание беременности в 1 триместре в анамнезе

Отсутствие преждевременных родов в анамнезе

**Лабораторные данные**

Тиреотропный гормон

Норма фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)

Отношение ЛГ/ФСГ

Т-киллеры/супрессоры %

Иммунорегуляторный индекс

Интерлейкин 6

Гомозигота РА1

**52,3**  
Высокий риск

Рисунок 5.4 – Скриншот программы «Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья» для пациентки Т.

## Клинический пример №2

Пациентка С., 27 л., проживающая в с. Лаптев Лог Угловского района, у

которой прамасть находились в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона 29.08.49 года.

Менархе с 17 лет. Гинекологические заболевания: нарушение менструальной функции (олигоменорея). В анамнезе – два самопроизвольных выкидыша, осложненное течение предыдущих беременностей.

Результаты обследования гормонального фона: ТТГ – 1,57 (норма 0,4-4,0 мМЕ/л), ФСГ – 3,12 мМЕ/л (норма), соотношение ЛГ/ФСГ – 0,8, Т-киллеры/супрессоры – 14,9 % (норма 19,0-37,0%, ИРИ- 3,26 (при норме 1,0-2,0), интерлейкин 6 – 4,0 пг/мл (норма 0-11 пг/мл), гомозигота РА1 не выявлена.

Степень риска нарушения репродуктивного здоровья пациентки С. показана на скриншоте программы (рисунок 5.5).

Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья

Отметьте наличие фактора или отклонение показателя от нормы

**Наследственные факторы**

Линия наследования: Прамасть

Отягощенный репродуктивный анамнез у матерей и прамастерей

**Анамнестические данные**

Менархе (старше 14 лет)

Хронический эндометрит

Нарушение менструальной функции

Отсутствие осложненного течения предыдущих беременностей

Самопроизвольное прерывание беременности в 1 триместре в анамнезе

Отсутствие преждевременных родов в анамнезе

**Лабораторные данные**

Тиреотропный гормон

Норма фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)

Отношение ЛГ/ФСГ

Т-киллеры/супрессоры %

Иммунорегуляторный индекс

Интерлейкин 6

Гомозигота РА1

**64,5**  
Высокий риск

Рисунок 5.5 – Скриншот программы «Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья» для пациентки С.

Следовательно, путем расчета степени риска нарушения репродуктивного здоровья у пациенток Т. и С., из основной группы выявлена высокая степень риска (52,3 б.; 64,5 б) нарушения репродуктивного здоровья, так как суммарный риск выше 29 баллов, что требует проведения соответствующего объема

адресных мероприятий по восстановлению репродуктивного здоровья в высокопрофильных лечебно – профилактических учреждениях.

### Клинический пример №3

*Пациентка М., 27 л., проживающая в с. Лаптев Лог Угловского района, у которой прамасть находилась в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона 29.08.49 года.*

*Менархе с 13 лет. Гинекологические заболевания: нарушение менструальной функции (олигоменорея). В анамнезе – осложненное течение беременности.*

*Результаты обследования гормонального фона: ТТГ – 2,57 (норма 0,4-4,0 мМЕ/л), ФСГ - 4,18 мМЕ/л (норма), соотношение ЛГ/ФСГ – 1,5 (норма), Т киллеры/супрессоры – 21,7 % (норма 19,0-37,0%, ИРИ- 1,26 (при норме 1,0-2,0),интерлейкин 6 –8,0 пг/мл (норма 0-11 пг/мл), гомозигота РА1 не выявлена.*

*Степень риска нарушения репродуктивного здоровья пациентки М. показана на скриншоте программы (рисунок 5.6).*

Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья

Отметьте наличие фактора или отклонение показателя от нормы

**Наследственные факторы**

Линия наследования:

Отягощенный репродуктивный анамнез у матерей и прамастей

**Анамнестические данные**

Менархе (старше 14 лет)

Хронический эндометрит

Нарушение менструальной функции

Отсутствие осложненного течения предыдущих беременностей

Самопроизвольное прерывание беременности в 1 триместре в анамнезе

Отсутствие преждевременных родов в анамнезе

**Лабораторные данные**

Тиреотропный гормон

Норма фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)

Отношение ЛГ/ФСГ

Т-киллеры/супрессоры %

Иммунорегуляторный индекс

Интерлейкин 6

Гомозигота РА1

**10,1**  
Низкий риск

Рисунок 5.6 – Скриншот программы «Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья» для пациентки М.

### Клинический пример №4

Пациентка Г., 31 г., проживающая в с. Ребриха, Ребрихинского района, у которой родители, прауродители проживали на территории района.

Менархе с 13 лет. Гинекологический анамнез: хронический эндометрит. Акушерский анамнез: беременность протекала с осложнением (угроза).

Результаты обследования: ТТГ – 2,33 (норма 0,4-4,0 мМЕ/л), ФСГ – 1,36 мМЕ/л (норма), соотношение ЛГ/ФСГ – 2,4, Т киллеры/супрессоры – 24,2 % (норма 19,0-37,0%), ИРИ – 1,8 (при норме 1,0-2,0), интерлейкин 6 – 5,0 пг/мл (норма), гомозигота РА1 не выявлена.

Степень риска нарушения репродуктивного здоровья пациентки Г. показана на скриншоте программы (рисунок 5.7).

Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья

Отметьте наличие фактора или отклонение показателя от нормы

**Наследственные факторы**

Линия наследования: Прамасть и праотец

Отягощенный репродуктивный анамнез у матерей и прамастеров

**Анамнестические данные**

Менархе (старше 14 лет)

Хронический эндометрит

Нарушение менструальной функции

Отсутствие осложненного течения предыдущих беременностей

Самопроизвольное прерывание беременности в 1 триместре в анамнезе

Отсутствие преждевременных родов в анамнезе

**Лабораторные данные**

Тиреотропный гормон

Норма фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)

Отношение ЛГ/ФСГ

Т-киллеры/супрессоры %

Иммунорегуляторный индекс

**9,6**  
Низкий риск

Рисунок 5.7 – Скриншот программы «Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья» для пациентки Г. (клинический пример № 4)

Учитывая, что шкала разработана для женщин второго поколения потомков, то для расчета степени риска в контрольной группе, необходимо от полученной суммы баллов отнять линию наследования (прамасть и праотец - 3,213 б.), поэтому степень риска составила 6,387 балла, что свидетельствует о низком прогностическом риске нарушения репродуктивного здоровья женщины

контрольной группы.

Таким образом, одной из причин ухудшения состояния здоровья у потомков во втором поколении является низкое состояние здоровья праматерей, проживавших в зоне воздействия радиации.

Соматическая отягощенность и сниженный репродуктивный потенциал потомков во втором поколении являются причиной осложненного течения беременности и «внутриутробного программирования» ухудшения состояния здоровья потомков в третьем поколении.

С целью оптимизации состояния здоровья потомков в третьем поколении необходима программа оздоровления соматического и коррекция репродуктивного здоровья у потомков во втором поколении, в зависимости от степени риска, с обязательной прегравидарной подготовкой при планировании беременности.

### **5.3 Принципы реабилитации отдаленных последствий радиации у потомков во втором поколении**

Разработанная «Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья» на основании анамнестических, клинических, лабораторных данных дала возможность установить высокую и низкую степень риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков в зависимости от которой определен комплекс реабилитационных мероприятий.

Проблема реабилитации потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Проведение адресных реабилитационных мероприятий предусматривает своей целью снижение частоты осложнений беременности для улучшения перинатальных исходов, что предполагает оптимизацию состояния здоровья потомков третьего поколения и снижает вероятность реализации внутриутробного «программирования» ухудшения состояния здоровья следующего поколения потомков.

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

Для реабилитации женщин группы высокого риска использовали реабилитационные центры, санатории-профилактории для включения природных и преформированных лечебных факторов (межрайонный центр реабилитации – подразделение городской больницы № 2 г. Рубцовска и санаторий-профилакторий г. Барнаула «Барнаульский»).

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

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

2. Коррекцию иммунного статуса, повышение адаптационных возможностей организма.

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

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

В группе высокого риска нарушения репродуктивного здоровья на этапе планирования беременности проводились адресные мероприятия, направленные непосредственно на основные повреждающие факторы репродуктивного здоровья

женщин второго поколения потомков.

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

На первом этапе в комплекс реабилитационных мероприятий у женщин с хроническим эндометритом включали: использование этиотропных препаратов, способствующих элиминации инфекционного агента и снижению активности вирусной инвазии. При рецидивирующем течении, невозможности выделения этиологического фактора, проводили эмпирическую антибактериальную терапию, направленную на полную эрадикацию возбудителей: Левофлоксацин 500 мг 1 р/с в сочетании с Метронидазолом 500 мг 2 р/с в течение 14 дней

Антибактериальную терапию сочетали с иммуномодулирующей терапией, для этого применялся препарат Галавит (ректально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки, 5 дней, далее по 1 через каждые 72 часа, на курс 20 свечей), обладающий способностью корректировать клеточный иммунитет, повышать фагоцитарную активность нейтрофилов, снижать повышенный уровень провоспалительных цитокинов.

С учетом механизмов нарушения морфофункционального потенциала эндометрия на фоне хронического процесса, в комплексе восстановительной терапии применяли антигипоксанты (Хофитол по 1 таблетке 2 раза в день 30 дней), метаболическую терапию. С целью деструкции патологической соединительной ткани, использовались ферментные препараты (Вобэнзим по 3 таблетке 3 раза в день 3 недели).

В качестве критериев морфофункциональной состоятельности эндометрия и определения объема терапии использовали величину М-эхо и выраженность кровотока в сосудах матки и яичников.

При нормальной толщине эндометрия по данным УЗИ на 20-22 день менструального цикла (более 8 мм), адекватном кровотоке при проведении

доплерометрии в сосудах матки и яичников, в качестве реабилитации проводили терапию дидрогестероном (10 мг 2 раза в сутки) с 16-го по 25-й день менструального цикла.

При толщине эндометрия менее 6-8 мм и недостаточным кровотоком в эндометрии (индекс резистентности (ИР) маточной артерии на 5-7 день цикла более 0,88; ИР яичниковой артерии более 0,48) проводилась циклическая гормонотерапия: эстрадиол 2 мг с 1-го по 15-й день и дидрогестерон 20 мг с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Для усиления эффективности медикаментозной терапии применялась физиотерапия, с учетом фазы цикла (электрофорез меди, магнитотерапия). Применение физиотерапии, согласно ряда исследований, способствует улучшению кровотока в сосудах матки и яичников, повышению рецепции эндометрия, нормализации иммунного ответа в патологическом очаге [166, 174].

При несостоятельности эндомиометрия и сниженном кровотоке, с целью усиления эффекта гормональной терапии, дополнительно использовали низкодозированную системную озонотерапию, обладающую иммуномодулирующими, антиоксидантными, дезагрегантными свойствами. Методика включала внутривенное капельное введение озонированного физиологического раствора в дозе 500 мкг/л на одно введение (разовая доза 200 мкг), курс состоял из 6 внутривенных капельных инфузий 400 мл озонированного 0,9% - ного раствора хлорида натрия.

Соблюдалась определенная последовательность реабилитационных мероприятий. Сначала проводилась противовоспалительная (в том числе антибактериальная терапия), в комплексе с иммуномодулирующей терапией и физиолечением. В дальнейшем подключали антиоксидантную, метаболическую терапию. Циклическую гормональную терапию проводили в комплексе с озонотерпией. С целью усиления эффекта гормональной терапии, при нарушенном кровотоке матки и яичников использовали озонотерапию, обладающей иммуномодулирующими, антиоксидантными, дезагрегантными свойствами.

Сравнительный анализ течения и исходов беременности проведен у потомков

во втором поколении, реализовавших прегравидарную подготовку с применением лечебно – профилактического комплекса (30 женщин) и у женщин второго поколения потомков, в количестве 30 человек, беременность которых наступила без проведения комплекса реабилитационных мероприятий.

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

Неблагоприятные исходы беременности снизились (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, перинатальная смертность) в 1,5 раза (40,0% и 16,7%;  $p=0,049$ ), при этом частота преждевременных родов - в 1,7 раза (16,7% и 10,0%;  $p>0,05$ ). Новорожденные потомков во втором поколении в 2,0 раза реже нуждались в переводе на второй этап выхаживания в связи с уменьшением перинатальной патологии, лучшими адаптационными способностями ( $p<0,05$ ).

Таким образом, прегравидарная подготовка, с коррекцией имеющихся нарушений соматического и репродуктивного здоровья, позволяет снизить частоту осложненного течения беременности, улучшить перинатальные исходы, и тем самым оптимизирует состояние здоровья потомков в третьем поколении.

## **ГЛАВА 6**

### **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Актуальность проблемы отдаленных последствий радиационного воздействия на репродуктивное здоровье потомков, учитывая происходящие в мире ядерные катастрофы, повышение радиационного фона, работу предприятий, связанных с ядерными материалами, не вызывает сомнений.

В исследованиях, проведенных через много лет после воздействия неблагоприятного экологического фактора, достаточно сложно выделить воздействие отдельного фактора (радиационного), и лишь подбор сопоставимых контрольных групп позволяет установить степень его влияния. Имеющиеся на сегодняшний день данные, отражают состояние здоровья непосредственно лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия и их потомков в первом поколении [48,107,141]. Во втором поколении потомков изучено состояние соматического здоровья, но только в детском и пубертатном возрасте [87, 143].

Поэтому целью исследования явилась оценка отдаленных последствий влияния радиации на репродуктивное здоровье женщин второго поколения потомков в фертильном возрасте через поколения прародителей, находившихся в зоне воздействия радиации.

Для достижения поставленной цели исследовательская часть работы была разделена на несколько этапов. На первом - проводилось изучение состояния здоровья с оценкой иммунной и гемостазиологических систем женщин второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия.

Для установления взаимосвязи состояния здоровья потомков с их родителями и прародителями проведен второй (ретроспективный этап), который включал изучение основных характеристик здоровья поколений матерей и прапраматерей, сопоставляя с данными контрольных групп женщин.

В работе были определены повреждающие факторы репродуктивного здоровья каждого из поколений женщин и значимость влияния каждого из них на репродукцию, определена динамика репродуктивного здоровья в трех поколениях, зависимость повреждающего воздействия радиации от линии наследования потомков.

Проведенное исследование позволило сделать вывод о необходимости

установления предикторов снижения репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков, на основании которых разработать прогностическую шкалу риска нарушения репродуктивного здоровья и в зависимости от степени риска (высокой или низкой) обоснованно определить комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на улучшение состояния потомков.

В настоящее время существуют программы диспансеризации и реабилитации населения и их потомков, переживших атомную бомбардировку в Японии [222], «детей и внуков Чернобыля» [96], облученных и первого поколения потомков, лиц находившихся в зоне радиационного воздействия Семипалатинского полигона [48], но до настоящего времени вопрос о реабилитации репродуктивного здоровья второго поколения потомков в фертильном возрасте на этапе прегравидарной подготовки отсутствовал.

В ходе проведенного исследования, в отличие от имеющейся работы [48], где сравнивалось состояние здоровья только первых двух поколений женщин, появилась возможность, с помощью аппарата математического моделирования, сопоставить репродуктивное здоровье сразу трех поколений женщин, определить динамику здоровья в поколениях.

Установлено, что частота гинекологической патологии у женщин второго поколения потомков, также, как и у матерей и прапраматерей выше, чем в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ). Кроме того, гинекологическая заболеваемость у потомков во втором поколении (1651,7 на 1000 обследованных) превышала в целом данный показатель по Алтайскому краю, который в 2013 году составил 1100,0 и показатель по Сибирскому Федеральному округу 380,2 на 100 000 женского населения [139]. У прапраматерей преобладали невоспалительные заболевания женских половых органов ( $p = 0,0001$ ), среди которых гормонально-зависимые заболевания (миома матки, эндометриоз, болезни молочных желез) – в 2,0 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,039$ ). Основным механизмом, запускающим формирование гормонально-зависимых заболеваний женских половых органов, нарушений менструального цикла у поколения прапраматерей, вероятнее всего, является нарушение цикличности функционирования системы

гипоталамус – гипофиз – яичники, вследствие радиационного воздействия в самые критические периоды формирования и становления системы: внутриутробный, детский, препубертатный и пубертатный. Так, у праматерей имелось воздействие радиации на гипоталамус, что подтверждается более поздним становлением возраста менархе и результатами исследования электроэнцефалограмм [48].

Также, у праматерей имелось воздействие и на фолликулярный аппарат яичника, доказательством этого является ранняя менопауза, практически на 4,0 года, по сравнению с контролем ( $46,3 \pm 5,6$  и  $50,2 \pm 3,5$  года;  $p=0,0001$ ). Подобные данные получены среди женщин, проживающих в прибрежных селениях реки Теча, где средний возраст наступления менопаузы составил 48 лет [141]. Клинические исследования подтверждают экспериментальные данные, в которых доказано, что при воздействии радиации на самок крыс происходит значительное снижение числа примордиальных и развивающихся фолликулов в яичниках [222].

У первого поколения потомков среди невоспалительных заболеваний гениталий преобладали нарушения менструального цикла (63,6%;  $p=0,0001$ ) по типу дисменореи, синдрома предменструального напряжения и гормонально-зависимые заболевания женских половых органов (28,7%;  $p=0,0001$ ), что, вероятнее всего, также является следствием гипоталамо-гипофизарной дисфункции, как и у их матерей. Сопоставимые результаты получены при оценке состояния здоровья дочерей ликвидаторов аварии на ЧАЭС, так, у них, частота НМЦ превышала данные контрольной группы в 4,0 раза [96].

Гипоталамо-гипофизарная дисфункция прослеживается и у потомков во втором поколении. Вероятнее всего, с периода становления функционирования этой системы, за счет определенного дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, так как известна способность провоспалительных цитокинов изменять синтез релизинг – гормонов [156, 195, 258, 271], в совокупности с аутоиммунными процессами, эндокринной патологией. Подтверждением нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин второго поколения потомков является изменение уровня гонадотропинов

(повышение ФСГ и относительное снижение ЛГ, изменение соотношения ЛГ/ФСГ), гипопрогестеронемия.

Одним из клинических проявлений этой дисфункции и нарастанием ее во втором поколении потомков является более позднее менархе ( $13,5 \pm 1,4$ ) по сравнению с контрольной группой ( $12,8 \pm 1,2$  года;  $p < 0,01$ ) и нарушение менструального цикла, преимущественно по типу олигоменореи (23,2%;  $p = 0,001$ ) которое наблюдалось в 14,5 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,0002$ ) и в 18,5 раза чаще, чем по Российской Федерации [139]. Все вышесказанное, говорит о срыве сложных механизмов регуляции не только гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но и о вовлечении дизрегуляторных процессов иммунной и гемостатической систем.

Нарастание иммунной дисфункции в поколениях, как отражение отдаленных пострадиационных воздействий, с максимальной реализацией во втором, подтверждает высокая частота хронических воспалительных процессов гениталий. Так, у женщин второго поколения потомков, частота хронического эндометрита выявлена в 4,2 раза чаще, чем в контрольной группе (16,1 и 3,8%;  $p = 0,045$ ). Кроме того, в 6,2 раза превышает частоту патологии в целом по стране, составляющая по данным авторов 2,6% [174]. У женщин второго поколения потомков на фоне иммуногенетически обусловленного иммунодефицитного состояния [196], нарушений клеточного, фагоцитарного звеньев иммунитета, повышенного уровня провоспалительных цитокинов хронический эндометрит имел характерные клинические проявления, такие как бесплодие (44,4%) и невынашивание беременности (55,6%). Полученные данные соответствуют результатам исследований других авторов и отражают ведущую роль эндометрия в процессах репродукции [166,174].

Реализацией отдаленных последствий пострадиационного воздействия является снижение репродуктивного потенциала во втором поколении потомков, так как увеличилась частота бесплодия (27,7%;  $p = 0,0007$ ), что не наблюдалось у прапраматерей и матерей. Данный показатель практически в два раза выше, чем в Российской Федерации (10-15%) [102] и значительно превышает частоту

бесплодия (19,0%) сельского населения Алтайского края, проживающего за пределами радиационного следа Семипалатинского полигона [192].

Вторичное бесплодие у женщин второго поколения потомков в большей степени ассоциировано с трубно-перитонеальным фактором. Первичное бесплодие (7,1%) наблюдалось только у женщин основной группы, преимущественно обусловленное эндокринным фактором, вследствие дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы и субклинического гипотиреоза.

Следует отметить, что у потомков во втором поколении наблюдается не только снижение фертильности, но и рост неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. У женщин второго поколения потомков, выявлена более высокая частота самопроизвольных прерываний беременности (24,0%;  $p=0,031$ ), преждевременных родов (47,1%;  $p=0,0001$ ), перинатальных потерь, по сравнению с женщинами контрольной группы ( $16,3 \pm 0,7\%$ ;  $p=0,006$ ). Осложненное течение беременности наблюдалось в 4,5 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,003$ ). Среди осложнений преобладали угрожающие преждевременные роды, преэклампсия, угрожающий самопроизвольный выкидыш.

Выявлено, что плацентарная недостаточность у женщин второго поколения потомков наблюдалась в 2,2 раза чаще, задержка внутриутробного развития плода – в 22,2 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,013$ ). Неблагоприятные условия внутриутробного существования, обусловленные низким здоровьем матерей, определили состояние новорожденных женщин 2 поколения, которое характеризовалось более высокой частотой гипоксии в родах (29,7%), наличием перинатальной патологии, выраженной морфофункциональной незрелостью легких (29,7%), анемиями (21,6%). Практически половина этих детей (48,6%;  $p=0,004$ ) нуждалась в переводе на второй этап лечения.

Снижение адаптивных возможностей новорожденных основной группы отражают степень нарушения маточно-плацентарного кровообращения, нарушения созревания плаценты и в конечном итоге – низкие компенсаторно-приспособительные возможности системы мать – плацента – плод. Это подтверждают данные морфологии плацент женщин основной группы, с

преобладанием признаков субкомпенсированной плацентарной недостаточности (84,6%;  $p=0,0006$ ), с выраженными инволютивно-дистрофическими, инфекционными изменениями (69,2%;  $p=0,036$ ), нарушением созревания ворсин, множественными инфарктами и кровоизлияниями. Похожие данные по структурным изменениям плацент получены у женщин, проживающих на территории, пострадавшей от аварии на ЧАЭС [73].

Возможно, одной из причин нарушения детородной функции женщин второго поколения потомков является «внутриутробное программирование» осложненного течения беременности и неблагоприятных исходов. Подтверждением этому является отягощенный репродуктивный клиничко-генеалогический анамнез женщин второго поколения потомков, в отличие от контрольной группы. Более подробное исследование состояния детородной функции первого поколения потомков проведено в исследовании Гурьевой В.А. [48]. Автором показана высокая частота невынашивания беременности, анемии беременных, гестозов, фетоплацентарной недостаточности у женщин первого поколения потомков на фоне имеющейся гинекологической и соматической патологии. Эти данные согласуются с характером акушерской патологии женщин второго поколения потомков.

Дополнительной причиной осложненного течения беременности у женщин второго поколения потомков является имеющаяся соматическая патология.

В ходе исследования установлено, что в основной группе – потомков во втором поколении, также как и у матерей и праматерей частота соматических заболеваний значительно превышали частоту в группе контроля.

Оценка состояния здоровья женщин второго поколения потомков, проживающих в настоящее время в более экологически благоприятной обстановке, сопоставимой с условием проживания женщин контрольной группы, показала, что частота соматических заболеваний у второго поколения потомков в три раза выше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Во втором поколении потомков преимущественно наблюдались заболевания эндокринной патологии (54,5%;  $p=0,0001$ ) и нервной системы (45,5%;  $p=0,016$ ), несколько реже -

мочевыделительной системы (40,2%;  $p=0,001$ ), болезни крови (39,3%;  $p=0,0001$ ) и системы кровообращения (24,1%;  $p=0,008$ ). Увеличение заболеваний мочевыделительной системы, произошло, в основном, вследствие роста воспалительных заболеваний почек, мочевого пузыря ( $p=0,001$ ). У женщин второго поколения потомков выявлен рост частоты других заболеваний инфекционного характера, таких как хронический тонзиллит, бронхит, холецистит, которые обусловлены дисфункцией иммунной системы, проявившейся в виде нарушений в клеточном звене иммунитета, повышении провоспалительных цитокинов, и как следствие - снижение иммунной защиты организма и хроническое течение заболеваний.

Повышение частоты соматической патологии у праплатерей, характерной для лиц, подвергшихся радиационному воздействию, связано с получением ими максимальной дозы радиационного воздействия свыше 25 сЗв в наиболее уязвимые периоды жизни внутриутробный, детский, пубертатный, причем эта зависимость в наибольшей степени прослеживается для заболеваний щитовидной железы, глаз, органов кровообращения, пищеварения, мочеполовой системы.

Одной из индикаторных патологий радиационного воздействия у праплатерей и подтверждением отдаленных последствий в поколениях, является эндокринная патология, представленная преимущественно патологией щитовидной железы. Установлены различия в характере патологии щитовидной железы в трех поколениях женщин. У праплатерей, находившихся в зоне радиационного воздействия, выявлено преобладание патологии щитовидной железы, такой как диффузно-узловой зоб, тиреотоксикоз, рак щитовидной железы чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,046$ ). В этом поколении патогенетическим эффектом повреждающего действия ионизирующего излучения является захват радиоактивного йода щитовидной железой, вследствие чего нарушается пролиферация тиреоцитов [191, 231].

Для первого поколения потомков также была характерна патология щитовидной железы, но представлена она была в более легкой форме - в основном диффузным зобом (10,5%;  $p=0,048$ ). Полученные данные сопоставимы с

результатами авторов, обследовавших детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС, у которых выявлены признаки «дистиреоза» [96].

Во втором поколении нарастает не только частота, но и тяжесть патологии щитовидной железы, по сравнению с первым поколением. У потомков, чьи прауродители подвергались воздействию радиации, выросла частота гипотиреоза (15,2%;  $p=0,007$ ) и аутоиммунных тиреоидитов (11,6%;  $p=0,039$ ). Высокое содержание антител к тиреопероксидазе (Me 93,0;  $p=0,029$ ) подтверждает у них высокую распространенность аутоиммунного синдрома.

Данные о повышении частоты АИТ (24,3%) получены и при скрининговом обследовании населения трех поколений жителей, проживающих на территории Восточно-Казахстанской области, прилегающей к Семипалатинскому полигону [72].

Нарушения функции щитовидной железы у потомков, вероятнее всего, являются генетически обусловленными и связаны в большей степени с аутоиммунными процессами, которые происходят за счет накопления отдельных аллельных вариантов генов HLA системы (A3-DR3, B0-DR3 и B7-DR2), которые являются генетическими маркерами аутоиммунных процессов и обеспечивают предрасположенность к развитию различных аутоиммунных заболеваний [90, 161, 196, 199].

Следовательно, одним из повреждающих факторов, снизивших репродуктивное здоровье потомков во втором поколении, является патология щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы работают в синергизме с ФСГ, при этом влияют на функцию гранулезных клеток, имеющих рецепторы тиреоидных гормонов, а также возможность ооцитов участвовать в оплодотворении, способствуя секреции овариальных гормонов [23, 169, 232]. Следовательно, взаимосвязь тиреоидной и гонадной систем осуществляется не только через гипоталамо-гипофизарную ось, но и на уровне яичников.

Одной из основных причин нарушения репродуктивного здоровья, роста частоты патологии инфекционного генеза у потомков, явилась иммунологическая дисфункция.

Иммунная система человека первой реагирует на изменения окружающей

среды и запускает основные патологические процессы в организме [7, 183, 196].

Дисфункция иммунной системы у женщин второго поколения потомков обусловлена нарушениями клеточного звена иммунитета, в виде низкого содержания супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-клеток, повышения ИРИ. Подобные результаты получены и у населения, подвергнутого радиационному воздействию, особенно проживающих в населенных пунктах, получивших максимальную эффективную дозу [199], а также их потомков в первом поколении [48,196]. Нарушение неспецифического иммунитета подтверждает низкий фагоцитарный индекс ( $52,2 \pm 7,5$ ;  $p < 0,05$ ) у женщин второго поколения потомков, что способствовало развитию вторичных вялотекущих бактериальных инфекций.

Ранее проведенные исследования показали, что одним из проявлений, подтверждающим отдаленные последствия радиации, является изменение экспрессии генов провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), причем установлена зависимость частоты экспрессии от эффективной дозы радиационного воздействия [92, 196, 199]. Авторы показали, что значительные изменения экспрессии генов провоспалительных цитокинов наблюдались у лиц, непосредственно подвергшихся радиационному воздействию, и у их потомков во втором поколении.

У лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, также установлено повышение в крови концентрации провоспалительных цитокинов и, прежде всего, фактора некроза опухоли, что имело свои клинические проявления, в виде повышения частоты воспалительных заболеваний [82].

В нашем исследовании, у женщин второго поколения потомков в репродуктивном возрасте, подтверждено клинически значимое повышенное содержание в крови провоспалительных цитокинов, как следствие отдаленного пострадиационного воздействия.

Клиническими проявлениями негативного влияния провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкина 6 на репродуктивное здоровье, является увеличение частоты нарушения

менструальной функции, хронических воспалительных заболеваний гениталий, и как следствие – нарастание инфертильности у потомков во втором поколении, прародители которых подверглись воздействию радиации.

Вероятнее всего, высокая частота хронических воспалительных заболеваний гениталий связана со способностью TNF- $\alpha$  повышать адгезивную способность макрофагов, являющихся основными клетками – эффекторами хронического воспаления, а также опосредованно, увеличивая синтез NO [84, 115, 203]. Нарушения менструального цикла, вероятнее всего, связаны, со способностью провоспалительных цитокинов влиять на синтез релизинг-гормонов, нарушать гонадотропин-стимулированный стероидогенез недифференцированных овариальных клеток, влиять на дифференцировку клеток эндометрия и яичников [229, 271].

Установлена ведущая роль повышенной концентрации IL-1 $\beta$  в генезе преждевременных родов, выявленных у каждой третьей (38,5%) женщины с повышенным уровнем IL-1 $\beta$ . Полученные данные не противоречат экспериментальным данным, показывающим, что введение IL-1 $\beta$  способствует инициации начала родов [272] и клиническим, когда у женщин с преждевременными родами выявлено повышенное содержание IL-1 $\beta$  [164, 249].

При воздействии радиации за счет закрепления определенных аллелей HLA – генов [196], популяция приспособилась и выжила, но эти генетические перестройки привели к развитию определенных заболеваний и состояний, характерных для потомков, прежде всего, одной из первой пострадала репродуктивная система и одна из главных ее функций – способность к деторождению.

Неблагоприятные исходы беременности у потомков во втором поколении, по сравнению с контрольной группой, можно объяснить также накоплением в поколениях полиморфизма HLA – антигенов 1 класса (A и B локусов), таких как A10, A9, B 40 [196], обуславливающих увеличение частоты репродуктивных потерь [165].

Одним из основных отдаленных последствий радиационного воздействия

является повышение частоты в популяции мутаций и полиморфизмов аллелей генов, так у потомков лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации, выявлена дестабилизация генетического аппарата, при этом мутации распределяются случайным образом, преимущественно в молчащих участках генома [62].

У женщин второго поколения потомков доказана более высокая частота полиморфизма PAI-1, гомозиготной формы (41,8%), превышающая данные контрольной группы в 4,0 раза ( $p=0,005$ ). Данная частота превышала и полученные результаты генетического обследования женщин Западной Сибири, когда без клинических проявлений тромбоза в 17,5% случаев выявлен гомозиготный полиморфизм PAI-1, а в группе с тромбозами у 54,5% [186].

Авторами показано, что у женщин с бесплодием частота гомозиготного полиморфизма PAI-1 (4G/4G) составила 34,5% [49]. В нашем исследовании у женщин второго поколения потомков при данном виде полиморфизма бесплодие выявлено у 71,4% ( $p=0,037$ ), что предполагает наличие дополнительных патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции, вероятнее всего, вследствие сочетанного взаимоусиливающего действия повышенного уровня PAI-1 и провоспалительных цитокинов (TNF -  $\alpha$ , IL - 1, IL - 6).

Неблагоприятные исходы беременности (неразвивающаяся беременность, привычное невынашивание, преждевременные роды, антенатальная гибель плода) установлены у каждой третьей (32,1%) женщины основной группы с гомозиготным полиморфизмом PAI-1 (4G/4G). Полученные данные не противоречат результатам других исследователей, которые выявляли репродуктивные потери у 30% женщин с гомозиготным носительством PAI-1 [105].

Увеличение частоты гомозиготного полиморфизма PAI-1, вероятно, могло быть одной из причин осложненного течения беременности, неблагоприятных исходов беременности у женщин второго поколения потомков. Известно, что повышенная концентрация PAI-1 угнетает процесс фибринолиза, в том числе и на уровне эндометрия, приводя к нарушению фазы имплантации, плацентации и к

ранним преэмбрионическим потерям [3, 4, 119, 148]. В то же время некоторые авторы отрицают роль протромбогенных полиморфизмов в генезе репродуктивных потерь [220].

Полученные нами результаты обследования в большей степени показывают многофакторность генеза репродуктивных потерь, осложненного течения беременности у женщин второго поколения потомков. Нарушения гестационных процессов у потомков во втором поколении ассоциируется с хроническим эндометритом, дисфункцией яичников, АИТ, гипотиреозом, повышенной концентрацией в крови провоспалительных цитокинов, прежде всего, фактора некроза опухоли и IL-1 $\beta$ , гомозиготным полиморфизмом RA1-1.

В результате проведенного исследования установлены повреждающие факторы отсроченного радиационного воздействия, обусловившие несостоятельность репродуктивного здоровья у трех поколений женщин.

В поколении прапраматерей, которые находились в зоне воздействия радиации, доказанными факторами повреждающего воздействия на репродуктивную функцию явились: более позднее созревание репродуктивной системы (поздний возраст менархе ( $F=4,825$ )), в репродуктивном возрасте ее несостоятельность обусловили - нарушения менструального цикла ( $F=15,626$ ), доброкачественные гормонально-зависимые заболевания ( $F=17,401$ ), воспалительные процессы гениталий ( $F=7,988$ ), при этом репродуктивный возраст был уменьшен за счет ранней менопаузы ( $F=41,698$ ). Эти клинические проявления нарушений репродуктивного здоровья предполагают воздействие радиации на гипоталамо-гипофизарную систему, яичники, иммунную систему.

Установлено нарастание поломок в репродуктивной системе в поколениях, изменяя характер патологии в сторону более выраженных отклонений, затрагивающих, прежде всего, репродуктивный потенциал потомков.

У поколения матерей повреждающими факторами репродуктивного здоровья явились воспалительные процессы гениталий преимущественно за счет эндометрита ( $F=57,491$ ) и гормонально-зависимые заболевания женских половых органов ( $F=13,554$ ).

Доказанными факторами негативного воздействия отдаленных последствий радиационного воздействия на репродуктивное здоровье потомков во втором поколении были воспалительные заболевания гениталий, преимущественно эндометрит ( $F=7,073$ ), нарушения менструального цикла ( $F=13,370$ ), увеличение бесплодия ( $F=19,182$ ), а также влияние самопроизвольного прерывания беременности ( $F=3,530$ ), осложненного течения беременности ( $F=6,708$ ), преждевременных родов ( $F=3,428$ ) и в целом - меньшим количеством родов ( $F=9,327$ ). Исходя из вышеизложенного, можно прогнозировать снижение репродуктивного потенциала и у потомков в третьем поколении.

Оценка соматической заболеваемости второго поколения потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию Семипалатинского полигона в детском возрасте, в зависимости от линии облучения показала, что частота заболеваний у внуков, облученных родителей матери выше, чем у внуков, облученных родителей отца, причем у девочек выше, чем у мальчиков [199].

В проведенном исследовании, по оценке здоровья в фертильном возрасте, с применением аппарата математического моделирования также установлено, что характер нарушений репродуктивного здоровья в поколениях зависит от линии наследования (облучения). Более выраженное воздействие на репродуктивное здоровье потомков передается по женской линии, проявляющееся в осложненном течении беременности ( $F=13,705$ ), преждевременных родах ( $F=5,350$ ), инфертильности ( $F=7,155$ ) и нарушении менструального цикла ( $F=4,761$ ). По мужской линии прослеживаются изменения только веса потомков ( $F=6,798$ ). Вероятнее всего, это связано с тем, что мужские гены отвечают за формирование плаценты [165], в результате чего плоды отличаются при рождении более низким весом.

Оценка динамики состояния репродуктивного здоровья, как отражение отдаленных последствий радиационного воздействия в поколениях, показала более выраженное ухудшение репродуктивного здоровья у второго поколения потомков (2,298), по сравнению с поколениями матерей (1,681) и прапраматерей (1,428).

Снижение репродуктивного здоровья у женщин второго поколения потомков, в большей степени обусловлено ВЗОМТ, преимущественно хроническим эндометритом, гормональным дисбалансом, вследствие дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, патологией щитовидной железы, нарушениями в иммунной и гемостазиологической системах, что обусловило рост инфертильности.

С целью патогенетического обоснования объема реабилитационных мероприятий и преконцепционной подготовки, учитывая социально-экономическую, медицинскую значимость проблемы адресного восстановления состояния здоровья потомков, минимализации отдаленных последствий радиационного воздействия, разработана система расчета степени риска нарушения репродуктивного здоровья.

Созданная прогностическая шкала включает значимые факторы риска (анамнестические, клинические), негативно влияющие на состояние репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков и, подтверждающие это воздействие – параклинические. Данная шкала позволяет установить высокую (29 баллов и выше) и низкую степень риска (менее 29 баллов) нарушения репродуктивного здоровья.

На основании полученных данных создана программа для ЭВМ, позволившая быстро и доступно рассчитать степень риска практически с 86,7 % точностью.

В зависимости от степени риска был разработан и обоснован комплекс реабилитационных мероприятий и преконцепционной подготовки при планировании беременности у потомков во втором поколении, включающий коррекцию соматического здоровья, санацию очагов хронической инфекции, повышение адаптационных возможностей организма, лечение тиреоидной патологии, нормализацию иммунного гомеостаза и гемореологического состояния крови при установлении тромбофилии, терапию воспалительных заболеваний органов малого таза (хронического эндометрита), с восстановлением морфофункционального и рецепторного состояния эндометрия, лечение гормональной дисфункции, гормонально-зависимых заболеваний, восстановление фертильности.

С целью снижения частоты осложненного течения беременности, перинатальной патологии в третьем поколении потомков проводилась прегравидарная подготовка, которая в группе высокого риска включала лечение хронического эндометрита и НЛФ, что позволило снизить частоту осложненного течения беременности и улучшить перинатальные исходы, а, следовательно, оптимизировать прогноз репродуктивного потенциала в третьем поколении потомков.

Таким образом, отдаленные последствия радиационного воздействия у женщин второго поколения потомков проявились снижением репродуктивного потенциала, связанного с ухудшением состояния здоровья родителей и прародителей, что указывает на возможность «программирования болезней», начиная с поколения прапраматерей.

В настоящее время можно только предположить еще большее снижение репродуктивного здоровья в третьем поколении потомков, на что указывают: более выраженное снижение репродуктивного здоровья во втором поколении и осложненное течение беременности, повышение перинатальной патологии. Однако окончательные выводы можно будет сделать только через два десятилетия, когда третье поколение потомков вступит в репродуктивный возраст. В этом случае можно будет проследить результаты экспериментальных работ, которые показали максимальную реализацию радиационных эффектов у потомков в первых двух-трех поколениях, а полную элиминацию генетического груза, обусловленного радиационным воздействием к 7-10 поколению [12, 132].

Полученные результаты исследования позволили прогнозировать степень риска нарушения репродуктивного здоровья потомков и разработать комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на более благоприятное формирование репродуктивного потенциала следующего поколения потомков.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

4. У поколения прапрабабушек, находившихся в зоне радиационного воздействия, частота гинекологической патологии встречается в 2,0 раза, у поколения прабабушек в 1,9 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ). В структуре заболеваний прапрабабушек

наблюдаются преимущественно нарушения менструального цикла (43,4%;  $p=0,0001$ ) и гормонально-зависимые заболевания (22,7%;  $p=0,015$ ). У поколения матерей гинекологические заболевания представлены: нарушениями менструального цикла (63,6%,  $p=0,0001$ ), гормонально-зависимыми заболеваниями (28,7%,  $p=0,0001$ ), хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (38,9%;  $p=0,0001$ ).

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

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

7. Оценка динамики состояния репродуктивного здоровья трех поколений женщин показала снижение репродуктивного здоровья в поколениях, согласно индекса репродуктивного здоровья, рассчитанного с помощью математического моделирования, который составил – 1,428 у поколения прапраматерей, 1,681 – у матерей, 2,298 – у женщин второго поколения потомков.

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АТ III – антитромбин III

АЭС – атомная электростанция

ВМК – внутриматочная контрацепция

ВОЗ – Всемирной организации здравоохранения

ВПР – врожденные пороки развития

ДМ – доплерометрия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

ИРЗ – индекс репродуктивного здоровья

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

КТГ – Кардиотахографическое исследование

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МВС – мочевыделительная система

НИИ – научно-исследовательский институт

НКО – нарушение кровообращения

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы

ПВ – протромбиновое время

ПН – плацентарная недостаточность

ППИ – плодово-плацентарного индекса

ПРЛ – пролактин

ПО – производственное объединение

РНС – ранняя неонатальная смертность

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

сЗв – сантизиверт

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТВ – тромбиновое время

ТТГ – тиреотропный гормон

T<sub>3</sub> – трийодтиронин

T<sub>4</sub> – свободный тироксин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПК – фетоплацентарный комплекс

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭД – эффективная доза

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

IL - 1 $\beta$  – интерлейкин 1  $\beta$

IL-6 – интерлейкин 6

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

НК – естественные киллеры

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1

HLA – *Human Leucocyte Antigens* (группа антигенов гистосовместимости)

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абакушина, Е.В. Биомедицинские аспекты развития лучевой катаракты / Е.В. Абакушина, Д.Н. Абакушин, Ю.С. Романко, А.Ф. Цыб // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф. (г. Гомель, 31 января 2013 г.) / под общ. ред. д-ра мед. наук, доц. А.В. Рожко. – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2013. – С. 5–6.
2. Абачева, М.Ф. Клиническое значение интерлейкина-6 у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников / М.Ф. Абачева. – М., 2005. – 67 с.
3. Агаркова, И.А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И.А. Агаркова // Медицинский альманах. – 2010. – №4. – С 82-88.
4. Агаркова, И.А. Неразвивающаяся беременность: вопросы этиологии и патогенеза / И.А. Агаркова // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 38–42.
5. Аклеев, А.В. Биологические аспекты радиационной защиты / А.В. Аклеев // Радиация и риск. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 65–67.
6. Аклеев А.В. Цитогенетические последствия облучения жителей Южного Урала / А.В. Аклеев, А.В. Алещенко, М.М. Антошина и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т.42, №6. – С.696– 699.
7. Аклеев, А.В. Иммунный статус людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки / А.В. Аклеев, Е. С.Овчарова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – Т.52, №3. – С. 5– 9.
8. Александрова, А.А. Особенности течения беременности у женщин, подвергшихся постоянному воздействию малых доз радиации / А.А. Александрова // Медико–социальные и правовые аспекты охраны материнства и детства. – Екатеринбург, 1992. – С. 13.
9. Алексеев, Л.П. Клиническая иммуногенетика / Л.П. Алексеев, Р.М. Хаитов // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 37–39.

10. Алексеев, Л.П. Пересмотр представлений о роли HLA антигенов в физиологии и патологии репродуктивного процесса / Л.П. Алексеев, М.Н. Болдырева // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 1. – С. 44–50.
11. Аmano, Ш. Изучение последствий ядерных взрывов / Ш. Аmano. – М., 1964. – 173 с.
12. Антонов, П.В. Повышение вероятности гибели клеток в эндотелии кровеносных капилляров у потомков крыс после облучения одного из родителей в малых дозах (электронно–микроскопическое исследование) / П.В. Антонов, И.Б. Бычковская, И.Ю. Нефедов и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 2. – С. 216–220.
13. Антонова, Л.В. Интерфероновый статус женщин с гинекологическими заболеваниями, осложненными вирусной, хламидийной и грибковой инфекциями / Л.В. Антонова, Ф.И. Ершов, С.С. Григорян и др. // Вестн. Рос. ассоциации акушеров–гинекологов. – 1996. – № 2. – С. 81–83.
14. Балева, Л.С., Яковлева И.Н., Герасимова А.С. и др. интеллектуальное развитие детей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации / Л.С. Балева, И.Н. Яковлева, А.С. Герасимова и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45. № 6. – С. 694–699.
15. Балева, Л.С. Современная концепция реабилитации детей, подвергшихся воздействию радиации / Л.С. Балева, Е.Б. Лаврентьева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 6. – С. 56–59.
16. Баранов, А.А. Федеральная целевая программа «Здоровый ребенок» / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, Л.М. Сухарева // Рос. педиатрич. журн. – 2000. – № 1. – С. 5–8.
17. Баранов, В.С. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика / В.С. Баранов, Э.К. Айламазян // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 1. – С. 3–9.
18. Белова, Т.П. Дисменорея в ювенильной гинекологии у лиц с вторичным иммунодефицитными состояниями / Т.П. Белова // Рос. вестн. акушера–

гинеколога. – 2007. – № 3. – С. 13–15.

19. Белокриницкая, Т.Е. Взаимосвязь систем иммуногенеза, гемостаза и эритрона у беременных с анемиями : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Е. Белокриницкая. – Омск, 1990. – 23 с.

20. Бицадзе, В.О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О.Бицадзе, А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева, Н.А. Макацария, Е.В. Яшенина // Практическая медицина. – 2012. – №5 (60). – С 22-29.

21. Бицадзе, В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией : дис. ... д-ра мед. наук / В.О. Бицадзе. – М., 2004. – 251 с.

22. Благосклонная, Я.В. Содержание фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-1 в сыворотке крови пациентов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы / Я.В. Благосклонная, С.А. Кетлинский, Е.И. Красильникова и др. // Пробл. эндокринологии. – 1998. – № 4. – С. 22–24.

23. Благосклонная, Я.В. Эндокринология (3-е изд)/Я.В Благосклонная. – СПб:СпецЛит, 2011. – 422 с.

24. Бокарев, И.Н. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение / И.Н. Бокарев, М.И. Бокарев // Клинич. медицина. – 2002. – № 5. – С. 4–8.

25. Болдырева, М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор. "Функциональный" генотип, гипотеза преимущества "функциональной" гетерозиготности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Н. Болдырева. – М., 2007. – 47 с.

26. Боринская, С.А. Этногеномика: история с географией / С.А. Боринская, Э.К. Хуснутдинова // Человек. – 2002. – № 1. – С. 19–30.

27. Боярский, К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО–ПЭ / К.Ю. Боярский // Лечение женского и мужского бесплодия (вспомогательные репродуктивные технологии) / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М. : МИА, 2005. – С. 53–60.

28. Бриллиант, М.Д. Отдаленные последствия действия малых доз ионизирующей радиации на человека / М.Д. Бриллиант, А.И. Воробьев, Е.Е. Гогин // Терапевтич. архив. – 1987. – № 6. – С. 3–8.

29. Бычковская, И.Б. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей / И.Б. Бычковская, Р.П. Степанов, Р.Ф. Федорцева // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2003. – Т. 48, № 6. – С. 5–17.

30. Бычковская, И.Б. Новый взгляд на проблему патогенеза отдаленных соматических последствий облучения в малых дозах / И.Б. Бычковская, Р.Ф. Федорцева, П.В. Антонов, Г.А. Долинский // Медико–биологические и социально–психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2007. – № 1. – С. 26–32.

31. Витковский, Ю.А. Влияние интерлейкина 1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2012. – №4. – С.68.

32. Витковский, Ю.А. Влияние интерлейкина 1 и 8 на секрецию Т- и В-лимфоцитами прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитических агентов / Ю.А. Витковский, А.В. Кузник, А.В. Солпов // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 52–54.

33. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева. – М.: МИА, 2006. – 784 с.

34. Водные и экологические проблемы Сибири и Центральной Азии : тр. Всерос. науч. конф. с междунар. уч., посвящ. 25–летнему юбилею Института водных и экологических проблем СО РАН : в 3 тт. / ред. О.Ф. Васильев, Ю.И. Винокуров, В.И. Борисенко, Д.М. Безматерных. – Барнаул, 2012. – Т. 2. – 255 с.

35. Воробцова И.Е. Генетические и соматические эффекты ионизирующей радиации у людей и животных (сравнительный аспект) / И.Е. Воробцова // Радиационная биология. Радиология. – 2002. – Т. 42, № 6. – С. 639–643.

36. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. – М. : Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – 416 с.

37. Воронцова, Т.В. Аутоиммунные реакции в щитовидной железе и радиация / Т.В. Воронцова // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2000. – № 2. – С. 20–22.
38. Всемирная организация здравоохранения: достижение репродуктивного здоровья для всех. Роль ВОЗ. WHO/THE/95G. // Планирование семьи. Междунар. журн. – 1998. – Т. 4, № 3. – С. 39–49.
39. Газиева, И.А. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в 1 триместре / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 16–20.
40. Галстян, И.А. Состояние здоровья пострадавших в отдаленные сроки после перенесенной лучевой болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.А. Галстян. – М., 2011. – 38 с.
41. Гераськин, С.А. Стохастическая модель индуцированной нестабильности генома / С.А. Гераськин, Б.И. Сарапульцев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – Т. 35, № 4. – С. 451–462.
42. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 462 с.
43. Голубовский, М.Д. Концепция эпигенов 20 лет спустя / М.Д. Голубовский // Биополимеры и клетка. – 1996. – Т. 12, № 6. – С. 5–24.
44. Гордеев, В.В. Отдаленные медицинские последствия ядерного взрыва 1949 г. у детей 1 и 2 поколений облученного населения Алтайского края: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Гордеев. – М., 2003, – 38 с.
45. Гриноу, А. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / А.Гриноу Д. Осборн, Ш. Сазерленд. – М., Медицина, 2000. – 287 с.
46. Гузов, И. И. Остановка развития зародыша / И. И. Гузов. — М., 2002. — 16 с.
47. Гурьева, В.А. Современная оценка состояния здоровья потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия (на примере Семипалатинского полигона) / В.А. Гурьева, Ю.А. Дударева // Сб. материалов докладов II

международной научно – практической конференции «Academic science –problems and achievements II». – 2013. – С.104-108.

48. Гурьева, В.А. Состояние здоровья женщин в двух поколениях, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию при испытаниях ядерного устройства на Семипалатинском полигоне : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Гурьева. – СПб., 1996. – 34 с.

49. Джанджгава, Ж. Г. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж. Г. Джанджгава – М., 2006. – 127 с.

50. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных : пособие для врачей / Г.М. Дементьева; НИИ педиатрии и детской хирургии. – М., 2000. – 28 с.

51. Демин, С.С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» с развитием преэклампсии : автореф. дис. ... канд. биол. наук / С.С. Демин. – СПб., 2008. – 25 с.

52. Демина, Т.Н. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса / Т.Н. Демина, Э.А. Майлян, И.Д. Гюльмамедова, В.А. Гюльмамедов // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 43–48.

53. Дергачева, Т.И. Специфичности генов HLA и относительное содержание Т-клеток CD4+, CD8+ в периферической крови больных с неспецифическими воспалительными гинекологическими заболеваниями / Т.И. Дергачева, И.Ю. Короткова, В.И. Коненков // Рос. вестн. акушера–гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 6–12.

54. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – Тверь : Триада, 2005. – 227 с.

55. Дронов, С.В. Многомерный статистический анализ / С.В. Дронов. – Барнаул : Изд-во АлтГУ, 2006. – 220 с.

56. Дронов, С.В. Сравнение подходов к оценке степени связи нечисловых факторов в четырехпольных таблицах / С.В. Дронов, С.А. Шепелев // Известия Алтайского государственного университета. – 2014. – № 1/2 (81). – С. 31–34.

57. Дубницкая, Л.В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л.В. Дубницкая, Т.А. Назаренко // *Consilium Medicum*. – 2007. - № 9 (6). – С. 45–52

58. Дубоссарская, З.М. О патогенетической терапии хронического сальпингоофорита /З.М. Дубоссарская // *Акушерство и гинекология*. – 1999. –№ 2. – С. 24–27.

59. Дубоссарская, З.М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.

60. Дубоссарская, З.М. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности /З.М. Дубоссарская // *Здоровье женщины*. – 2009. – №8. – С. 42-44.

61. Дубоссарская, З. М. Роль провоспалительных цитокинов в структуре перинатальных осложнений / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // *Репродуктивное здоровье*. – 2014г. – № 5. – С.8-14.

62. Дуброва, Ю.Е. Нестабильность генома среди потомков облученных родителей. Факты и их интерпретация / Ю.Е. Дуброва // *Генетика*. – 2006. – Т. 42, № 10. – С. 1335–1347.

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

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

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

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

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

68. Дударева, Ю.А. Применение озонотерапии в профилактике и лечении невынашивания беременности у пациенток с хроническим эндометритом и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла: автореф. дис. ... кан. мед. наук / Ю.А. Дударева. – Барнаул, 2007. – с. 22.

69. Евсюкова, И.И. Механизмы «программирования» ранней пищевой сенсбилизации у ребенка при развитии в условиях хронической плацентарной недостаточности / И.И. Евсюкова, О.В. Ильчукова, Л.Б. Зубжицкая и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т.6, №4. – С 17-21.

70. Евсюкова, И.И. Механизмы программирования заболеваний потомства при акушерской патологии / И.И. Евсюкова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 3. – С. 197–202.

71. Елкман, Е. Ингибирование продукции эритропоэтина провоспалительными цитокинами / Е. Елкман, Я. Фандрей, Х. Пагел // Гематология и трансфузиология. – 1997. – Т. 42, № 1. – С. 16–19.

72. Есенбетова, М.Ж. Состояние щитовидной железы у жителей районов, прилегающих к бывшему Семипалатинскому испытательному ядерному полигону / М.Ж. Есенбетова, Ж.К. Зиманбекова, Ж.С. Уватаева и др. // Наука и Здравоохранение – 2014. – №4. – С. 38 – 42.

73. Железнов, В.И. Структурные изменения плаценты женщин, проживающих в областях, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС / В.И. Железнов, Л.С. Ежова, Л.А. Беляева // Актуальные проблемы влияния

ионизирующего излучения на репродуктивную функцию : тез. докл. конф. Содружества Независимых Государств. – Обнинск, 1992. – С. 28–30.

74. Жунтова, Г.В. Состояние здоровья облученных внутриутробно потомков работников ПО «Маяк» в отдаленные сроки после радиационного воздействия / Г.В. Жунтова, Т.В. Азизова, Г.Г. Русинова и др. // Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз : тез. докл. IV междунар. конф, 9–11 ноября, 2010, г. Челябинск. – Челябинск, 2010. – С. 54–55.

75. Заболотских, В.В. Комплексный мониторинг антропогенного загрязнения в системе обеспечения экологической безопасности города / В.В. Заболотских, А.В. Васильев, Ю.П. Терещенко // Вектор науки ТГУ. – 2012. – № 2 (20). – С. 58–62.

76. Зайцева, Н.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функции иммунной системы / Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Д.В. Ланин // Усп. современной биологии. – 2011. – № 2. – С. 122–134.

77. Зленкевич, И.Б. Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы / И.Б. Зленкевич, В.М. Ореховский, В.А. Остапенко // Беларусь и Чернобыль. 15 трудных лет : Материалы междунар. науч.–практ. конф. «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя» (4–6 апреля 2001 г., г. Гомель). – Минск, 2001. – С. 3–7.

78. Змушко, Е.И. Клиническая иммунология : руководство для врачей / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. – СПб. : Питер, 2001. – 576 с.

79. Зубжицкая, Л.Б. Иммуноморфологическое состояние плаценты при табакокурении / Л.Б. Зубжицкая, Т.В. Семенова, О.Н. Аржанова // Журнал акушерства и женских болезней.– 2012. – Т. LXI. № 6. – С. 36–40.

80. Зубжицкая, Л.Б. Иммуноморфологическое исследование плацент женщин с метаболическим синдромом и ожирением / Л.Б. Зубжицкая, Н.Г. Кошелева, Е.А. Шаповалова, Э.Г. Столпнер // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011. – № 5. – С. 46–50.

81. Зыкова, И.А. Показатели физического развития новорожденных у женщин, работающих с источниками ионизирующих излучений / И.А. Зыкова,

С.А. Зеленцова, Т.А. Фартух. – Обнинск, 1988. – С. 24–25.

82. Иванов, В.К. Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно–эпидемиологический анализ медицинских последствий / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, С.И. Иванов. – М., 1999. – 310 с.

83. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

84. Кетлинский, С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // Иммунология. – 1996. – № 3. – С. 30–44.

85. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – СПб., 1992. – 256 с.

86. Киселев, В.И. Проблемы количественной оценки воздействия Семипалатинского полигона на население Алтайского края / В.И. Киселев, В.М. Лоборев, Я.Н. Шойхет // Вестн. научной программы «Семипалатинский полигон – Алтай». – 1994. – № 1. – С. 5–9.

87. Клименов, Л.Н. Состояние здоровья внуков лиц, подвергшихся радиационному воздействию на следе ядерного взрыва 29 августа 1949 года / Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук / Л.Н. Клименов - Москва, 2001. – 46 с.

88. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / ред. Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 880 с.

89. Козлов, В.А. Интерлейкин–1: Роль в иммунитете / В.А. Козлов, Н.Ю. Громыхина // Иммунология. – 1987. – № 4. – С. 24–30.

90. Козлов, В.А. Оценка радиационного воздействия на состояние иммунной системы жителей Алтайского края / В.А. Козлов, В.И. Коненков, В.С. Ширинский и др. // Вестник научной программы «Семипалатинский полигон – Алтай». – 1994. – № 3. – С. 63–75.

91. Козлов, В.А. Система цитокинов: теоритические и клинические аспекты / В.А. Козлов, С.В. Сенникова. – Новосибирск : Наука, 2004. – 324 с.

92. Козлов, В.А. Экспрессия генов цитокинов основных медиаторов иммунной и кроветворной систем в мононуклеарах у лиц, подвергшихся

радиационному воздействию / В.А. Козлов, С.В. Сенников, Л.В. Гуськова и др. // Вестник научной программы «Семипалатинский полигон – Алтай». – 1995. – № 2. – С. 58–64.

93. Колядо, И.Б. Медико–дозиметрический регистр в оценке здоровья населения, подвергшегося радиационному воздействию / И.Б. Колядо, С.В. Плугин, Б.Ю. Коновалов, М.А. Максютков // Бюллетень Национального научно–исследовательского института общественного здоровья РАМН. – 2012. – № 4. – С. 71–73.

94. Колядо, В.Б. Смертность детей первого года жизни от врожденных аномалий развития как индикатор радиационной травмы популяции / В.Б. Колядо, И.Б. Колядо, С.И. Трибунский, Л.И. Железникова // Сб. материалов межрегиональной научно-практической конференции «Проблемы экологии и здоровья промышленных городов и пути их решения». – 2004. – С.47-49.

95. Колядо, И.Б. Распространенность заболеваний среди населения, проживающего на территориях Алтайского края, прилегающих к районам падения отделяющихся частей ракет- носителей / И.Б. Колядо, Я.Н. Шойхет, И.В. Плугин и др. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 141-145.

96. Корнев, М.Н. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях родителей, облученных вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / М.Н. Корнев, Г.А. Бориско, В.Л. Кашина–Ярмак // Клиническая педиатрия. – 2012. – № 6 (41). – С. 66–70.

97. Короткова, И.Ю. Клиническая иммуногенетика заболеваний, злокачественных новообразований и хронических воспалительных процессов: автореф. дис. ... д–ра мед. наук / И.Ю. Короткова. – Новосибирск, 2007. – 26 с.

98. Котеров, А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома / А.Н. Котеров. – М. : Изд–во "ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России", 2010. – 283 с.

99. Коченков, Н. Н. Влияние длительного воздействия малых доз ионизирующего излучения на фетоплацентарную систему / Н. Н. Коченков, А. Н.

Иванян, Г. Д. Бельская, В. Н. Кульков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. Медико-биологический выпуск – 2000. – № 3. – С. 11-12.

100. Краснопольский, В.И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова и др. // Рос. вестн. акушера–гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 26–29 .

101. Краснопольский, В.И. Беременность и роды у женщин в регионе аварии на Чернобыльской АЭС / В.И. Краснопольский, М.В. Федорова, М.И. Жиленко и др. // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 8–12. – С. 12–15.

102. Кулаков, В.И. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия / В.И. Кулаков, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 56 – 59.

103. Куценко, И.Г. Риск развития лейомиомы матки у женского персонала предприятий атомной промышленности, подвергающихся профессиональному длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне «малых» доз / И.Г. Куценко, И.Д.Евтушенко, В.П. Болотова и др. // Сибирский медицинский журнал (г.Томск).-2008. Т.23, №4-1.- С.68-71.

104. Куценко, И.Г. К вопросу о влиянии ионизирующего излучения на репродуктивную систему женщин / И.Г. Куценко, А.Б. Карпов, И.Д. Евтушенко, Р.М. Тахауров // Здравоохранение Российской Федерации. – 2006. – № 4. – С. 47–51.

105. Лазаренко, В.А. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, проживающих на территории Курской области /В.А. Лазаренко, М.В. Хруслов, М.И. Боева и др. // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2014. – №2. – С.46-49.

106. Ланин, Д.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В.Долгих // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 122–134.

107. Либерман. А.Н. Радиация и репродуктивное здоровье / А.Н. Либерман. – СПб., 2003. – 233 с.

108. Липовенко, Л.Н. Клиническое значение эндометриальных факторов в генезе неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Липовенко, Л.Н. – Москва, 2004. – 22 с.

109. Лисицын, Ю.П. Здравоохранение в XX веке : монография / Ю.П. Лисицын. – М.: Медицина, 2002. – 216 с.

110. Лоборев, В.М. Радиационное воздействие Семипалатинского полигона на Алтайский край и проблемы количественной оценки этого воздействия / В.М. Лоборев, Я.Н. Шойхет, А.А. Лагутин и др. // Вестн. науч. программы «Семипалатинский полигон–Алтай». – 1994. – № 1. – С. 10–26.

111. Лоборев, В.М. Реконструкция доз облучения населения Алтайского края от ядерного взрыва 29 августа 1949 года / В.М. Лоборев, В.В. Судаков, В.И. Зеленев и др. // Вестн. науч. программы «Семипалатинский полигон – Алтай». – 1994. – № 1. – С. 27–56.

112. Логачев, В.А. Анализ данных о медико–биологических исследованиях и оценке здоровья критических групп населения Алтайского края и Горно–Алтайской республики, проживающих в районах радиационного воздействия / В.А. Логачев, Ю.С. Степанов, Л.А. Михалина, В.Ф. Хохлов // Информационный бюллетень ЦНИИ атоминформ. – 1993. – Спецвып. – 20.01.93. – С. 3–22.

113. Мазурик, В.К. Сопоставление результатов молекулярно – биохимического и цитогенетического изучения клеток крови пациентов в отдаленном периоде после острой лучевой болезни / В.К. Мазурик, В.Ф. Михайлов, Л.Н. Ушенкова и др. // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2006– Т.46, №4 . – С.393– 409.

114. Мазурик, В.К. Радиационно–индуцированная нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение / В.К. Мазурик, В.Ф. Михайлов // Радиационная биология. Радиология. – 2001. – Т. 41, № 3. – С. 272–289.

115. Макагон, А.В. Диагностика синдрома воспалительного ответа у плода / А.В. Макагон, Н.А. Вараксин, Т.Г. Рябичева, И.В. Андрюшина // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 42–47.

116. Макаров, О.В. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре / О.В. Макаров, Л.А. Озолия, Т.Н. Сумеди // Рос. вестн. акушера–гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 28–32.
117. Макаров, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / О.В. Макаров, В.А. Алешкин, Т.Н. Савченко. – М.: МЕД пресс–информ, 2007. – 464 с.
118. Макацария, А.Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / А.Д. Макацария, А.Л. Мищенко, В.О. Бицадзе, С.В. Маров. – М.: Триада–Х, 2002. – 496 с.
119. Макацария, А.Д. Тромбофилии в акушерско–гинекологической практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Баймурадова и др. // Журн. Рос. об–ва акушеров–гинекологов. – 2008. – № 1. – С. 11–18.
120. Медик, В.А. Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению / В.А. Медик, В.К. Юрьев. – М.: Медицина, 2003. – Ч. II. Организация медицинской помощи. – 456 с.
121. Медико–биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / науч. ред. А.В. Аклеев, М.Ф. Киселев. – Челябинск: Фрегат, 2002. – 530 с.
122. Медицинские последствия облучения на следе ядерного взрыва / Я.Н. Шойхет, В.И. Киселев, И.Б. Колядо, А.И. Алгазин и соавт. – Барнаул, 2002. – 380 с.
123. Милованов, А.П. Внутриутробное развитие человека / А.П. Милованов, С.В. Савельев. – М., 2006. – 384 с.
124. Мубинова, С.В. Клинический случай ведения беременной с диагнозом генетическая тромбофилия / С.В. Мубинова, И.В. Михайлова // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – № 1–2. – С. 112–115.
125. Муратова, Р.М. Беременность и роды у работниц села второй зоны радиационного загрязнения Брянской области / Р.М. Муратова, Н.Е. Карлин, Л.В. Бавкунова и др. // Медико–социальные и правовые аспекты охраны материнства и детства. – Екатеринбург, 1992. – С. 77.

126. Надольник, Л.И. Влияние длительного воздействия гамма-излучения в малых дозах на тиреоидный статус крыс / Л.И. Надольник, З.В. Нецецкая, В.В. Виноградов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2004. – Т. 44, № 1. – С. 76–80.

127. Назаренко, Л.Г. Теория внутриутробного программирования как формула здоровья потомства / Л.Г. Назаренко // Женский врач. – 2012. – № 5. – С. 26–29.

128. Назаренко, С.А. Эпигенетическая регуляция активности генов и ее эволюция / С.А. Назаренко // Эволюционная биология. – Томск: ТГУ, 2002. – Т. 2. – С. 82–93.

129. Назаренко, Т.А. Индукция моно- и супероувуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг / Т.А. Назаренко, А.А. Смирнова // Пробл. репродукции. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 39–43.

130. Никишов, Н.Н. Иммунокорректирующие эффекты озонотерапии, применяемой в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин / Н.Н. Никишов, Г.О. Гречканев, Р.Чандра, Д. Р. Мелло // Общая реаниматология. – 2006. – Т.2.№4/1.– С.268 – 270.

131. Народонаселение мира в 2004 году. Десять лет Каирскому консенсусу: народонаселение и репродуктивное здоровье и глобальные усилия по искоренению нищеты [электронный ресурс]. – ЮНФПА, 2004. – 140 с. – Режим доступа : [http://www.unfpa.org/swp/2004/pdf/ru\\_swp04.pdf](http://www.unfpa.org/swp/2004/pdf/ru_swp04.pdf).

132. Нефедов, И.Ю. Некоторые методологические аспекты экспериментального моделирования и оценки наследственных последствий облучения одного или обоих родителей / И.Ю. Нефедов, И.Ю. Нефедова, Г.Ф. Палыга // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1996. – 36(6). – С. 912–920

133. Никулин, Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин. – М. : Гэотар–Медиа, 2007. – С. 301.

134. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи (с изменениями и дополнениями) [электронный ресурс] :

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 декабря 2011 г. N 1687н. – Режим доступа : <http://base.garant.ru/70113066/>.

135. О перечне населенных пунктов Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне : распоряжение правительства РФ от 10.02.1994 г. № 162-р // Собр. актов Президента и Правительства РФ. – 1994. – № 7 (14 февр.). – Ст. 576.

136. О социальных гарантиях гражданам, подвергшимся радиационному воздействию вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне : федер. закон от 10 января 2002 г. № 2-ФЗ // Собр. законодательства РФ. – 2002. – № 2 (14 янв.). – Ст. 128.

137. Османов, Э.М. Влияние алкоголя на репродуктивное здоровье женщин [электронный ресурс] / Э.М. Османов, А.С. Пышкина // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 59–62. – Режим доступа : <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-alkogolya-na-reproduktivnoe-zdorovie-zhenschin>.

138. Основные результаты научно-исследовательской и научно-организационной деятельности за 2010 год : Годовой отчет Учреждения Российской академии наук Института водных и экологических проблем Сибирского отделения РАН [электронный ресурс] / ИВЭП СО РАН; сост. Д.М. Безматерных. – Барнаул: ИВЭП, 2011. – 96 с. – Режим доступа : [http://www.iwep.ru/ru/results/Svodnyjotchet\\_2010-pravka-1marta2011.pdf](http://www.iwep.ru/ru/results/Svodnyjotchet_2010-pravka-1marta2011.pdf).

139. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2013 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Выпуск 13 / Под общ. редакцией к.м.н. О.В. Стрельченко. – АНФПО «Новосибирский академический центр человека», 2014. – 298 с.

140. Парахонский, А.П. Влияние экологических факторов на иммунную систему / А.П. Парахонский, С.С. Цыганок // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 6. – С. 39.

141. Пастухова, Е.И. Влияние хронического низкоинтенсивного излучения на исходы беременностей и родов у женщин прибрежных сел реки Теча : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Е.И. Пастухова. – М., 2012. – 22 с.

142. Пелевина, И.И. Развитие отдаленных последствий в потомках облученных клеток млекопитающих / И.И. Пелевина, В.Я. Готлиб, О.В. Кудряшова, М.М. Антошина // Онтогенез. – 2001. – Т. 32, № 1. – С. 51–57.

143. Петрушкина, Н.П. Здоровье потомков (1-2-е поколения) работников первого предприятия атомной промышленности - производственного объединения "Маяк" (клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.П. Петрушкина. – Москва, 2005. – 34 с.

144. Попучиев, В.В. Функциональная морфология диффузной нейроэндокринной системы при радиационном воздействии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Попучиев. – Обнинск, 2005. – 41 с.

145. Пузырев, В.П. Геномные исследования и болезни человека / В.П. Пузырев // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 5. – С. 19–27.

146. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной Комиссии по радиационной защите : пер с англ. / под ред. Л.-Э. Холма; под общ. ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. - М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. - 344 с.

147. Пшеничникова, Т.Б. Клиническое значение выявления антифосфолипидных антител и генетических форм тромбофилии при ведении женщин с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук / Т.Б. Пшеничникова. – М., 2006. – 123 с.

148. Пюрбеева, Е.Н. Некоторые вопросы тромбофилии при плацентарной недостаточности в практике семейного врача / Е.Н. Пюрбеева, М.С. Зайнулина // Новые Санкт–Петербургские Врачебные Ведомости. – 2007. – № 1. – С. 51–53.

149. Раджабова, Ш.Ш. Содержание цитокинов в сыворотке крови у беременных с заболеваниями щитовидной железы / Ш.Ш. Раджабова, Н.С. Омаров, М.Ш. Омарова // Рос. вестн. акушера–гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 13–15.

150. Радзинский, В.Е. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе

привычного невынашивания беременности / В.Е. Радзинский, К.В. Бондаренко, М.А. Союнов и др. // Гинекология. – 2004. – Т6, №6. – С 330-332.

151. Радзинский, В.Е. Ранние сроки беременности / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов. – М., 2005. – 448 с.

152. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

153. Региональная стратегия ВОЗ в области охраны сексуального и репродуктивного здоровья. Программа «Репродуктивное здоровье и беременность» [электронный ресурс]. – Копенгаген, 2001. – 40 с. – Режим доступа : [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/69530/E74558R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/69530/E74558R.pdf).

154. Ромащенко, А.Г. Генотипирование полиморфного сайта гена *c-fms* в популяциях человека: обнаружение связи гена с реакцией человека на факторы окружающей среды / А.Г. Ромащенко, Т.Н. Кузнецова, Я.С. Рузанкина и др. // «11 съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров»: Отдаленные последствия, мутагенез, канцерогенез: закономерности, механизмы. – СПб., 2000. – Т. 2. – С. 206.

155. Ромащенко, А.Г. Обнаружение двух полиморфных сайтов в гене *c-fms* человека: частоты аллелей и генотипов в некоторых популяциях России / А.Г. Ромащенко, Т.Н. Кузнецова, Я.С. Рузанкина и др. // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 1. – С. 33–40.

156. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. – 3-е изд., доп. — М.: МИА, 2006. — 784 с.

157. Рунион, Р. Справочник по непараметрической статистике: современный подход / Р. Рунион; пер. с англ. Е.З. Демиденко; предисл. Ю.Н. Тюрина. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 198 с.

158. Рябышева Л.В. Влияние репродуктивного здоровья на демографическую ситуацию в стране / Л.В. Рябышева, О.Н. Макарова // Медицина и здравоохранение : материалы II междунар. науч. конф. (Уфа, май 2014г.). – Уфа: Лето, 2014. – С. 3–5.

159. Святова, Г.С. Врожденные пороки развития в системе генетического мониторинга популяций Семипалатинского региона / Г.С. Святова // Международная конференция «Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций». – М., 2002. – С. 105–106.

160. Сельков, С.А. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты / С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 2. – С. 7–10.

161. Сергеева, В.В. Роль иммуногенетических и пусковых факторов в развитии аутоиммунного тиреоидита у подростков / В.В. Сергеева, С.Б. Шустов, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 4–5. – С. 651–654.

162. Серов, В.Н. Аутоиммунный оофорит воспалительного генеза и репродуктивная функция / В.Н. Серов, М.В. Царегородцева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 32–35.

163. Сидельникова, В.В. Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности / В.В. Сидельникова // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 154–155.

164. Сидельникова, В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 448 с.

165. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада–Х, 2005. – 304 с.

166. Сидорова, И.С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унанян и др. // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 21–24.

167. Симбирцев, А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы / А.С. Симбирцев // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – Т. 8, № 10. – С. 3–10.

168. Симонов, А.А. Заболеваемость катарактой в Алтайском крае / А.А. Симонов, Б.В. Федоров // Вестн. науч. программы «Семипалатинский полигон – Алтай». – 1994. – № 4. – С. 8–14.

169. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология : Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2005. – 591 с.

170. Сокур, Т.Н. Состояние репродуктивного здоровья девочек, девушек и юных женщин, проживающих в условиях постоянного воздействия малых доз радиации / Т.Н. Сокур // Акушерство, гинекология и перинатология. – 2001. – № 4. – С. 10–15.

171. Степанова, Е.И. Клинико–генетическая и цитогенетическая характеристика детей, родившихся у участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии / Е.И. Степанова, Е.А. Скварская // Междунар. конф. «Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций» (Москва, 10–13 июня 2002 г.). – М., 2002. – С. 115–116.

172. Стрижаков, А.Н. Значение доплерометрии маточно–плацентарного и плодово–плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и метода родоразрешения / А.Н. Стрижаков, А.Т. Бунин, М.В. Медведев и др. // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 3. – С. 24–27.

173. Сухих, Г.Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляева, Л.В. Ванько и др. // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.

174. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит. Руководство для врачей. / Г.Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

175. Талалаева, Г.В. Особенности трансгенерационных эффектов в когортах лиц радиационного риска / Г.В. Талалаева // 6–й Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность), Москва, 25–28 окт., 2010 : тез. докл. – М., 2010. – С. 128.

176. Татарчук, Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – Киев: Заповіт, 2003. – 300 с.

177. Тахауов, Р.М. Основные подходы к оценке влияния радиационного фактора на организм человека / Р.М. Тахауов, А.Б. Карпов, Н.В. Гончарова и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2005. – № 2. – С. 88–98.

178. Тельнов, В.И. Распределение генетических маркеров у потомков облученных людей / В.И. Тельнов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2008. – Т. 48, № 5. – С. 545–552.

179. Трунова, Л.А. Особенности иммунного реагирования у девушек пубертатного возраста с хроническими инфекционно–воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии ремиссии / Л.А. Трунова, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк и др. // International Journal on Immunorehabilitation. – 2010. – № 2. – С. 93–96.

180. Трухачева, Н.В. Практическое руководство по статистической обработке экспериментальных данных / Н.В. Трухачева, Н.П. Пупырев. – Барнаул, 2010. – 249 с.

181. Фадеева, Н.И. Состояние здоровья женщин и новорожденных в районах экологического неблагополучия в Алтайском крае : автореф. ... дис. ... д-ра мед. наук / Н.И. Фадеева. – М., 1994. – 31 с.

182. Фролов, М.В. Оценка репродуктивной функции женщин при острых и хронических воспалительных заболеваниях придатков матки / М.В. Фролов // Вестн. Воронежского государственного технического университета. – 2006. – № 7. – С. 21–26.

183. Хабаров, А.С. Динамика иммунорегуляторных цитокинов у потомков второго поколения лиц, находившихся на следе ядерного взрыва на Семипалатинском полигоне, после иммунорегуляции / А.С. Хабаров, Я.Н. Шойхет, В.А. Козлов и др. // Пробл. клинической медицины. – 2005. – № 1. – С. 74–78.

184. Хаитов, Р.М. Современные иммуномодуляторы: Основные принципы их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2006. – № 2. – С.34 – 37.

185. Царегородцева, М.В. Аутоиммунная овариальная недостаточность

воспалительного генеза / М.В. Царегородцева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 2. – С. 37–42.

186. Цветовская, Г.А. Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в Западно-Сибирском регионе / Г.А. Цветовская, Е.Д.Чикова, Г.И.Лифшиц и др.// Фундаментальные исследования. – 2010. – № 10. – С. 72 – 79.

187. Влияние цитокинов на функции нервных клеток / С.С. Цыганок, А.П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 2. – С. 81–82.

188. Черешнев, В.А. Иммунопрофилактика, иммунокоррекция и иммунореабилитация как составные части клинической иммунологии / В.А. Черешнев, Н.И. Кеворков // Int. J. Immunorehabilitation. – 1998. – № 7. – С. 7.

189. Чучин, М.Ю. Церебральный синус–тромбоз в детском возрасте / М.Ю. Чучин // Педиатрия. – 2005. – № 2. – С. 63–70.

190. Шабунова, А.А. Репродуктивное здоровье как фактор качества воспроизводства населения / А.А. Шабунова, О.Н. Калачикова // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2009. – № 3 (7). – С. 73–81.

191. Шахтарин, В.В. Влияние йодной эндемии на развитие радиогенного рака щитовидной железы у детей и подростков / В.В. Шахтарин, А.Ф. Цыб, В.Ф. Степаненко, Л.Ф. Марченко // Вопр. онкологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 311–317.

192. Шестакова, Ж.Н. Частота, структура и повреждающие факторы бесплодного брака в сельской и городской популяции Алтайского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж.Н. Шестакова. – Омск, 2009. – 22 с.

193. Шеффе, Г. Дисперсионный анализ / Г. Шеффе. – М.: Наука, 1980. – 512 с.

194. Шинкаркина, А.П. Структура патологии щитовидной железы у молодого населения загрязненных радионуклидами территорий России по данным Чернобыльского банка ткани / А.П. Шинкаркина, А.Ю. Абросимов, Е.Ф. Лушников // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике (г. Гомель, 31 января 2013 г.) : материалы междунар. науч.–практ. конф. / под общ. ред. д-ра мед. наук, доц. А.В. Рожко. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2013. – 120 с.

195. Ширшев, С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции / С.В. Ширшев. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 431 с.

196. Шойхет, Я.Н. Иммунная система населения, облученного на следе ядерного взрыва / Я.Н. Шойхет, В.А. Козлов, В.И. Коненков, В.И. Киселев, В.А. Труфакин, С.В. Сенников, И.Б. Колядо, А.И. Алгазин. – Барнаул: Аз Бука, 2002. – 248 с.

197. Шойхет, Я.Н. Иммунный статус населения, проживающего в районах экологического неблагополучия / Я.Н. Шойхет, В.А. Козлов, В.А. Труфакин, В.И. Коненков, И.Б. Колядо и др. – Барнаул: Азбука, 2007. – Т. 1. – 185 с.

198. Шойхет, Я.Н. Интерпретация доз в оценках дозозависимых отдельных последствий для облучаемого населения и необходимость совершенствования критерия оценки / Я.Н. Шойхет, В.А. Резонтов, В.М. Лоборев, В.И. Киселев // Вестн. науч. программы «Семипалатинский полигон – Алтай». – 1995. – № 1. – С. 5–12.

199. Шойхет, Я.Н. Последствия радиационного воздействия ядерных испытаний на население Алтайского края и меры по его социальной защите / Я.Н. Шойхет, В.М. Лоборев, В.В. Судаков и др. / под общ. ред. С.К. Шойгу. – Барнаул: Азбука, 2003. – 411 с.

200. Щепин, О.П. Здоровье населения Российской Федерации: проблемы и перспективы / О.П. Щепин // Вестн. РАМН. – 1996. – № 6. – С. 11–17.

201. Щербов, Б.Л. Сравнительная характеристика современного радиоактивного загрязнения территорий Западной Сибири, прилегающих к Семипалатинскому и Новоземельскому полигонам (на примере Алтая и Пур–Тазовского междуречья) / Б.Л. Щербов, В.Д. Страховенко, И.Н. Маликова, Л.П. Осипова и др. // Сиб. экологич. журн. – 2000. – № 1. – С. 51–60.

202. Юрченко, Л.Н. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии / Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев и др. – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – С. 17–22.

203. Юхно, Т.Р. Влияние интерлейкинов 1 и 2 на систему гемостаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Р. Юхно. – Чита, 1999. – 22 с.

204. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.

205. Яблоков, В.Я. Миф о безопасности малых доз радиации: Атомная мифология / В.Я. Яблоков. – Центр экологической политики России, ООО «Проект-Ф», 2002. – 145 с.

206. Agha, A. Hypothalamic – pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults / A. Agha, M. Sherlock, S. Brennan et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 6355–6360.

207. Barker, D.J. Fetal programming of coronary heart disease / D.J. Barker // Trends Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 13, N 9. – P. 364–368.

208. Bath, L.E. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement / L.E. Bath, H.O. Critchley, S.E. Chambers et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1999. – Vol. 106. – P. 1265–1272.

209. Beebe, F.W. Reflections on the work of the Atomic Bomb Casualty Commission in Japan / F.W. Beebe // Epidemiol Rev. – 1979. – N 1. – P. 184–210.

210. Bidwell, J. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases / J. Bidwell, L. Keen, G. Gallagher et al. // Genes and Immunity. – 1999. – Vol. 1. – P. 3–19.

211. Bird, A. Perceptions of epigenetics / A. Bird // Nature. – 2007. – Vol. 447, N 7143. – P. 396–398.

212. Brandtzaeg, P. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2, alpha-2-antiplasmin, plasminogen, and endotoxin levels in systemic meningococcal disease / P. Brandtzaeg, G.B. Joo, B. Brusletto, P. Kierulf // Thromb.Res. Thromb Res. – 1990. – Vol. 57. – P. 271–278.

213. Brennan, D. Tumor necrosis factor and IL-1 in New Zealand black/white mice. Enhanced gene expression and acceleration of renal injury / D. Brennan, M. Yui, R. Wuthrich et al. // J. Immunol. – 1989. – Vol. 143, N 11. – P. 3470–3475.

214. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // Thromb. Res. – 2004. – Vol. 114, N 5–6. – P. 409–414.

215. Chiarelli, A.M. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer / A.M. Chiarelli, L.D. Marrett, G.A. Darlington // *Epidemiology*. – 2000. – Vol. 11, N 2. – P. 161–166.

216. Chikanza, I.C. Reciprocal interactions between the neuroendocrine and immune systems during inflammation / I.C. Chikanza, A.B. Grossman // *Rheum. Dis Clin North Am*. – 2000. – Vol. 24, N 4. – P. 693–711.

217. Coussens, L.M. Inflammation and cancer / L.M. Coussens, Z. Werb // *Nature*. – 2002. – Vol. 420, N 6917. – P. 860–867.

218. Cristiansen, O.B. Is the expression of classical HLA class I antigens on trophoblast of importance for human pregnancy? / O.B. Cristiansen, H.P. Mohapeloa, B. Pedersen et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1998. – Vol. 40, N 3. – P. 158–164.

219. Critchley, H.O. Impact of cancer treatment on uterine function / H.O. Critchley, W.H. Wallace // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 34. – P. 64–68.

220. Dolitzky M., Inbal A., Brenner B. et al. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 86. — P. 362.

221. Demoise, C.F. Effects of Age and Radiation Exposure on Chromosomes in a Marshall Island Population / C.F. Demoise, R.A. Conard // *Journal of Gerontology*. – 1972. – Vol. 27, N 2. – P. 197–201.

222. Douple, E.B. Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki / E.B. Douple, K. Mabuchi, H.M. Cullings et al. // *Disaster Med Public Health Prep.* – 2011. – Suppl 1. – P. S122–S133.

223. Faddy, M.J. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause / M.J. Faddy, R.G. Gosden, A. Gougeon et al. // *Hum. Reprod.* – 1992. – Vol. 7, N 10. – P. 1342–1346.

224. Feldmann, M. Lasker clinical medical research award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases / M. Feldmann, R.N. Maini // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, N 10. – P. 1245–1250.

225. Fenichel, P. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies

during spontaneous premature ovarian failure / P. Fenichel, C. Sosset, P. Barbarino-Monnier et al. // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12, N 12. – P. 2623–2628.

226. Fliedner, T.M. Hematological indicators to predict patient recovery after whole-body irradiation as a basis for clinical management / T.M. Fliedner // *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II* / Eds. R.C. Ricks, S.A. Fry. – New York : Elsevier, 1988. – P. 445–459.

227. Foca, Z.J. Factor V Leiden and prothrombin G 20210A mutations, but not methylentetrahydrofolatereductase C677T, are associated with recurrent miscarriages / Z.J. Foca, A.F. Lambropoulus, H. Saravelos et al. // *Hum Reprod.* – 2000. – Vol. 15. – P. 458–462.

228. Folsom, A.R. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors / A.R. Folsom, M. Cushman, M.Y. Tsai et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 99, N 8. – P. 2720–2725.

229. Fulghesu, A.M. IL-6 serum levels and production is related to an altered immune response in polycystic ovary syndrome girls with insulin resistance / A.M. Fulghesu, F. Sanna, S. Uda et al. // *Mediators Inflamm.* – Vol. 2011. – Article ID 3893.

230. Gambling, L. Effect of iron deficiency on placental transfer of iron and expression of iron transport proteins in vivo and in vitro / L. Gambling, R. Danzeisen, S. Gair // *Biochem J.* – 2001. – Vol. 356, Pt 3. – P. 883–889.

231. Gleeson, H.K. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours / H.K. Gleeson, S.M. Shalet // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2004. – Vol. 11, N 4. – P. 589–602.

232. Gleicher, N. Some thoughts on the reproductive autoimmune failure syndrome (RAFS) and Th-1 versus Th-2 immune responses / N. Gleicher // *Am J Reprod Immunol.* – 2002. – Vol. 48, N 4. – P. 252–254.

233. Goldman, S. Triiodothyronine (T3) modulates hCG-regulated progesterone secretion, cAMP accumulation and DNA content in cultured human luteinized granulosa cells / S. Goldman, M. Dirnfeld, H. Abramovici, Z. Kraiem // *Mol Cell Endocrinol.* – 1993. – Vol. 96, N 1–2. – P. 125–131.

234. Gostout, B.S. TAP 1, TAP 2 and HLA-DR2 alleles are predictors of cervical

cancer vist / B.S. Gostout, G.A. Poland, E.S. Calhoun et al. // *Gynecol Oncol.* – 2003. – Vol. 88, N 3. – P. 326–332.

235. Gougeon, A. Regulation of ovarian follicular development in primates : facts and hypotheses / A. Gougeon // *Endocrine Reviews.* –2006. – Vol. 17 – P. 121–155.

236. Green, D.M. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / D.M. Green, J.A. Whitton, M. Stovall et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, N 4. – P. 1070–1080.

237. Grotto, H.Z.W. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis / H.Z.W. Grotto // *Med. Oncol.* – 2008. – Vol. 25, N 1. – P. 12–21.

238. Gruber, F. Direct binding of Nur77/NAK-1 to the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) promoterregulates TNF alpha-induced PAI-1 expression / F. Gruber, P. Hufnagl, R. Hofer-Warbinek et al. // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, N 8. – P. 3042–3048.

239. Haralambous, E. Role of functional plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoterpolymorphism in susceptibility, severity, and outcome of meningococcal disease in Caucasian children / E. Haralambous, M.L. Hibberd, P.W. Hermans et al. // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 2788–2793.

240. Hermans, M. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Gene Polymorphism and Sepsis / M. Hermans, P.W. Hazelzet // *Clin Infect Dis.* – 2005. – Vol. 41, Suppl 7. – P. S453–S457.

241. Hooper, W.C. Endothelial cell protein S synthesis is upregulated by the complex of IL-6 and soluble IL-6 receptor / W.C. Hooper, D.J. Phillips, B.L. Evatt // *Thromb Haemost.* – 1997. – Vol. 77, N 5. – P. 1014–1019.

242. Jhun, H.J. Korean atomic bomb survivors' report on the present status and health of their children: a mail questionnaire survey / H.J. Jhun, Y.S. Ju, J.B. Kim, J.K. Kim // *Med Confl Surviv.* – 2006. – Vol. 22, N 4. – P. 275–282.

243. Kelley, K.W. Protein hormones and immunity [Text] / K.W. Kelley, D.A. Weigent, R. Kooijman // *Brain. Behav. Immun.* – 2007. – Vol. 21, N 4. – P. 384–392.

244. Kirnbauer, R. Regulation of epidermal cell interleukin-6 production by UV light and corticosteroids / R. Kirnbauer, A. Kosk, P. Neuer et al. // *J. Invest. Dermatol.* –

1991. – Vol. 96, N 4. – P. 484–489.

245. Kurbatov, A.V. Reproductive function of women–descendants of the first generation of «Mayak» nuclear enterprise personnel / A.V. Kurbatov, I.A. Vologodskaya, A.V. Henkel, I.A. Ponomareva // *International Journal of Radiation Medicine*. – 2004. – Vol. 6, N 1–4. – P. 135–143.

246. Kuznik, B. Immune mechanisms of the hemostatic system regulation / B. Kuznik, N. Tsybikov, Yu. Vitkovsky // *Thrombosis and Haemostasis. Suppl. Abstracts of XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. – Florence, Italy, 1997. – P. 111.

247. Kuznik, B.I. Immune Mechanisms Regulating the haemostasis System / B.I. Kuznik, N.N. Tsybikov // *Hematol. Rev.* – 1992. – Vol. 3, Part 2. – P. 43–70.

248. Littley, M.D. Radiation–induced hypopituitarism is dosedependent / M.D. Littley, S.M. Shalet, C.G. Beardwell et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1989. – Vol. 31, N 3. – P. 363–373.

249. Mazor, M. Cytokines and preterm labour / M. Mazor, J. Cohen, R. Romero et al. // *Fetal and Maternal Medicine review*. – 1995. – Vol. 7. – P. 207–233.

250. Murata, A. Serum IL–6, C–reactive protein and pancreatic secretory trypsin inhibitor as acute phase reactants after major thoraco–abdominal surgery / A. Murata, M. Ogawa, T. Yasuda et al. // *Immunol. Invest.* – 1990. – Vol. 19, N 3. – P. 271–278.

251. Neel, J.V. The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki: preliminary report / J.V. Neel, W.J. Schull, D.J. McDonald et al. // *Science*. – 1953. – Vol. 118, N 3071. – P. 537–541.

252. Nelson, S.M. Anti–Mullerian hormone–based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception / S.M. Nelson, R.W. Yates, H. Lyall et al. // *Hum Reprod*. – 2009. – Vol. 24, N 4. – P. 867–875.

253. Ogawa, M.M. Hiroshima, an experience that can never be forgotten: long–term follow–up of Hiroshima survivors / M.M. Ogawa, H. Sasaki // *International Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 50, N 7. – P. 890–892.

254. Poort, S.R. A common genetic variation in the 3'–untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase

in venous thrombosis / S.R. Poort, F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma, R.M. Bertina // *Blood*. – 1996. – Vol. 88, N 10. – P. 3698–3703.

255. Report to the General Assembly with Scientific Annexes 2013 / United Nations; United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. - New York: UNSCEAR, 2014. – Vol. 1. Scientific Annex A. - 321 p.

256. Schneider, H.J. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors / H.J. Schneider, S. Rovere, G. Corneli et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, N 4. – P. 559–566.

257. Sehgal, P.B. Interleukin-6-type cytokines / P.B. Sehgal, L. Wang, R. Rayanade et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 762. – P. 1–14.

258. Seli, E. Sex steroids and the immune system / E. Seli, A. Arici // *Immunology and allergy clinics of North America*. – 2002. – Vol. 22, N 3. – P. 407–433.

259. Silverman, M.N. Immune Modulation of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis during Viral Infection / M.N. Silverman, B.D. Pearce, C.A. Biron, A.H. Miller // *Viral. Immunol.* – 2005. – Vol. 18, N 1. – P. 41–78.

260. Skinner, M.K. Endocrine disruptors and epigenetic transgenerational disease etiology / M.K. Skinner // *Pediatric Research*. – 2007. – Vol. 61, N 5 Pt 2. – P. 48R–50R.

261. Sklar, C.A. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood / C.A. Sklar // *Growth, Genetics and Hormones*. – 2001. – Vol. 17. – P. 37–42.

262. Smetnik, V.P. Non-immediate gynecology: Rukovodstvo dlya vrachey / V.P. Smetnik, L.G. Tumilovich. – M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2003 (in Russian).

263. Steel, J.H. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor / J.H. Steel, S. Malatos, N. Kennea et al. // *Pediatr Res*. – 2005. – Vol. 57, N 3. – P. 404–411.

264. Stermberg, E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens / E.M. Stermberg // *Nat. Rev Immunol.* – 2006. – Vol. 6, N 4. – P. 318–328.

265. Tachiiri, S. Analysis of gene expression profiles after gamma irradiation of normal human fibroblasts / S. Tachiiri, T. Katagiri, T. Tsunoda et al. // *J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 64, N 1. – P. 272-279.

266. Thomson, A.B. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation / A.B. Thomson, H.O. Critchley, C.J. Kelnar et al. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 16. – P. 311–334.

267. Tokuoka, S. Malignant and benign ovarian neoplasms among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1980 / S. Tokuoka, K. Kawai, Y. Shimizu et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 1987. – Vol. 79, N 1. – P. 47–57.

268. Tuo, W. Lymphokines / W. Tuo, F–W. Bazer, W.C. Brown // *Encyclopedia of reproduction.* – 1999. – Vol. 2. – P. 1102–1118.

269. Tycko, B. Epigenetic gene silencing in cancer / B. Tycko // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105, N 4. – P. 401–407.

270. Verspyck, E. Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires. *Revue de la littérature* / E. Verspyck, L. Marpeau // *La revue de medecine interne.* – 2005. – Vol. 26. – P. 103–118.

271. Vinatier, D. Immunological aspects of ovarian function: role of the cytokines / D. Vinatier, P. Dufour, N. Tordjeman–Rizzi et al. // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology.* – 1995. – Vol. 63, N 2. – P. 155–168.

272. Vink, A. Accessory factors involved in murine T cell activation. Distinct roles of IL 6, IL 1 and tumor necrosis factor / A. Vink, C. Uyttenhove, P. Wauters et al. // *Eur. J. Immunol.* – 1990. – Vol. 20, N 1. – P. 1–6.

273. Wakim, A.N. Influence of thyroxine on human granulosa cell steroidogenesis in vitro / A.N. Wakim, S.L. Polizotto, D.R. Burholt // *J Assist Reprod Genet.* – 1995. – Vol. 12, N 4. – P. 274–277.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

## Приложение 1

## Тематическая карта

1. «Паспортные и физические данные» (наименование населенного пункта обследуемого, дата рождения, место рождения, образование, рост, вес).
2. «Изучение наследственных факторов» (характер наследственной патологии, линия наследования, наличие репродуктивных потерь у близких родственников).
3. «Экстрагенитальные заболевания» (на основании опроса, данных медицинской документации).
4. «Менструальная функция» (возраст и характер становления менструальной функции, дата последней менструации).
5. «Гинекологические заболевания, контрацепция» (перенесенные гинекологические заболевания, начало половой жизни, контрацепция).
6. «Акушерский анамнез» (паритет, течение родов, способ родоразрешения, акушерские осложнения, течение послеродового периода, состояние новорожденных).

## Карта медицинского осмотра

Все признаки в карте сгруппированы в следующие разделы:

1. «Паспортные данные» (наименование населенного пункта, Ф.И.О. обследуемого, дата рождения, пол, национальность, адрес, место работы, профессия, общественная группа, дата осмотра).
2. «Физическое развитие» (данные антропометрических измерений).
3. «Функциональное состояние» (частота пульса, артериальное давление, проб с физической нагрузкой)
4. «Отоларингологическое обследование» (состоит из 31 признака, характеризующих состояние уха, горла и носа).
5. «Офтальмологическое обследование» (состоит из 20 признаков, определяющих порядок и программу исследования).
6. «Дерматологическое обследование» (оценка состояния кожи, наличия патологических элементов на коже, видимых слизистых, наличие индураций кожи, состояние волос, ногтей).
7. «Неврологическое и психосоматическое обследование» (охватывает 38 признаков, характеризующих состояние нервной системы)
8. «Хирургическое обследование» (охватывает 25 параметров, симптомов и синдромов, обеспечивающих информацию по 8 узким специальностям хирургического профиля).
9. «Терапевтическое обследование» (состоит из 5 подразделов в соответствии с системами организма: система дыхания (12 признаков), система кровообращения (19 признаков), пищеварительная система (8 признаков), эндокринная система (14 признаков), система кровообращения (12 признаков), пищеварительная система (8 признаков), эндокринная система (14 признаков), мочеполовая система (5 признаков).
10. «Акушерско – гинекологическое обследование» (состоит из 37

признаков, оценка менструальной функции (9 признаков), гинекологические заболевания (8 признаков), гинекологические операции (5 признаков), оценка состояния молочных желез, сведения о контрацепции, акушерский анамнез (количество беременностей, родов, медицинских аборт, выкидышей, количество рожденных детей живых и мертвых).

11. «Лабораторные исследования» (клинический анализ крови, общий анализ мочи и кала, флюорография грудной клетки, электрокардиография).

Скриншот программы для ЭВМ «Прогностическая шкала  
риска нарушения репродуктивного здоровья»

Прогностическая шкала риска нарушения репродуктивного здоровья

Отметьте наличие фактора или отклонение показателя от нормы

**Наследственные факторы**

Линия наследования:

Отягощенный репродуктивный анамнез у матерей и прамаатерей

**Анамнестические данные**

Менархе (старше 14 лет)

Хронический эндометрит

Нарушение менструальной функции

Отсутствие осложненного течения предыдущих беременностей

Самопроизвольное прерывание беременности в 1 триместре в анамнезе

Отсутствие преждевременных родов в анамнезе

**Лабораторные данные**

Тиреотропный гормон

Норма фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)

Отношение ЛГ/ФСГ

Т-киллеры/супрессоры %

Иммунорегуляторный индекс

Интерлейкин 6

Гомозигота PAI

**64,5**  
**Высокий риск**