

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱ
Լ. Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ ԱՆԱՀԻՏ ԳԵՎՈՐԳԻ

**ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ ԲՆԱԿՎՈՂ ՉԵՆՈՒԲԻԼՅԱՆ ԱԵԿ-ի ՎԹԱՐԻ ՀԵՏԵՎԱՆՔՆԵՐԻ
ՎԵՐԱՑՄԱՆ
ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻՆ ՄԱՍՆԱԿՑԱԾ ԱՆՁԱՆՑ ՄՈՏ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ և
ՊԱԹՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄ**

Գ.00.09 - «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա»
Մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների դոկտորի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ - 2020

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. АКАД. Л. А. ОРБЕЛИ

КАРАПЕТЯН АНАИТ ГЕВОРКОВНА

**ОЦЕНКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ У ЖИТЕЛЕЙ АРМЕНИИ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ
В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук по специальности
03.00.09 – «Физиология человека и животных»

ЕРЕВАН – 2020

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան
ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի
գիտական խորհրդի նիստում
Գիտական խորհրդատու՝

բ.գ.դ., պրոֆ. Հովհաննիսյան
Լ.Մ.

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

Կ.գ.դ., պրոֆ. Վ.Յ.Սարգսյան

բ.գ.դ., պրոֆ. Ռ.Գ.Սարգսյան

բ.գ.դ., դոցենտ. Ն.Ս. Զարամյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվան
ուռուցքաբանության ազգային
Կենտրոն

Պաշտպանությունը կկայանա «30» ապրիլի 2020 թ. ժ. 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի 023-ֆիզիոլոգիա մասնագիտական խորհրդի կիստում (375028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գրադարանում և <http://www.physiol.sci.am> կայքում:

Ստեղծագիրն առաքված է «18» մարտի 2020 թ.

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝
կենսաբանական գիտությունների թեկնածու

Ն. Է. Թադևոսյան



Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета Института Физиологии НАН РА им акад. Л.А. Орбели

Научный консультант:

д.м.н., проф. Оганесян

Официальные оппоненты:

д.б.н., проф. В.А. Саркисян

д.м.н., проф. Р.Г. Саргсян

д.м.н., доц. Н.С.Карамян

Ведущая организация:

Национальный центр онкологии имени
В.А. Фанарджяна

Защита состоится «30» апреля 2020г. в 13⁰⁰ на заседании специализированного совета “023-Физиология” при Институте Физиологии НАН РА им акад. Л.А. Орбели (РА, 0028, ул. Бр. Орбели 22).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Физиологии им акад. Л.А. Орбели НАН РА и на сайте <http://www.physiol.sci.am/>
Автореферат разослан «18» марта 2020г.

Ученый секретарь специализированного совета
кандидат биологических наук



Н.Э.Тадвոսյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

В результате Чернобыльской аварии в Армении появился большой контингент лиц, принимавших непосредственное участие в ее ликвидации, и составивших «группу риска» среди нашего населения (более 3000 человек). Контроль за

состоянием здоровья этой когорты осуществляется в Национальном ожоговом центре МЗ РА с 1986г.

Наблюдение за этой «группой риска» проводится по разработанной в Центре 3-х этапной системе, включающей диспансерный, стационарный и реабилитационный этапы [Оганесян А.Н., 2006; Мириджанян М.И., 2002]. Для контроля и четкого, своевременного исполнения этой работы на современном уровне в Центре создан банк данных, который входит в Республиканский регистр. Проведение долговременного эпидемиологического мониторинга здоровья ликвидаторов последствий аварии (ЛПА), с анализом различных показателей заболеваемости по данным диспансеризации, позволил реально оценить тенденции и дать прогноз на будущее, определить стратегию и тактику диспансерного наблюдения, осуществить разработку и проведение профилактических программ, направленных на сохранение здоровья этого контингента. Анализ полученных медицинских результатов о состоянии здоровья ликвидаторов аварии с помощью методов системного анализа является основной задачей работы.

Важной задачей исследования является научно-обоснованное выделение радиационного и некоторых нерадиационных факторов как причины болезней соматических систем человека, что превратилось в чрезвычайно сложную проблему, требующую всестороннего изучения.

Накопленные к настоящему времени радиобиологические данные требуют систематизации, обобщения и теоретического анализа. В работе использована современная методология построения биологически мотивированных динамических моделей с ключевыми переменными и параметрами, что дает возможность провести полное аналитическое исследование этих моделей и возможность оценки эффективности лечения и прогноза.

На данном этапе существует много работ, посвященных анализу медицинских последствий, радиационной эпидемиологии и определению фактических радиационных рисков [Ivanov V.K. et al., 2004; 2015]. Тем не менее, остаются вопросы, которые требуют дополнительного исследования и более детального описания и оценки. С этой целью были проведены следующие работы:

- впервые в Армении с помощью методов системного анализа изучена многофакторность влияния радиационного и не радиационного воздействий на организм, заболеваемость и смертность. Проведена количественная оценка факторов, влияющих на формирование дозы облучения ликвидаторов, что дает возможность реконструкции доз облучения лиц, у которых она не известна.
- индуцированный различными факторами (в том числе ионизирующей радиацией) сдвиг в какой-либо системе организма ведет к несостоятельности или неполному функционированию другой системы. Поэтому, интерпретируя клинические тесты, применяемые для оценки иммунной, генетической и др. систем, в работе проведена оценка состояния организма в комплексе, с применением алгоритмов оценок и учетом взаимовлияния и взаимосвязи этих систем с применением компьютерных технологий и современных методов биостатистики и биомоделирования.

- большое внимание в работе уделяется оценке качества жизни и биологического возраста у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, поскольку это имеет важное значение в плане организации лечения и реабилитации. Использование методов системного анализа здесь имеет большое прогностическое значение.

При оценке патологических изменений в организме армянских ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС учитывали дополнительные осложняющие риск-факторы:

- условия среднегорья и высокогорья (влияние гипоксии),
- влияние психо-эмоционального фактора на людей, переживших землетрясение, тяжелые бытовые и социальные условия, курение, злоупотребление алкоголем и др.,
- этнические особенности и т.д.

Целью исследования являются,

- ретроспективная оценка дозообразования;
- выявление закономерностей, относящихся к дозообразованию (зависимость полученной дозы внешнего облучения от следующих факторов: время приезда в зону аварии, продолжительность и характер труда, место работы);
- проведение статистической оценки показателей здоровья, структуры заболеваемости и смертности в динамике с тем, чтобы определить ранние и отдаленные последствия аварии на ЧАЭС;
- оценка степени влияния радиационного и нерадиационных факторов на показатели здоровья и физиологические изменения;
- оценка влияния ионизирующего излучения (ИИ) на иммунологические, цитогенетические и биохимические показатели периферической крови в комплексе и во взаимосвязи.

Научная новизна работы

Совершенствование знаний о влиянии ионизирующей радиации (ИР) на человека, животных и биосферу в целом крайне необходимо для прогнозирования радиационной опасности и разработки методов защиты и терапии лучевых поражений. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных долгосрочных исследований отдаленных последствий аварии на ЧАЭС, проведенных международными организациями (ООН, МАГАТЭ и ВОЗ). Во всех странах (в основном Россия, Украина и Беларусь), пострадавших от Чернобыльской катастрофы, проводятся крупномасштабные исследования по оценке радиационных рисков онкологической, неонкологической заболеваемости, смертности ликвидаторов и жителей загрязненных территорий. Однако, анализ многолетних динамических исследований требует использования количественной оценки для прогноза биологических последствий радиационного воздействия на важнейшие функциональные системы организма лиц.

С этой целью впервые проведена не только реконструкция доз ИИ, полученных ликвидаторами аварии, но и выявлена связь доз облучения с заболеваемостью и

изменением эндокринных, иммунологических и цитогенетических показателей ликвидаторов. Разработаны модели рисков радиогенных последствий, рассчитаны риски заболеваний и цитогенетических изменений, которые проявляются через 25-30 и более лет после облучения.

С помощью методов системного анализа в значительной степени уточнены данные о развитии заболеваемости и смертности ликвидаторов, оценка воздействия радиационных и различных нерадиационных факторов на физиологические изменения, изменения качества жизни и скорости биологического старения ликвидаторов.

Особая роль в динамических исследованиях отведена методу дисперсионного факторного анализа, который позволяет отделить доли влияния радиационного фактора от нерадиационных (возраст, курение, гипоксия, злоупотребление алкоголем, стресс и т.д.), благодаря чему выявлены доли влияния радиационного фактора на заболеваемость нервной системы (НС), сердечно-сосудистой системы (ССС), хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др. в динамике на протяжении 30 лет.

Применение двухфакторного дисперсионного анализа позволило выявить отчетливую зависимость иммунного статуса ликвидаторов от времени их участия в ликвидационных работах на ЧАЭС, свидетельствуя о существенной иммунодепрессивной роли радиационного фактора на протяжении всего периода наблюдений.

Практическая значимость работы

На основе разработанного в Центре компьютеризированной системы – «Республиканского регистра» проведено изучение состояния здоровья ликвидаторов Чернобыльской аварии, основанное на результатах диспансерно-клинического наблюдения, что способствует своевременному пониманию механизмов развития патологии различных органов и систем, проведению профилактических и лечебных мероприятий, организации оптимальной реабилитации этих лиц с целью их своевременного возвращения к трудовой деятельности и определению прогноза в отношении развития отдаленных последствий. Исследование имеет важное значение для ранней диагностики, экспертной оценки инвалидности, трудоспособности и профессиональной пригодности пострадавших.

Проведена работа, которая позволила с помощью предложенных нами методов системного анализа, алгоритмизации, структурных схем и моделей, расчета рисков радиационных эффектов, оценить результаты эпидемиологических исследований у жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проходящих ежегодное обследование в Национальном ожоговом центре на протяжении многих лет (1986-2017гг).

В заключение, следует отметить, что основными целями дальнейшего функционирования «Регистра» являются исследования по оценке значимости радиационных рисков при малых дозах облучения и выработка реальных

практических рекомендаций для практического здравоохранения по минимизации медицинских последствий аварии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Систематизация полученных результатов и описание изменений математическими и статистическими методами позволяет объективно оценить заболеваемость и смертность, изменение показателей крови, генетические изменения у ликвидаторов.
2. Возможность оценки развития онкологических и соматических изменений с помощью методов системного анализа и моделирования, степень влияния и воздействия различных радиационных и нерадиационных факторов на заболеваемость, эндокринные, иммунологические и цитогенетические изменения показателей у ликвидаторов;
3. Возможность оценки физиологических изменений от ИР и таких нерадиационных факторов, как высокогорная гипоксия, долговременный стресс обусловленный землетрясением.
4. Оценка развития естественных процессов биологического старения и качества жизни ликвидаторов в зависимости от воздействия малых доз ИР, других нерадиационных факторов риска и роста заболеваемости.
5. Возможность проведения ретроспективной оценки дозовых нагрузок и прогноза развития заболеваемости по различным системам, оценки радиационных рисков онкологических и неонкологических заболеваний.

Апробация работы. Работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Специализированного совета 023-Физиология в **Институте** Физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА. Основные результаты работы были представлены на следующих международных научных конференциях:

- II Международной конференции “Modern Problems of Genetics, Radiobiology, Radioecology and Evolution” (Дубна, 2005);
- Международной конференции «Радиобиологические эффекты: риск, минимизация, прогноз» (Киев, 2005г.);
- на V, VI съездах по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) (Москва, 2006г.; 2010г.);
- Международной конференции «Двадцать лет Чернобыльской катастрофы. Взгляд в будущее» (Киев, 2006г.);
- Международной научной конференции «Радиация и Чернобыль. Ближайшие и отдаленные последствия» (Гомель, 2007г.);
- Международной научной конференции «Медико-биологические последствия чернобыльской катастрофы» (Гомель, 2009г.);
- Global Conference on Radiation Topics – Preparedness, response, protection and Research, ConRad, (Munich, Germany, 2015);

- Международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике» (Гомель, 2015);
- Российской научной конференции с международным участием «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии» (Санкт-Петербург, 2015);
- Fourth International Conference on Radiation and Applications in Various fields of Research (Nis, Serbia, 2016);
- Международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике» (Гомель, 2016);
- Fifth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD 2017) (Nis, Serbia, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 33 научных статьи.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, глав с изложением собственных исследований, их обсуждения, заключения и выводов. Работа изложена на 291 странице текста, иллюстрирована 60 таблицами и 122 рисунками. Список цитированной литературы включает 383 источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснованы актуальность темы исследования, цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Обзор литературы включает подробный анализ современных представлений о влиянии малых доз радиации на организм человека, видах формирования доз облучения, методах ретроспективной дозиметрии, о медицинских последствиях аварии на ЧАЭС, современных методах анализа медико-биологических показателей для выявления причинно-следственных связей и приоритетов а также об оценке радиационных рисков онкологических и неонкологических заболеваний.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка программного обеспечения данных диспансеризации-системы “Регистр”.

Предполагалось что Регистр может служить основой проведения проспективного эпидемиологического исследования при радиационном воздействии в широком спектре доз, полученных ликвидаторами, а также формирования и уточнения постановки задач фундаментальной радиационной медицины и физиологии, таких как:

- изучение состояния адаптивно-компенсаторных резервов организма человека в условиях воздействия радиационного фактора с целью прогнозирования последствий его повреждающего действия и разработки методов профилактики и коррекции при лечении;
- изучение (определение вероятности) дозозависимых пролангированных медицинских эффектов в различных половозрастных группах участников ликвидации ядерной аварии или лиц, длительное время работавших в условиях радиационного воздействия.

База данных - специальные программные средства для хранения в компьютерах информации и сами хранимые данные [Церковский Г.Ф., 2007]. Подсистема “База данных” является одной из составных частей математического обеспечения “Регистра”, который предназначен для автоматизированного ведения архива первичных документов, обеспечения полноты и качества информации в документах, информационной поддержки диспансеризации, и возможной связи с другими (статистическими) программами.

При первой диспансеризации на каждое лицо заполняется регистрационная карта, в которой содержатся паспортно-регистрационные данные сведения о месте проживания, нахождении в зоне радиоактивного воздействия, состоянии здоровья на момент аварии и другие сведения. Регистрационная карта является основным документом в регистре для однозначной идентификации лица. На каждое лицо в регистре хранится только одна регистрационная карта, в которой записан уникальный для данного учреждения регистрационный номер лица.

При каждом диспансерном осмотре на лицо заполняется также кодировочный талон, содержащий сведения о состоянии здоровья и перенесенных заболеваниях в период между осмотрами. Обычно на каждое лицо, занесенное в регистр ежегодно заполняется по одному кодировочному талону.

Данные об индивидуальных лучевых нагрузках заносятся в листы учета данных дозиметрии, которые обычно заполняются при первом обследовании и затем с различной периодичностью для различных категорий лиц. Кодировочные талоны и листы учета данных дозиметрии принято называть динамическими, поскольку они поступают в регистр многократно в результате проведения диспансерных осмотров.

Методы исследования показателей крови

Маркерной для радиационного поражения человека является кроветворная ткань, пролиферирующие клетки которой входят в число наиболее радиочувствительных элементов организма [Жипяев Е.Г. и др, 2008]. Последствия воздействия ИИ на организм в дозах, не вызывающих развития костно-мозгового синдрома, не исключает повреждающего действия радиационного фактора на систему кроветворения [Колб В.Г., Камышников В.С., 2004].

Учитывая чувствительность кроветворной системы к действию ионизирующих излучений в число показателей, подвергнутых исследованию, были включены показатели биохимических исследований, свертывающей системы, иммунного статуса.

Биохимические исследования: содержание холестерина в сыворотке крови определяли по методу Ильяка [Колб В.Г., Камышников В.С., 1982], β -липопротеидов определяли турбидиметрическим методом по Бурштейну и Самай [Boegerhof H., Roka L., 1984], общих липидов в сыворотке крови – по цветной реакции с сульфосфосванилиновым реактивом. Содержание перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови определяли по методике Бенисовича В.И., Идельсона А.И. [Бенисович В.И., Идельсон Л.И., 2003].

Исследование некоторых показателей свертывающей системы крови: время рекальцификации плазмы крови определяли по Методу Бегерхофа [Fuente Hita M.F. Etude, 2003], тромботест – по методу Ита в модификации Котовшиковой [Рутберг Р.А., 1980]. Концентрацию фибриногена и фибринолитическую активность крови определяли по методу Рутберга в модификации Тульчинского [Quick A., 1993], протромбиновый индекс – по методике Квика в модификации Тугалукова [Sigg B., 1982], толерантность плазмы к гепарину – по методу Сигта [Балуда В.П., Баркаган З.С., 1980], фибриноген «В» - по методу Каммайна и Лайонса в модификации Балуды, Русаковой, Токарева [Зигт И.Е., 1986, Петров Р.В. и др. 1994].

Изучение иммунного статуса ликвидаторов было проведено с помощью стандартных унифицированных методов [Петров Р.В. и др., 1994]. Для постановки иммунологических тестов лимфоциты выделены из венозной крови в градиенте фикол-верографина. Для характеристики клеточного звена иммунитета определяли количество Т-, В- и «О»- лимфоцитов методом розеткообразования. Иммунорегуляторные субпопуляции определяли в теофиллиновом тесте по числу теофиллин-резистентных, (E_{TP} -РОК), и теофиллинчувствительных ($E_{TЧ}$ -РОК) лимфоцитов. Уровень основных классов иммуноглобулинов А, G, М (IgA, IgG, IgM) определяли по методу радиальной иммунодиффузии по Mancini. Из факторов неспецифической защиты определяли комплементарную активность сыворотки крови по 100% гемолизу и фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови (фагоцитарное число, процент фагоцитарных клеток и поглотительную способность). Иммунологический статус оценивали в относительном и абсолютном выражениях.

Проводилось также определение гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄), антител к тиреоглобулину радиоиммунными методами. Уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови исследовали, используя отечественные наборы ИБОХ АН БССР. Концентрацию ТТГ в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммунных тест-наборов фирмы «Сорин» (Франция) [Захаров А.Ф. и др., 1986].

Цитогенетические показатели исследовали по общепринятой методике [Oganessian N.M. et al., 2011]. Учет хромосомных aberrаций проводили согласно методическим рекомендациям Института медицинской генетики АМН РФ 1974г.

Для сравнения полученных результатов были получены ориентировочные величины изучаемых показателей у практически здоровых мужчин (20 человек) аналогичного возраста (с 21 до 53 лет), постоянно проживающих на территории Республики Армения. В отдельную группу контроля также вошли 84 практически

здоровых лиц, обследованных в Центре в 1986г. до отъезда в зону аварии на ЧАЭС. Все лабораторные исследования проведены в клиничко-лабораторном отделе Центра.

Статистические методы используемые в исследованиях и анализе материала.

Статистическая обработка цифрового материала, полученного при медицинских и биологических исследованиях, необходима для проверки степени достоверности результатов и правильного их обобщения. Каждый из методов математической статистики имеет определенные возможности и свою ограниченную область применения. Использование метода, не соответствующего данному экспериментальному материалу, может привести к неверным обобщениям и необоснованным выводам [Боровиков В.П., Ивченко Г.И., 2000; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002].

В работе использованы следующие методы системного анализа: регрессионный, дисперсионный факторный, кластерный, дискриминантный и др.

Устанавливали закономерность количественного изменения одного из признаков (функция) при изменении другого (аргумент). Эту закономерность можно далее использовать для прогноза изучаемого явления или выяснения его критических точек [Дюк В., Эммануэль В., 2003]. С этой целью изучаемую связь выражали аналитически, в виде соответствующего уравнения регрессии, и графически, с вычислением точек вычерчиваемой теоретической кривой по найденному уравнению. Для получения уравнения, по которому можно сделать прогноз, проводили интерполирование эмпирической линии регрессии подходящей теоретической линией регрессии, которая даст возможность аналитической интерпретации связи [Гусаров В. М., 2003; Дюк В. Эммануэль В., 2003; Киреев В.И., 2006].

В работе использованы следующие типы теоретических кривых: линейная, гиперболическая, степенная, показательная, экспоненциальная, логарифмическая, параболическая, полиномиальная, логистическая, сплайн, множественная [Волков Е.А., 2004; Турчак Л.И., Плотников П.В., 2002; Pett M.A., Lackey N.R., Sullivan J.J., 2003].

Определена также статистическая значимость выбранных моделей (коэффициент аппроксимации R^2), отмечены доверительные интервалы, рассчитаны ошибки уравнения регрессии. В диссертационной работе представлены только кривые, коэффициент аппроксимации которых выше 0,84.

Для статистического анализа использовали также дисперсионный факторный анализ [Вуколов Э.А., 2004; Славин М.Б., 2009; Соболев А.Д., 2003], который позволяет сравнить дисперсию, вызванную различием между группами, с дисперсией, вызванной внутригрупповой изменчивостью.

Для обработки огромного массива медицинских показателей (сотни тысяч) состояния здоровья когорты ликвидаторов аварии на ЧАЭС впервые широко использовали не только современные методы системного анализа, но и алгоритмизацию, методы прогноза, расчета рисков. Были разработаны программы для расчета коэффициентов регрессий (сплайн, логистическая, множественная и др)

формульное представление которых в стандартных статистических пакетах не предусмотрено.

Для того чтобы избежать большого количества механических ошибок при вычислениях и сократить время обработки исходного материала были созданы программы, с помощью которых мы рассчитывали не только вспомогательные параметры (промежуточные средние), но и по всем вышеперечисленным формулам рассчитывали все параметры необходимые для проверки достоверности [Журавлев Ю. И., Рязанов В. В., Сенько О. В., 2006] и возможности применения этих значений в статистических обобщениях.

С целью получения адекватных ответов о воздействии на организм человека малых доз ИР, выявления зависимости между дозой внешнего облучения (временем приезда в зону аварии) и ее эффектом нами был использован кластерный анализ, который позволил бы руководствоваться не расчетами отдельных показателей крови, а количественной оценкой их взаимосвязи и взаимодействия в целостном организме [Смирнова О.А., Степанова Н.В., 2005]. Принадлежность к одной классификационной группе (кластеру или таксону) зависит не от одного какого-либо, хотя бы и очень важного признака, а от совокупности многих признаков. Оценка каждого члена выборки в нашем случае осуществлялась по показателям периферической крови: гемоглобин, эритроциты, цветной показатель, ретикулоциты, тромбоциты, лейкоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ, гематокрит. Условие выбора – по совокупности свойств ликвидатор должен располагаться или в кластере «лидера» или в отличном от «лидера» кластере. В результате применения кластерного анализа получали матрицу результатов расчета разностей d при сравнении всех ликвидаторов друг с другом и с «лидером». Исходя из матрицы результатов рассчитывается процент правильно выявленных и отнесенных к тому или иному кластеру членов выборки [Гмурман В.Е., 2004].

Дискриминантный анализ применяли для различения (дискриминации) объектов наблюдения по определенным признакам. Например разбиение неоднородной совокупности ликвидаторов на несколько однородных групп (классов, отличающихся по дате пребывания в аварийной зоне) по значениям различных показателей крови. Такое расчленение в дальнейшем дает лучшие результаты моделирования зависимостей между отдельными признаками.

Анализ материала (наряду с разработанными нами программами) проводился также с помощью ряда известных компьютерных программ, предназначенных для статистической обработки массивов цифровых данных. Были использованы: электронная таблица Microsoft Excel и специализированные статистические пакеты StatSoft, SPSS и StatGraphics Plus [Беребин М.А., 2012; Бююль А., Цефель П., 2005].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании многолетних исследований установлено, что на уровень облучения ликвидаторов оказали влияние многие факторы, в том числе: время приезда в радиационно-опасную зону, продолжительность, характер труда и место работ,

использованные средства защиты, уровни радиации в месте работ. Количественная оценка влияния этих факторов на формирование дозы облучения ликвидаторов является основой для реконструкции доз облучения лиц, у которых она не известна, а также выделения групп повышенного радиационного риска.

В результате проведенного статистического анализа было установлено, что показатель - «время приезда» ликвидаторов в зону аварийно-восстановительных работ имеет наиболее значимую связь с уровнем облучения. Коэффициент корреляции (r) между дозой облучения и моментом приезда ликвидаторов для всего массива наблюдений составляет – 0,537, что указывает на достоверную связь ($p < 0.05$). Наличие зависимости между средними значениями дозовых пределов и сроками пребывания в зоне аварийно-восстановительных работ позволяет построить регрессионную кривую (рисунок 1).

Зависимость «доза» – «дата приезда» в зону была описана формулой: $y = 17.11972 * e^{-0.05264 * x}$, где y - доза внешнего облучения, а x - месяц приезда ликвидатора (количество месяцев, пройденных со дня катастрофы). Кривая экспоненциальной регрессии, представленная на рисунке 1, дает возможность с приемлемой точностью рассчитать дозу по дате приезда в аварийную зону.

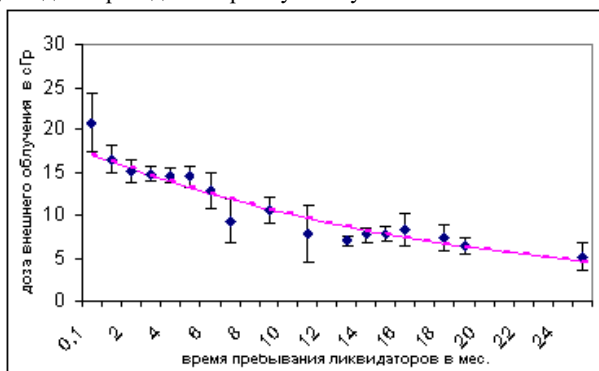


Рисунок 1. Зависимость полученной ликвидаторами дозы внешнего облучения от даты приезда в зону аварийно-восстановительных работ.

Далее была выявлена связь между дозой облучения и несколькими показателями, связанными с дозообразованием. Использование современных методов системного анализа предоставляет новые возможности обработки имеющихся данных, в том числе объектов, имеющих несколько признаков. Это позволило в новых моделях, описывающих дозообразование, использовать не только показатель «количество месяцев», пройденных с момента катастрофы, но и «продолжительность работы в зоне» (показатель измеряется в днях), «специфика работы» (кодирование производилось согласно руководству ВОЗ по кодированию и анализу показателей облучения спасателей) и «место первоначальной работы» (расстояние от реактора). Применив кластерный, мультирегрессионный и дисперсионный факторный методы анализа, мы обосновали правильность разделения ликвидаторов по годам пребывания

на 1986г и 1987-1988г и разработали 2 отдельные формулы по дозообразованию, предложив более точную модель, основанную на уравнении множественной регрессии с 4 показателями дозообразования, что позволило проверить значимость и адекватность регрессионной модели.

Таким образом были получены 2 уравнения множественной регрессии отдельно для 1986г и 1987-1988 годов:

$$y_1=18,58-0,035x_1+0,00612x_2+0,26x_3+0,263x_4 \text{ (для 1986г)} \quad (1)$$

$$y_2=1,035-0,0024x_1+0,021x_2+2,15x_3+2,49x_4 \text{ (для 1987-1988гг)} \quad (2)$$

Из уравнений следует, что чем позже ликвидатор попадал в зону отчуждения и чем меньше оставался в зоне (чем ниже степень тяжести работ и чем отдаленнее от реактора проводились работы), тем меньшую дозу облучения он получал, что вполне соответствует классическим представлениям радиобиологии. Эти формулы позволили рассчитать дозы облучения у тех ликвидаторов, справки которых отсутствовали (ретроспективный анализ). Формулы дают возможность при аналогичных ситуациях, имея 4 вышеперечисленных показателя, рассчитать дозу облучения лиц, работающих при аварийных условиях.

В результате анализа было отмечено, что в состоянии здоровья ликвидаторов произошли определенные отрицательные сдвиги, которые проявлялись в росте общей заболеваемости по классам сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта и др., вследствие чего за последние годы показатели среднего числа диагнозов на 1 ликвидатора увеличились с 1,3 до 7,1.

В отдаленном периоде у ликвидаторов болезни системы кровообращения являются доминирующей причиной инвалидности и смертности, хотя однозначно говорить о влиянии только радиационного фактора на сердечно-сосудистую систему нельзя. В структуре сердечно-сосудистой патологии преобладает ишемическая болезнь сердца, наблюдается повышение уровня СС заболеваний (с 13,7% в 1987г до 58,1% в 2016г). Увеличилась заболеваемость органов дыхания с 15,0% в 1987г. до 32,7% в 2016г.

Комплекс факторов аварии на ЧАЭС вызвал у большого числа пострадавших невротические реакции. Увеличение процента заболеваний НС отмечалось более чем у 32% обследованных в 1988г и у 56,6% - в 2016г.

В структуре неврологических расстройств преобладали синдром вегетативной дистонии, который диагностировался в 68% наблюдений. Заболевания органов пищеварения тоже возросли с 16,3% в 1987г до 33,7% в 2016г. Динамика заболеваемости и описывающие динамику кривые с соответствующими уравнениями логарифмической и экспоненциальной регрессии представлены на рисунке 2.

Впервые был использован дисперсионный факторный анализ не только для выявления влияния различных факторов на заболеваемость (наследственная предрасположенность, стресс, курение, алкоголь и т.д.), но и сравнения долей влияния радиационного фактора с возрастным, который с годами становится наиболее выраженным фактором, влияющим на заболеваемость. Если по классам заболеваний НС (с 56,65% в 1987г до 31,3% в 2016г); ХНЗЛ (с 23,61% в 1989г до 46,5% в 2016г) и ЖКТ (с 35,34% в 1987г до 35,2% в 2016г) можно говорить как о раннем, так и об

отдаленном послеаварийном воздействии радиации на уровень заболеваемости, то в случае сердечно-сосудистых заболеваний, очевидна дозовая зависимость в раннем послеаварийном периоде (31,09% в 1987г), а в отдаленном – преобладание влияния возрастного фактора (69,2% в 2016г).

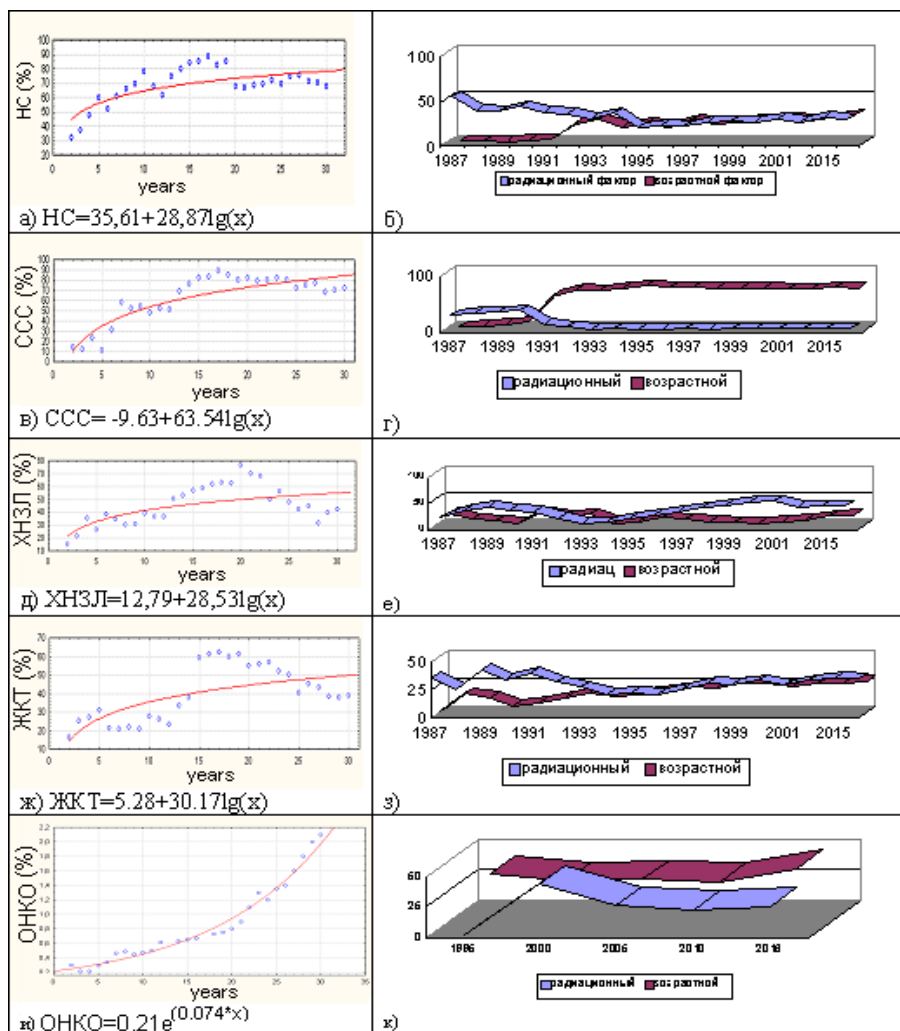


Рисунок 2. Динамика развития заболеваемости НС, CCC, ХНЗЛ и ЖКТ и онкозаболеваемости у ликвидаторов в %% по данным диспансеризации с описывающими кривыми и формулами регрессии (а,в,д,ж,и). Результаты дисперсионного факторного анализа по НС, CCC, ХНЗЛ, ЖКТ, онкозаболеваемости (б,г,е,з,к).

Особое внимание в оценке отдаленных медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС уделяется онкозаболеваниям. Оценка риска заболевания раком

под влиянием ИР, особенно в малых дозах, затрудняется также и ввиду существования латентного периода проявления онкозаболеваемости [UNSCEAR, 2009; Гуськова А.К., 2000].

При анализе полученных данных в зависимости от онкозаболеваний различных органов, установлено, что наибольшее количество заболевших занимают раковые поражения легких (40,38%). На втором месте находятся заболевания ЖКТ (25%). Отмечается четкая зависимость заболеваемости от года пребывания ликвидаторов на работах по ликвидации последствий аварии и в общем количестве онкозаболеваний, и при распределении на отдельные органы, что соответствует представлению о наличии дозовой зависимости. Необходимо отметить также, что онкозаболевания ЖКТ были обнаружены ранее всех (наименьший латентный период). Среднее количество лет, пройденных до обнаружения онкопатологии составляет $20,23 \pm 1,56$, что достоверно отличается от того же показателя у онкобольных с дыхательными проблемами ($24,9 \pm 1,12$).

Результаты изучения 30-летней динамики онкозаболеваемости показали, что у ликвидаторов происходил неуклонный рост количества онкологических заболеваний, достигая в 2005г почти 0,8%, а в 2016г этот процент составил 2,1%. Динамика этого процесса была описана регрессионной кривой и уравнением экспоненциальной зависимости $y = 0,2146e^{0,074x}$, где x – количество лет, пройденных со дня аварии на ЧАЭС, а y – процент онкозаболеваний. Кривая экспоненциальной регрессии свидетельствовала о дальнейшем ускоренном повышении уровня онкозаболеваемости. Уже в 2016г наблюдалось превышение онкозаболеваемости почти в 10 раз относительно раннего поставарийного периода. Согласно полученной нами кривой прогноза ожидается существенное увеличение процента заболеваемости по этому классу (в 2021г относительно 2016г почти вдвое).

Результаты дисперсионного факторного анализа онкозаболеваний показали, что доля возрастного фактора присутствовала и имела стабильное, равнозначное значение на протяжении всего периода исследований и к концу исследования достигла 41,67%. Что касается доли влияния радиационного фактора, то в 1995г она составляла 1,92%. Своего пикового значения она достигла в 2000г и преобладала над возрастным фактором, однако в 2005г значения долей влияния этих двух факторов сравнялись, и в 2016г – возрастная составляющая стала преобладать над радиационной (25,95%). Эти результаты вполне согласуются с мнением о том, что пик радиационно-обусловленных раков еще ожидается через 30 и более лет после воздействия.

Известно, что в оценке последствий аварии важное значение придается смертности ликвидаторов. В результате проведения анализа смертности, выявлена четкая ее зависимость от года участия ликвидаторов в работах на Чернобыльской АЭС (рисунок 3), что свидетельствует о дозовой зависимости смертности (т.к. средние значения полученных армянскими ликвидаторами доз составляли соответственно: $16,6 \pm 0,58$ (1986г); $8,5 \pm 0,36$ (1987г) и $3,6 \pm 0,48$ мЗв (1988г)). На рисунке представлено также распределение смертности по возрасту, из которого следует, что наибольшее число смертей зарегистрировано у лиц в возрасте 61-70 лет. Установлено, что первое место в структуре причин смертности занимают

онкологические заболевания (16,73%), на втором – болезни системы кровообращения (14,65%).

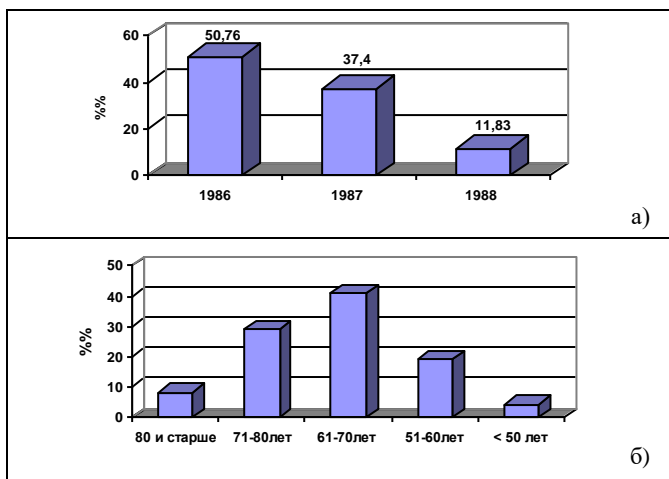


Рисунок 3. Распределение смертности ликвидаторов по году участия в работах на Чернобыльской АЭС (а) и по возрасту (б)

У большинства ликвидаторов было более двух-трех нерадиационных факторов риска: наследственная предрасположенность, стресс, курение, алкоголь, возраст и др. Из этого количества факторов были отделены возраст и курение, влияние которых наиболее значительно. С целью количественной оценки влияния каждого из этих 2 факторов, мы использовали дисперсионный двухфакторный анализ. Из мультирегрессионной зависимости долей влияния этих факторов (рисунок 4) следует, что на процент заболеваемости ССС ликвидаторов и курение и радиационный фактор в раннем поставарийном периоде имели равнозначное влияние, а в отдаленном периоде радиационный фактор значительно уступил фактору «курение». Установлено также, что увеличение уровня заболеваемости ХНЗЛ в раннем поставарийном периоде было обусловлено влиянием обоих почти равнозначных факторов, а в отдаленном периоде доля влияния радиационного фактора значительно уступает влиянию курения.

На увеличение уровня заболеваемости ЖКТ в раннем поставарийном периоде значительно влияет радиационный фактор по отношению к фактору курения. Но на протяжении 30 лет происходит значительное увеличение доли влияния курения и ослабление влияния радиационного фактора.

Мы исследовали также заболеваемость и физиологические изменения у ликвидаторов, проживающих в условиях высокогорья. Установлено значительное понижение уровня заболеваемости по системам: ССС, ХНЗЛ, ЖКТ у «высокогорных» ликвидаторов в сравнении с «равнинными» ликвидаторами, что говорит о наличии защитных механизмов у «горцев». Лишь по НС заболеваемость у «горцев» в 1987г и 2017г достоверно превышала заболеваемость «равнинных» ликвидаторов. Повышение уровня нервных заболеваний у «высокогорных»

ликвидаторов в раннем поставарийном периоде можно отнести к радиационным и стрессовым факторам, а в отдаленном - к влиянию факторов нерадиационной природы, в том числе возраста и адаптационных реакций. В раннем поставарийном периоде наблюдалось также достоверное различие между показателями легочной функции у 2 групп ликвидаторов. Обнаружено, что происходит снижение влияния радиационных и повышение – нерадиационных факторов (возраст, курение).

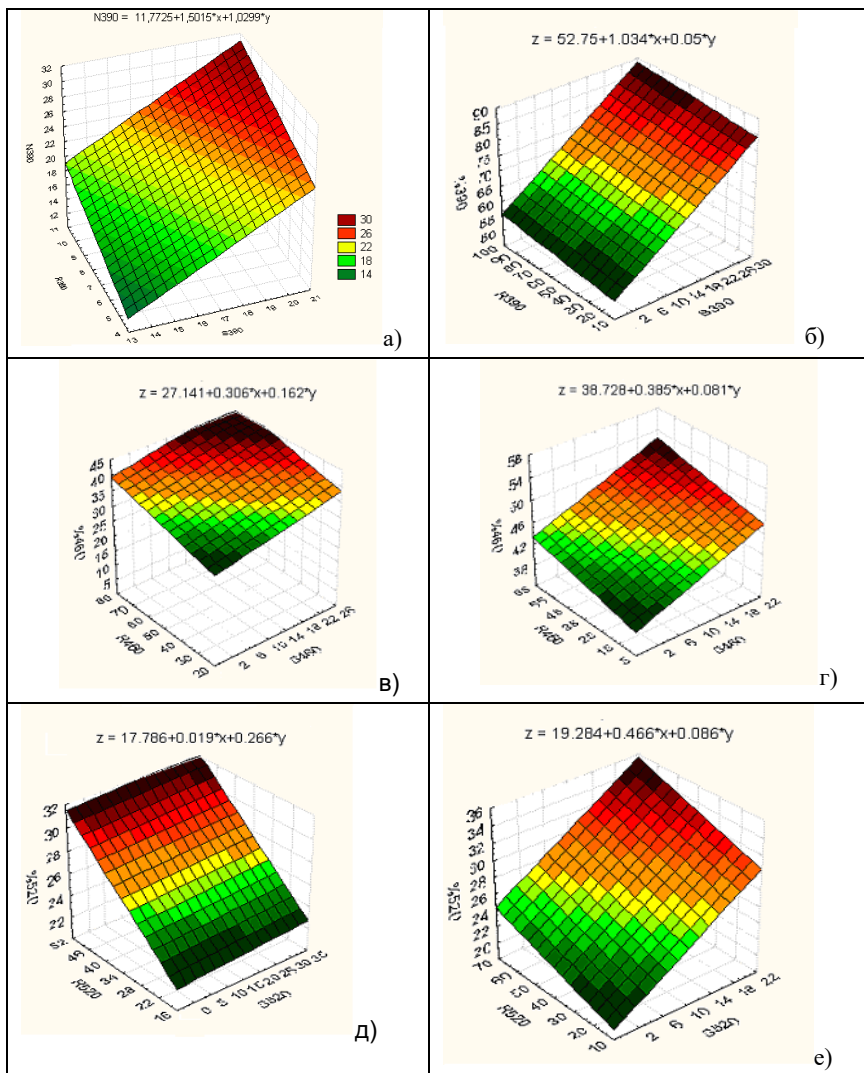


Рисунок 4. График мультирегрессионной зависимости уровня заболеваемости ССС, ХНЗЛ и ЖКТ от долей влияния фактора курения и радиационного фактора в раннем (а,в,д) и отдаленном поставарийном (б,г,е) периодах

У «высокогорных» ликвидаторов было обнаружено значительно меньше случаев нарушения питания миокарда, аритмии, гипертрофии желудочков сердца, нарушения проводимости, больных с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда. Это можно объяснить тем, что среди популяции горцев атеросклеротические поражения магистральных и периферических сосудов менее выражены и слабо прогрессируют. У 68% «горцев» наблюдалась гипертрофия правого желудочка, что для них является приспособительным фактором. Были зарегистрированы также достоверные различия у «горцев» и «равнинных» ликвидаторов по уровню гемоглобина и иммунологическим показателям.

Результаты исследований показали, что в раннем поставарийном периоде (1987-1990гг) заболеваемость по НС у ликвидаторов из зоны землетрясения превышал уровень заболеваемости не только среднестатистического жителя Армении, но и всех остальных ликвидаторов, зарегистрированных в Республиканском Регистре. Мультирегрессионный анализ показал на сохранение влияния радиационного и других стрессорных факторов в увеличении заболеваемости по классу НС.

У ликвидаторов, переживших землетрясение, наблюдалось превышение уровня заболеваемости по ССС на всем протяжении исследования по сравнению с жителями Еревана. Было обнаружено превышение количества сердечных нарушений у ликвидаторов, переживших землетрясение в районах, близлежащих к эпицентру землетрясения (аритмия, гипертрофия желудочков сердца, инфаркт миокарда, склеротические изменения клапана, сердечная недостаточность и др.). У ликвидаторов, проживающих в Спитаке и Гюмри отмечалось повышение уровня фибриногена, протромбинового индекса и холестерина, что приводит к риску развития ИБС и заболеваний сердца и сосудов.

Радиационное воздействие, психоэмоциональный стресс и ряд других факторов аварии на ЧАЭС, способствовали снижению защитных свойств организма ликвидаторов, что, в свою очередь, может привести к изменению темпов естественного старения. Определение биологического возраста (БВ) осуществляли по методике, разработанной Институтом геронтологии АМН СССР, которая включала клинические и функциональные тесты [Белозеров Л.М., 2003]. Мы рассчитали темп старения целостного организма и определили профиль старения ликвидаторов. Используя метод линейной регрессии, мы получили уравнения, описывающие показатели старения целостного организма у ликвидаторов с повышенным и пониженным значением БВ относительно календарного (КВ): $БВ_1=0.692+1.103КВ$; $БВ_2=19.1667+0.6КВ$.

Обнаружилось значительное различие между этими группами. Так, по классам заболеваний у ликвидаторов с повышенным БВ наблюдается превышение процента заболеваемости: НС - на 19,4%; ССС - на 11,1%; ЖКТ – 13,9%; мочеполовой системы – 30,7% и костно-мышечной системы – на 19,3%. Лишь по классу легочных заболеваний отмечается незначительное превышение – на 5,5%. Как показали результаты анализа клинико-лабораторных показателей, изменения относительно нормы наблюдались в большей степени у ликвидаторов с повышенным БВ.

Выявлено также, что у 54,5% ликвидаторов, работавших в аварийной зоне в 1986г., биологический возраст превышает календарный, тогда как большая часть

ликвидаторов с замедленными процессами старения (БВ<КВ) находились в зоне в 1987-1988 годах (68,5%). Учитывая, что ДВО в 1986г была значительно выше, чем в другие годы, полученные данные свидетельствуют об определенной зависимости процессов биологического старения от полученных доз ИР.

У ЛПА, наряду с большим количеством различных исследований состояния их здоровья проводилось также изучение качества жизни (КЖ) с помощью опросника ВОЗ SF-36 [Ware J. E. et al., 2000]. С целью оптимизации исследований, проводимых обычно путем бланкового анкетирования, в НЦРМиО была разработана компьютерная программа SF-36. Анализ полученных данных показал, что балловые оценки всех восьми шкал КЖ у ликвидаторов значительно уступают тем же показателям у здоровых лиц из референтной группы (для RE и MCS $p<0,01$, для остальных шкал $p<0,001$). При этом, у ликвидаторов различия по шкалам физического здоровья более выражены, чем по шкалам психического здоровья.

За годы, прошедшие с момента Чернобыльской аварии, наблюдается повышение уровня эндокринных заболеваний у участников ликвидации ее последствий. К 2016г процент заболеваемости по этой системе составил 11,4%. В структуре эндокринных заболеваний у ликвидаторов наблюдаются не только болезни ЩЖ (эутиреоз, диффузный и узловой зоб, гипотиреоз), но и сахарный диабет II типа, нарушение половой функции и др.

Исходя из представления о радиочувствительности органов из эндокринных показателей более подробно анализировались T_3 , T_4 и ТТГ. Определение уровня ТТГ является наиболее точным методом оценки функционального состояния щитовидной железы, т.к. в ряде случаев ТТГ ранее других эндокринологических показателей реагирует на внешние воздействия [Лившиц В.А. и др., 2000].

Были найдены средние значения показателей T_3 , T_4 и ТТГ в динамике. Исследуя динамику этих показателей, мы получили регрессионные кривые с формулами ($T_3=1.5435-0,2697lg(x)$; $T_4=125.4587-12.207lg(x)$; $ТТГ=2,947e^{(-0,0369x)}$), дающими возможность, интерполируя получить недостающие участки кривой, а с помощью экстраполяции прогнозировать дальнейшее уменьшение этих показателей. В приведенных формулах x – количество лет, прошедших после аварии.

Выявлены также формулы взаимовлияния этих трех показателей у ликвидаторов в раннем и отдаленном поставарийном периодах. $ТТГ=4,254-0,5136*x-0,0038y$ и $ТТГ=1,9786-0,87x-0,0012y$. Из формул видно, что коэффициенты к показателям T_3 и T_4 в раннем поставарийном периоде в 3-5 раз выше, чем в отдаленном, что свидетельствует о проявлении эндокринной дезадаптации в результате радиационного воздействия непосредственно после приезда из зоны аварии. Эти выводы подтверждают результаты дисперсионного факторного анализа в режиме стек цветов (рисунок 5).

Был исследован также показатель T_4 свободный – часть тироксина, циркулирующая в крови в свободном, не связанном с белками состоянии, которая обеспечивает метаболическую активность гормона [Акмаев И.Г., 2006].

Институтом клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН был предложен стандартный алгоритм диагностики гипотиреоза [Трошина Е.А., 2002], который мы использовали внося некоторые дополнения.

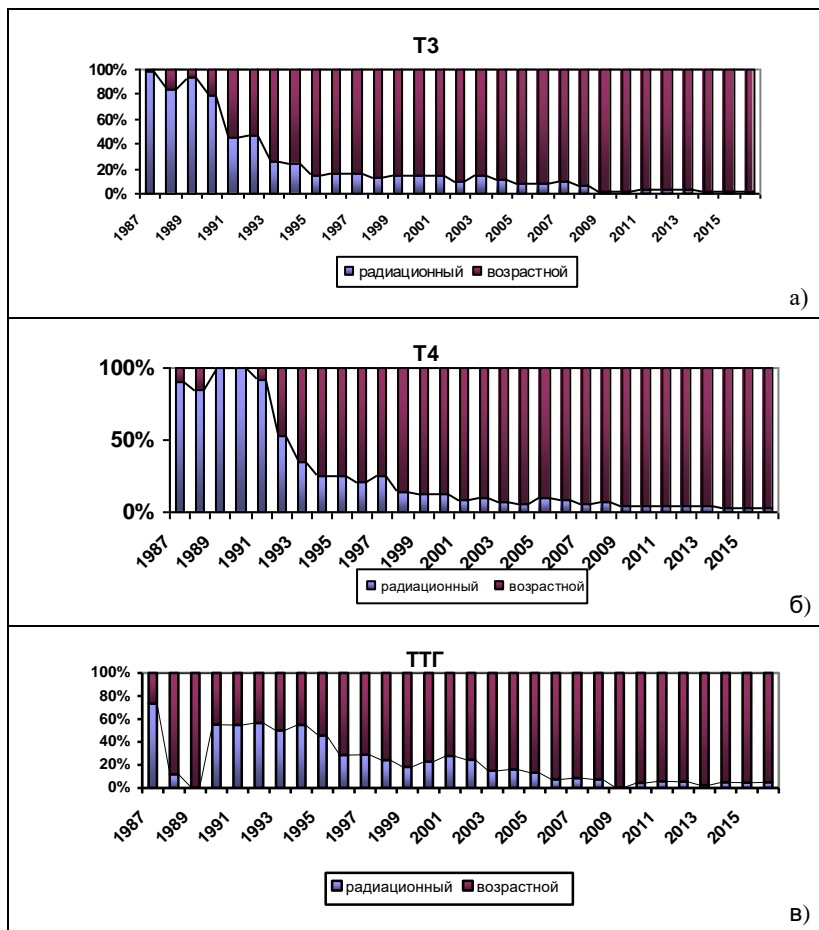


Рисунок 5. Результаты дисперсионного факторного анализа в режиме стек цветов T3(а), T4(б) и TTT(в)

Согласно этому алгоритму (рисунок 6), к концу исследований у ликвидаторов намечается тенденция к вторичному гипотиреозу (т.е. наблюдалось понижение уровней T₄, TTT и T₄ свободного), что можно объяснить наложением таких составляющих, как: возрастные изменения, влияние эндемичного фактора и радиационного фактора, влияние которого в раннем периоде подтверждено с помощью дисперсионного факторного анализа. Известно, что вторичный гипотиреоз в большинстве случаев сочетается с недостаточностью гормонов надпочечников и

функций половых желез, что также наблюдалось у ликвидаторов в отдаленном поставарийном периоде.

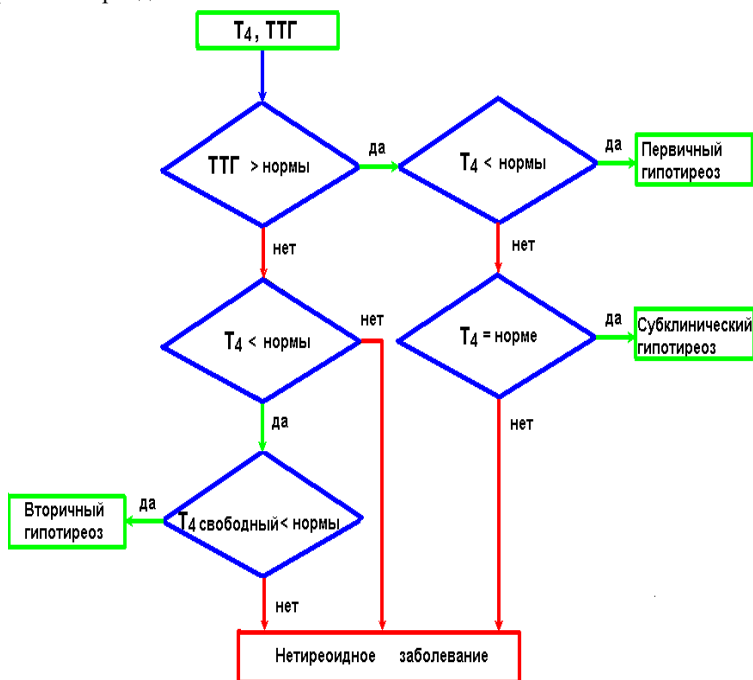


Рисунок 6. Алгоритм диагностики гипотиреоза

Оценка воздействия ИИ в малых дозах не может быть полной без учета иммунологических изменений, поскольку они в значительной мере обуславливают как ближайшие, так и отдаленные последствия. Типичной реакцией организма на воздействие ИИ считается синдром вторичной иммунной недостаточности [Харитоник Г.Д., 2005]. Была исследована динамика изменения показателей: уровень лейкоцитов, лимфоцитов, относительное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов, сывороточные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM), фагоцитарная и комплементарная активность. Почти все показатели отличаются от нормальных значений в раннем периоде. У некоторых - с течением времени происходит нормализация, а относительное число Т- и В-лимфоцитов на всем протяжении исследований были ниже контрольных значений.

Были получены интересные данные при изучении неспецифических факторов защиты. В частности, уровень комплемента в сыворотке крови в первый год после пребывания в зоне бедствия был понижен (рисунок 7) у 63% обследованных в 1986, у 59% - в 1987г и 20,1% - в 1988г, что косвенно свидетельствует о дозовой зависимости.

Это подтвердил и факторный анализ, проведенный для этого показателя (максимальное значение доли влияния на титр комплемента было зарегистрировано в 1987г и составляло 81,42%). Дисперсионный факторный анализ иммунного статуса в

зависимости от периода нахождения в зоне бедствия показал, что в ранней стадии по всем показателям проявлялось повышение доли влияния радиационного фактора. Т.е. все иммунологические показатели так или иначе были изменены в результате воздействия ИР. В отдаленном периоде происходило повышение возрастного фактора.

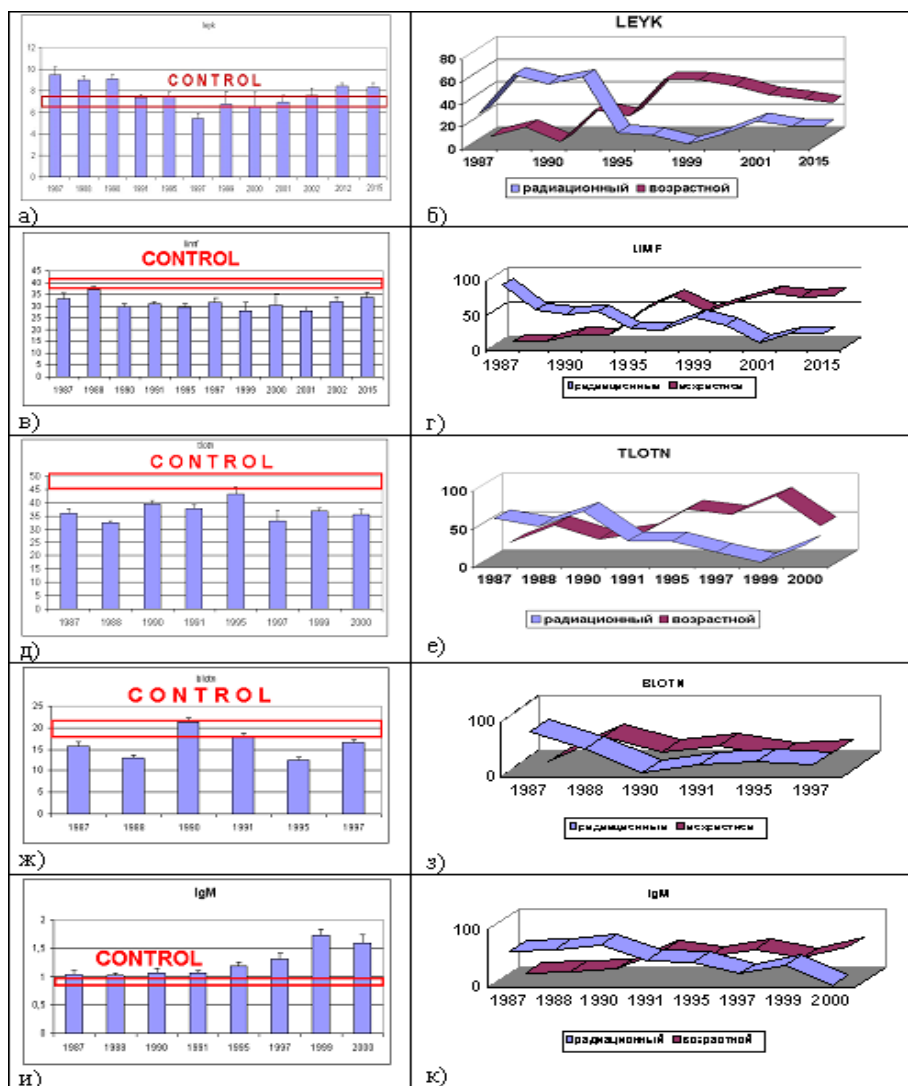


Рисунок 7. Динамика изменения уровня лейкоцитов (а), лимфоцитов(в), относительного числа Т-лимфоцитов (д), относительного числа В-лимфоцитов (ж), количества иммуноглобулинов М (и) и результаты дисперсионного факторного анализа (соответственно б,г,е,з,к).

С учетом вышеизложенного, мы предприняли попытку оценить иммунологические показатели в комплексе, используя алгоритмизацию процессов оценки клеточного и гуморального звеньев иммунитета при иммунодефицитах вследствие облучения ликвидаторов.

Согласно алгоритму оценки клеточного звена иммунитета (рисунок 8), в раннем поставарийном периоде у основной группы ликвидаторов (82,1%) наблюдалась первая степень иммунодефицита, что соответствует периоду адаптации. Наряду с пониженным содержанием Т-лимфоцитов, которое наблюдалось почти на всем протяжении исследований, соотношение уровня Т-хелперов к Т-супрессорам в эти годы составляло в среднем $1,7 \pm 0,02$, а лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс – $5,02 \pm 0,33$. Что касается отдаленного периода, лишь у ликвидаторов с затяжными воспалительными процессами инфекционной природы или со злокачественными новообразованиями были выявлены вторичные иммунодефициты (среднее $LT=10,2 \pm 0,23$; $Tx/Tc=1,48 \pm 0,1$). К концу исследований количество таких ликвидаторов составило 4,16% от общего числа участников ликвидации.

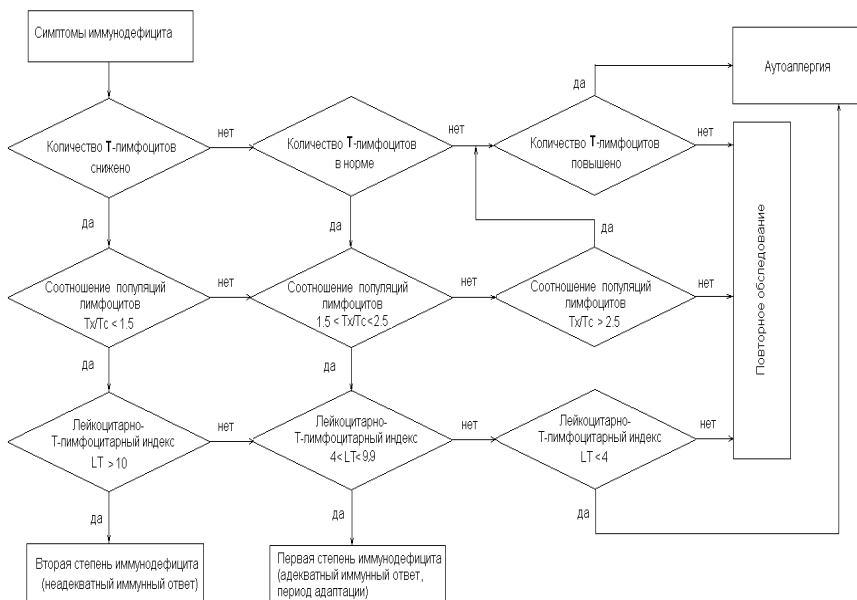


Рисунок 8. Алгоритм оценки клеточного звена иммунитета

Используя предложенный Л.В. Ковальчуком и А.Н. Чердеевым подход к оценке иммунной системы человека, базирующийся на патогенетическом принципе, мы разработали алгоритм оценки гуморального звена иммунитета при иммунодефицитах. Было обнаружено, что у 81,8% ликвидаторов иммунные изменения в протекают по двум «сценариям» (рисунок 9). Первая ветвь была характерна для ликвидаторов, обследованных непосредственно после аварии. Вторая -

описывала состояние гуморального звена иммунитета ликвидаторов, обследованных спустя некоторое время (полгода, год) после возвращения из зоны бедствия.

В первом случае заболеваемость по классу ЖКТ составляла 12,5%, легочных заболеваний –21,3%, костно-мышечных 37,5%. Во втором случае, ЖКТ – 27%, ХНЗЛ –19,2%, костно-мышечных – 36,1%, что значительно превышает данные по проценту заболеваемости всех ликвидаторов 1986-1987г. Далее, спустя значительное количество лет (20-25лет), у этих же ликвидаторов отмечалось увеличение процента по новообразованиям (5,7% со злокачественными и 15,1% - с доброкачественными новообразованиями).

Несмотря на, казалось бы, благополучное состояние иммунной системы в раннем поставарийном периоде ликвидаторов, которое можно объяснить адаптационными механизмами, тем не менее, в большинстве случаев (63,8%), происходит хронизация воспалительных процессов, что, возможно объясняется сдвигом гуморального звена иммунитета, который был спровоцирован радиационным воздействием аварии (наряду с нерадиационными факторами, связанными с особенностями жизнедеятельности).

Проведенные исследования показали, что хромосомный аппарат лимфоцитов периферической крови у ликвидаторов существенно пострадал. Был проведен системный анализ цитогенетических показателей: хромосомные aberrации, пролиферативная активность, хроматидные изменения (одинарные и двойные разрывы) и количество полиплоидных клеток.

Необходимо указать, что эти изменения также зависят от времени, прошедшего после облучения. Начиная с 1987г. уровень частоты ХА более, чем в 2-2,5 раза превышал спонтанный уровень. В дальнейшем отмечен некоторый спад, после чего опять наблюдался рост цитогенетических показателей и в 1994 году разница с контролем увеличивалась в 6-7 раз, а к 2005- 2006гг среднее количество хромосомных aberrаций достигло $15,34 \pm 2,52$.

Несмотря на волнообразное изменение этих показателей, благодаря применению уравнений полиномиальной, сплайн, экспоненциальной и логарифмической регрессии, получили возможность экстраполируя дать прогноз изменения цитогенетических показателей на ближайшие 4-5 лет, а интерполируя, составить представление об изменении этого показателя на том временном отрезке, где измерений этого показателя не производилось

Обобщая результаты цитогенетических исследований у армянских ликвидаторов однозначно можно констатировать, что нестабильность генома лимфоцитов периферической крови является довольно выраженной и, хотя в отдаленном периоде наблюдается тенденция к нормализации показателей (хромосомные aberrации и пролиферативная активность), тем не менее, эти показатели достоверно отличаются от контрольной группы.

Применение методов сплайн, полиномиальной, логарифмической и других типов регрессий дало возможность разработать уравнения, позволившие не только дать прогноз изменений цитогенетических показателей (по всем показателям ожидается

дальнейший рост их уровня), но и составить представление об их изменении в среднем постчернобыльском периоде, когда эти показатели не исследовались.

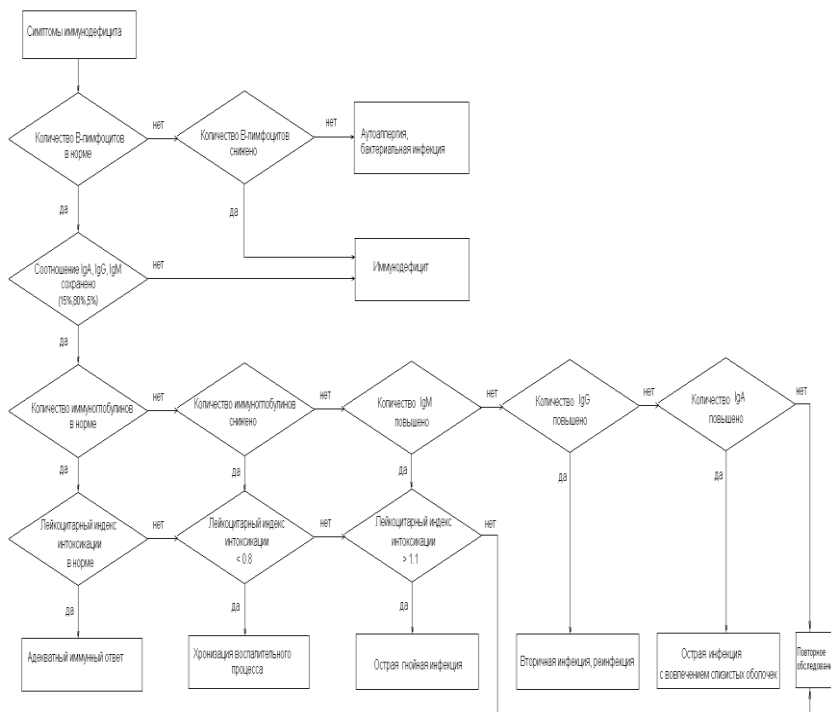


Рисунок 9. Алгоритм оценки гуморального звена иммунитета при иммунодефицитах

Стандартный статистический анализ показателей крови в некоторых случаях, особенно в отдаленном периоде, не выявлял достоверных отклонений от контрольных значений. Но анализ с помощью методов системного анализа (дискриминантный, кластерный), даже спустя 20-30 лет давал возможность с помощью одновременного использования нескольких показателей обнаруживать косвенную дозовую зависимость нарушений, четко отделять на группы ликвидаторов разграниченных по дозе облучения.

Пример такого распределения приведен ниже (рисунок 10).

Мы применили дискриминантный анализ, позволивший получить распределение по группам ликвидаторов, побывавших в зоне аварии на ЧАЭС с 1986-1988гг. на основе распознавания (рисунок 10). На рисунке приведены результаты дискриминантного анализа 246 обследованных. Предикторами классификации служили 9 показателей: хромосомные aberrации, 4n, пролиферативная активность, количество лейкоцитов, количество лимфоцитов, относительное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов.

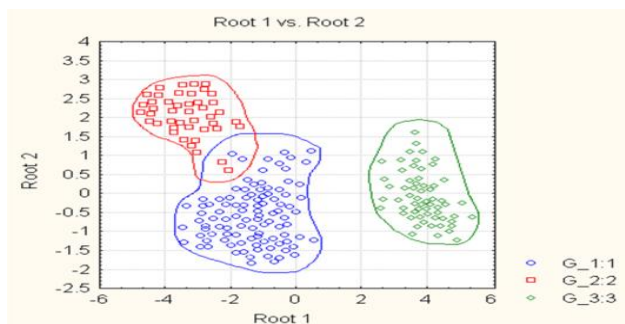


Рисунок 10. Классификация ликвидаторов по групповой принадлежности к прибывшим в зону в 1986, 1987 и 1988гг. С целью классификации использован метод дискриминантного анализа. В качестве предикторов (признаков распознавания) служили 9 (цитогенетические и иммунологические) показателей. Обозначения: Root 1, 2 – 1-й и 2-й корни (функции) дискриминации; G1, G2, G3 – группы лиц участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС соответственно в 1986,1987 и 1988гг.

Анализ должен был показать, можно ли на основе выбранных нами предикторов классифицировать ликвидаторов, годы пребывания которых 1986, 1987, 1988гг, по отдельным группам. На рисунке показатели каждого ликвидатора представлены в виде отдельной «точки». Интервалограммы ликвидаторов, побывавших в различные годы в зоне аварии распределились обособленно друг от друга, составляя в пространстве дискриминантных функций относительно разграниченную, отдельную группу. Результаты дискриминантного анализа, свидетельствуют, что группа ликвидаторов побывавших в зоне аварии в различные годы, а следовательно, получившие соответственно различные дозы облучения попадают в отдельные группы, имеющие отличительные признаки, формирующие группы. Здесь только имеется незначительное наложение 2 групп ликвидаторов, побывавших в зоне аварии в 1986 и 1987годах. Это произошло по-видимому потому, что 2-3 ликвидатора из общей группы были в зоне в конце 1986г и начале 1987г. Ликвидаторы же 1988г. четко сформировали отдельную группу. Это говорит о том, что даже по прошествии 20 лет, хромосомные нарушения и сдвиги в иммунологических показателях при использовании математического аппарата могут свидетельствовать о дозовой зависимости. Чувствительность этого метода оказалась настолько высокой, что позволила дифференцировать облученных в относительно небольшом диапазоне дозовых нагрузок по иммунологическим и цитогенетическим показателям.

Таким образом, на основании проведенных исследований, удалось выявить, что в развитии заболеваемости ликвидаторов важное место принадлежит не только воздействию ионизирующей радиации, но и другим нерадиационным факторам, таким как возраст, курение, стресс, гипоксия, качество жизни и др. С помощью дисперсионного двухфакторного анализа впервые выявлены доли влияния радиационного и нерадиационных факторов на увеличение уровня нервных, сердечно - сосудистых, легочных, желудочно - кишечных и др. заболеваний в динамике.

Использование регрессионных кривых дало возможность не только описать динамику изменений, но и прогнозировать с приемлемой точностью изменения показателей здоровья в течение ближайших лет, что позволяет правильно определить стратегию и тактику диспансерного наблюдения, осуществить разработку и проведение профилактических программ, направленных на сохранение здоровья этого контингента. Применение метода дискриминантного анализа способствовало дифференциации лиц, подвергшихся воздействию ИР в относительно небольшом диапазоне дозовых нагрузок в отдаленном поставарийном периоде. Использование метода двухфакторного дисперсионного анализа позволило выявить отчетливую зависимость иммунологических изменений от времени участия в ликвидации последствий, что свидетельствует о существенной роли радиационного фактора.

Результаты проведенных исследований показали, что заболеваемость ликвидаторов имеет полиэтиологический характер, где определенную роль играет радиационный фактор, взаимодействующий с другими неблагоприятными факторами нерадиационной природы. Несмотря на 30-летнюю давность Чернобыльской катастрофы, ее последствия до сих пор остаются ощутимыми. Вместе с множеством других манифестаций, они материализованы также в надломленном здоровье, психической травмированности и социальной неприспособляемости огромного количества людей, участвовавших в ликвидации последствий этой катастрофы. Результаты 30-летних научно-медицинских исследований показали, что ликвидаторы, как и прежде, нуждаются в особом медицинском и социальном внимании. Вопросы их лечения, психологической коррекции и социальной реабилитации – как чисто практической, так и научной направленности, по-прежнему остаются актуальными проблемами современной радиационной медицины

ВЫВОДЫ

1. Разработана система наблюдения "Республиканский регистр" – программно-ориентированная база данных с необходимым комплексом исследований, которые обеспечивают полноценную оценку состояния здоровья пострадавших ликвидаторов, их своевременное лечение и реабилитацию. С целью обработки огромного массива медико-биологических показателей впервые широко использовали не только современные методы системного анализа, но и алгоритмизацию, методы прогноза. Разработаны программы для расчета коэффициентов регрессий формульное представление которых в стандартных статистических пакетах не предусмотрено.

2. Впервые разработаны уравнения множественной регрессии для ретроспективной оценки дозы внешнего облучения, основанные на таких показателях, как: количество дней, пройденных с момента катастрофы, продолжительность работ, характер работ и место работы в аварийной зоне.

3. В результате многолетнего динамического наблюдения за когортой ликвидаторов Чернобыльской аварии выявлен неуклонный рост соматической заболеваемости, среди которой основными являются патология сердечно-сосудистой, нервной, бронхо-легочной и пищеварительной систем. Благодаря полученным нами регрессионным кривым, уравнениям и экстраполяции прогнозируется дальнейший

рост этих показателей в ближайшие годы. Показано, что для этих заболеваний характерен переход функциональных изменений (ВСД, НЦД) в органическую патологию (атеросклероз, нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хронические неспецифические заболевания легких, заболевания ЖКТ и др.). Этот феномен подтверждается также прогнозными кривыми, представленными в диссертационной работе. Прогноз изменений показателей здоровья позволил правильно определить стратегию и тактику диспансерного наблюдения.

4. Выявлена зависимость и взаимовлияние физиологических изменений, влияние малых доз облучения на ряд биохимических, иммунологических и цитогенетических показателей. Среди нерадиационных риск-факторов, способствующих развитию и прогрессированию отдаленных медико-биологических последствий важное значение приобретает наложение возраста, тяжелых социально-экономических условий, различных психо-эмоциональных состояний (землетрясение, стресс, ухудшение условий существования и др.).

5. С помощью дисперсионного факторного анализа показано, что по классам нервной, дыхательной и пищеварительной систем, как в раннем, так и отдаленном послеварийном периодах, важное значение имеет воздействие ионизирующей радиации на уровень заболеваемости. В развитии же сердечно-сосудистых заболеваний дозовая зависимость очевидна в раннем послеварийном периоде, а в отдаленном – преобладает влияние возрастного фактора.

6. Установлено, что уровень онкологической заболеваемости в раннем поставарийном периоде находится в прямой зависимости от дозы ИР. В отдаленном периоде повышение уровня онкозаболеваемости определяется не только воздействием ИР, но и наложением различных нерадиационных факторов, среди которых преимущественное значение приобретает возраст. С помощью мультирегрессионной зависимости была найдена и степень наложения других факторов на заболеваемость (возраст, курение, алкоголь, дополнительные стрессовые нагрузки, гипоксия, преждевременное старение и др.). Наиболее короткий латентный период определен в развитии рака легких (20 лет) для других органов – он составил 20-25 и более лет.

Анализ смертности ликвидаторов выявил четкую зависимость от года участия ликвидаторов в работах на Чернобыльской АЭС, что свидетельствует о дозовой зависимости смертности. В отдаленном периоде происходит наложение нерадиационных факторов. Первое место в структуре причин смертности занимают онкологические заболевания (16,73%), на втором – болезни системы кровообращения (14,65%).

7. Разработаны алгоритмы клеточного и гуморального звеньев иммунитета, согласно которым, несмотря на казалось бы, благополучное состояние иммунной системы в раннем поставарийном периоде, у большинства ликвидаторов происходит хронизация воспалительных процессов, что возможно объясняется сдвигом гуморального звена иммунитета, который был спровоцирован радиационным воздействием.

8. Предложен алгоритм гипотиреоза, согласно которому к концу исследований у ликвидаторов наметилась тенденция к вторичному гипотериозу, что можно объяснить наложением таких составляющих, как возрастные изменения, влияние эндемичного и радиационного факторов.

9. Изучены: качество жизни и биологический возраст ликвидаторов по специальным опросникам, предложенным ВОЗ. С помощью методов системного анализа и моделирования показано, что нарушение естественных процессов биологического старения связано как с воздействием малых доз ИР (в раннем поставарийном периоде), так и с ростом заболеваемости (в отдаленном периоде). Возможно, на темп преждевременного старения ликвидаторов оказывает влияние и истощение адаптационных резервов организма, таких как эндокринная и иммунная системы.

10. Показано, что заболеваемость ликвидаторов имеет полиэтиологический характер, где определенную роль играет радиационный фактор, взаимодействующий с другими риск факторами нерадиационной природы. Последствия аварии на Чернобыльской АЭС до сих пор остаются ощутимыми. Они материализованы в надломленном здоровье, психической травмированности и социальной неприспособляемости огромного количества людей, участвовавших в ликвидации последствий этой катастрофы. Ликвидаторы, как и прежде, нуждаются в особом медицинском и социальном внимании. Вопросы их лечения, психологической коррекции и социальной реабилитации – как чисто практической, так и научной направленности, по-прежнему остаются актуальными проблемами современной радиационной медицины

Список публикаций по теме диссертации

1. Оганесян Н.М., Асрян К.В., Мириджанян М.И., Петросян Ш.М., Оганесян А.Н., Карапетян А.Г. Радиационные аварии, Ереван, Издательство «Наапет», 2004, - 127с.
2. Оганесян Н.М., Оганесян А.Н., Погосян А.С., Абрамян А.К., Асрян К.В., Мириджанян М.И., Петросян Ш.М., Карапетян А.Г. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС в Армении. К 20-летию аварии. Материалы международной конференции «20 лет Чернобыльской катастрофы. Взгляд в будущее», 25-26 апреля, 2006, Киев, Украина, с.142-144.
3. Абрамян А.К., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К., Оганесян А.Н., Карапетян А.Г. Ретроспективный анализ морфологических показателей, а также свертывающей системы крови у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Вестник МАНЭБ. Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности, Санкт-Петербург, 2005, том 10, №6, с.225-229.
4. Оганесян Н.М., Петросян Ш.М., Мириджанян М.И., Асрян К.В., Погосян А.С., Оганесян А.Н., Абрамян А.К., Арутюнян Г.Р., Карапетян А.Г., Геворкян Э.Г., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К. К 20-летию аварии на Чернобыльской АЭС медицинские последствия в Армении. //Радиационная биология. Радиозоология, Москва, Наука, 2006, том 46, №3, с.341-347.
5. Hovhannisyanyan N.M., Petrosyan Sh.M., Mirijanyan M.I., Asryan K.V., Poghosyan A.S., Hovhannesyanyan A.N., Abrahamyan A.K., Harutyunyan G.R., Karapetyan A.G., Gevorkyan E.G., Petrosyan Zh.H. and Harutyunyan N.K. To the 20th Anniversary of the Chernobyl Accident. Medical Consequences in Armenia. //Nova Science Publishers, Inc. USA. 20 Years After the Chernobyl Accident., Editor: E. B. Burlakova (Institute for Biochemical Physics, Russia), 2006, сборник, p.171-179, ISBN 978-1-60021-249-2.
6. Оганесян Н.М., Оганесян А.Н., Погосян А.С., Абрамян А.К., Карапетян А.Г., Мириджанян М.И., Асрян К.В., Петросян Ш.М., Последствия Чернобыльской аварии у жителей Армении. «Радиация и Чернобыль. Ближайшие и отдаленные последствия», Гомель-РНИУП «Институт радиологии», 2007, с.93-97
7. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Мириджанян М.И., Асрян К.В., Геворкян Э.Г. Влияние радиационных и нерадиационных факторов риска на развитие отдаленных медицинских последствий Чернобыльской аварии (по данным Армении). «Вестник» Академии медико-технических наук РФ, Владивосток, 2009, № 1(2), с.57-61
8. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г. Влияние высокогорья на развитие заболеваемости у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, Материалы международной научной конференции «Медико-биологические последствия чернобыльской катастрофы», Гомель, 2009, с.118-122
9. Карапетян А.Г. Влияние радиационного и возрастного факторов на изменение ряда биохимических параметров у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, Материалы международной научной конференции

- «Медико-биологические последствия чернобыльской катастрофы», Гомель, 2009, с.72-75
10. Оганесян Н.М., Оганесян А.Н., Карапетян А.Г., Мириджаниян М.И. Асрян К.В., Степанян К.Г. – «Современные проблемы радиационной медицины» (монография), Издательский дом «Лусабац», Ереван, 2009, -142с
 11. Оганесян Н.М., Геворгян Э.Г., Карапетян А.Г., Давидян Н.Р. Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС в Армении. Оценка качества жизни и ускоренного биологического старения ликвидаторов аварии. «Радиационная биология. Радиоэкология», Москва, 2011, т.51, №1, с.1-10
 12. Oganessian N.M., Davidiyan N.R., Gevorgyan E.G., Karapetyan A.G., Mirijanyan M.I., Asryan K.V., Hovhannesian A.N. Long-term medical consequences of the Chernobyl accident in Armenia. Assessment of life quality and Accelerated biological aging of Accident liquidators. ISBN: 978-1-61324-516-3: Nova Science Publishers.Inc., 2011, The lessons of Chernobyl: 25years later. Editors: Elena B. Buglova and Valeria I. Naydich, p.1-14.
 13. Карапетян А.Г. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, Чернобыль – 25, Материалы конференции, посвященной 25-летию аварии на Чернобыльской АЭС, Ереван, 2011, с.50-56
 14. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Мириджаниян М.И., Асрян К.В., Геворгян Э.Г., Оганесян А.Н., Погосян А.С., Абрамян А.К. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС в Армении (монография), Ереван, Издательский дом «Лусабац», ISBN 978-9939-808-80-2, 2011, - 351с.
 15. Карапетян А.Г. Определение лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, журнал «Медицинская наука Армении», Ереван, 2012, с.71-79
 16. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г. К оценке воспалительного процесса у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական բժշկական համալսարանի Տարեկան հաշվետու գիտաժողով. Գիտական հոդվածների ժողովածու, Երևան, 2013, հատոր 1, с.425-431
 17. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г. Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС: биологический возраст и качество жизни ликвидаторов. «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», №1(11), 2014, Минск, с.90-97
 18. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г. Реабилитация лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. – Современные проблемы клинической медицины. Материалы конференции, посвященной 100-летию основания университетской клинической больницы №1. Сборник научных статей, Ереван, 2014, с.307-315.
 19. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Асрян К.В., Мириджаниян М.И., Шахмурадян М.Г., Давидян Н.Р. Лечение жителей Армении, пострадавших в аварии на

- Чернобыльской АЭС Журнал «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», Минск, №1 (13), 2015, ISSN 2074-2088, с.118-124
20. Карапетян А.Г. Оценка эндокринных изменений у ликвидаторов ЧАЭС в раннем и отдаленном поставарийном периоде. Журнал «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», Минск, №1 (13), 2015, ISSN 2074-2088, с.78-86
 21. Hovhannisyan N.M., Karapetyan A.G., Grigoryan V.S. Evaluation of Endocrine changes in Liquidators: the early and late post-accident period, 4-th Conference Proceedings (RAD 2016), DOI: 10.21175/Rad.Proc. 20.16.03, ISSN 2466-4626, Nis, Serbia, 2016, vol.1, p.7-11
 22. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Асрян К.В., Мириджанян М.И., Шахмурадян М.Г. Контроль за состоянием здоровья жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, Медицинская Наука Армении, Ереван, ՀՀ ԳՈՍ «Գիտություն» հրատարակչություն, 2016, т.LVI, №4, с. 93-108, ISSN 0514-7484
 23. Оганесян Н.М., Давидян Н.Р., Карапетян А.Г., Асрян К.В., Мириджанян М.И., Шахмурадян М.Г. Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. К 30-летию аварии. /Медицинская радиология и радиационная безопасность, ISSN 1024-6177, том 61, №3, Москва, 2016, с.89-97
 24. Оганесян Н.М., Асрян К.В., Мириджанян М.И., Карапетян А.Г., Шахмурадян М.Г. Диспансерное наблюдение за жителями Армении, принимавшими участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. К 30-летию аварии, «Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике», Материалы Международной научно-практической конференции, Гомель, 2016, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», с.32-34
 25. Karapetyan A.G. Immune system assessment of the Chernobyl Nuclear Power plant Disaster Consequence Liquidators, J.«Radiation & Applications», ISSN 2466-4294, DOI: [10.21175/RadJ.2017.01.002](https://doi.org/10.21175/RadJ.2017.01.002); UDC539.16(051), 2017, Nis, Serbia, vol.2, issue 1, p.5-9.
 26. Hovhannisyan N.M., Karapetyan A.G., Grigoryan V.S. “The assessment of cytogenetic indices of Chernobyl power plant disaster liquidators”, Fifth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD 2017), RAD Conference Proceedings, Budva, Montenegro, 2017, vol. 2, ISSN: 2466-4626, p.1–5.
 27. Карапетян А.Г. Оценка функционального состояния дыхательной системы у армянских ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», N2(20), Гомель, 2018, с.72-77, ISSN 2074-2088
 28. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Григорян В.С. Оценка эндокринных изменений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, Медицинская наука Армении НАН РА, т.LVIII, №4, Ереван, 2018, с.85-94, ISSN 0514-7484

29. Карапетян А.Г. Заболеваемость и смертность армянских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Биологический журнал Армении, т. LXX, №4, Ереван, 2018, с.35-42, ISSN 0306-6119
30. Карапетян А.Г. Оценка физиологических изменений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской Атомной Электростанции, проживающих в условиях высокогорья, Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Наука, 2019, т.105, №6, с.790-798, ISSN 0869-8139; DOI: 10.1134/S086983919060025
31. Khachatryan G.H., Karapetyan A.G. Physiological and pathophysiological changes in the liquidators of the consequences of the Chernobyl NPP accident who live in high altitude conditions, ARCHIV EUROMEDICA, Hannover, Germany, 2019, vol 9, №1, p.47-51, ISSN: 2193-3863
32. Карапетян А.Г., Оганесян Н.М., Григорян В.С. Влияние гипоксии и стрессовых факторов на физиологические изменения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности, Гомель, 2019, с.82-89
33. Карапетян А.Г. Оценка патофизиологических и физиологических изменений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, переживших землетрясение. Медицинская наука Армении, Ереван, «Գիտություն», 2019, т LIX, №4, ISSN: 0514-7484, с. 64-74.

**ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ ԲՆԱԿԿՈՂ ՉԵՈՆՈՒԹԻՆՅԱՆ ԱԵԿ-ի ԿԹԱՐԻ
ՀԵՏԵԿԱՆՔՆԵՐԻ ԿԵՐԱՑՄԱՆ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻՆ ՄԱՍՆԱԿՑԱԾ ԱՆՁԱՆՑ
ՄՈՏ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ և ՊԱԹՈՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄ**

ԱՆահիտ Գևորգի Կարապետյան

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Աշխատանքը նվիրված է լիկվիդատորների առողջական վիճակի՝ կենսաքիմիական, Էնդոկրին և իմունոլոգիական, բջջագենետիկական ցուցանիշների երկարաժամկետ (30 տարի և ավելի տևողության) փոփոխությունների ուսումնասիրությանը և այդ փոփոխությունների վրա ազդող գործոնների հայտնաբերմանը: Իրականացվել է ճառագայթման դոզայի հետահայաց և դոզայով պայմանավորված փոփոխությունների գնահատում: Այդ նպատակով ստեղծվել է բժշկականաբանական և դոզիմետրիկ տվյալների բազա “Հանրապետական Ռեգիստր”, և կիրառվել են մի շարք վիճակագրական համակարգային վերլուծության մեթոդներ: Մշակվել են բանաձևեր, որոնք թույլ են տվել կատարել արտաքին ճառագայթման դոզայի հետահայաց գնահատում՝ հիմնվելով վթարային գոտում գտնվելու ժամանակահատվածի, աշխատանքի բնույթի և վթարային աշխատանքների իրականացման վայրի վրա:

Բացահայտվել է, որ հիվանդացության մակարդակի զարգացման գործում կարևոր տեղ են զբաղեցնում ոչ միայն ճառագայթային, այլ նաև ոչ ճառագայթային գործոնները, մասնավորապես ծխելը, տարիքը, ավրոհոլի չարաշահումը, սթրեսը և այլն: Ռեգրեսիոն կորերի կիրառումը հնարավորություն է տվել ոչ միայն նկարագրելու տարբեր համակարգերի հիվանդացության դինամիկան, այլ նաև ընդունելի ճշգրտությամբ կանխատեսելու ցուցանիշների փոփոխությունները: Համակարգային վերլուծության մեթոդների կիրառմամբ հայտնաբերվել են հիվանդացության վրա ճառագայթային և ոչ ճառագայթային գործոնների ազդեցության չափաբաժինները: Կատարվել է նաև փոքր դոզաներ ստացած անձանց խմբավորում ըստ ճառագայթման դոզայի: Հայտնաբերվել է ճառագայթային գործոնի զգալի ազդեցությունը իմունային, Էնդոկրին և կենսաքիմիական փոփոխությունների վրա ճառագայթումից նույնիսկ 30 տարի անց:

Լիկվիդատորների ծերացման տեմպերի արագացման պատճառները բացահայտելու նպատակով որոշվել են կենսաբանական տարիքը (ԿՏ), ամբողջ օրգանիզմի ծերացման տեմպը և լիկվիդատորների ծերացման պրոֆիլը: Համակարգային վերլուծության մեթոդով ստացվել են ռեգրեսիոն հավասարումներ, որոնք նկարագրում են ամբողջ օրգանիզմի ծերացման ցուցանիշները: Մեծ ԿՏ-ով լիկվիդատորների մոտ դիտվում է հիվանդացության տոկոսի բարձրացում: Հայտնաբերվել է փոխկապակցվածություն կենսաբանական ծերացման և ստացած իոնացնող ճառագայթման (ԻԾ) բաժնաչափի միջև:

Ցույց է տրված, որ լիկվիդատորների վաղաժամ ծերացման տեմպերի վրա ազդում են ինչպես հիվանդությունները, այնպես էլ օրգանիզմի հարմարողական հնարավորությունների նվազումը (ներգատական և իմունային համակարգերը):

Կյանքի որակի ուսումնասիրությունը կատարվել է ըստ «Medical Outcomes Study36-Item Short Form Health Survey» հարցաթերթիկի, որը լիկվիդատորների մոտ ցույց տվեց ՉԱԷԿ-ի վթարի հետևանքով ոչ միայն ֆիզիկական առողջության զգալի վատթարացում և սուբյեկտիվ ընկալման ժխտում, այլ նաև հոգեկան ոլորտում զգալի տեղաշարժեր, ինչպես նաև սոցիալական հարմարողականության նվազում:

Գնահատվել է նաև բարձրադիր և երկրաշարժի գոտիներում բնակվող լիկվիդատորների հիվանդացությունը: Հայտնաբերվել է, որ բարձր լեռնային շրջաններում հիպոքսիայի պայմաններում բնակվող լիկվիդատորներն ավելի դիմացկուն են ԻՃ ազդեցության նկատմամբ: Նրանց հիվանդացության տոկոսը զգալիորեն ցածր է, քան «հարթավայրաբնակների» շրջանում, որը բացատրվում է ֆիզիոլոգիական հարմարվածությամբ, որն առաջացել է հիպոքսիայի պայմաններում կենսագործունեության ընթացքում:

Կատարվել է նաև լիկվիդատորների մահացության վերլուծություն, ըստ որի՝ հաստատվում է հիվանդացության տրամաբանական կախվածությունը տարիքից: Բացահայտվել է նաև մահացության հստակ կախվածություն լիկվիդատորների՝ ՉԱԷԿ-ի աշխատանքներին մասնակցելու տարվանից, որն անուղղակիորեն վկայում է մահացության բաժնաչափային կախվածության մասին:

Կատարվել է լիկվիդատորների կլինիկալաբորատոր ցուցանիշների գնահատում: Ուսումնասիրելով այս ցուցանիշների դինամիկան՝ մենք ստացել ենք ռեգրեսիոն կորեր հավասարումներով, որոնք հնարավորություն են տալիս բնութագրելու դինամիկան, ինտերպոլացիա կատարելով՝ ստանալ կորի բացակայող մասերը, իսկ էքստրապոլացիայի միջոցով՝ կանխատեսելու այս ցուցանիշների հետագա փոփոխությունները: Դիսպերսիոն գործոնային վերլուծության միջոցով առանձնացվել է ճառագայթային գործոնի ազդեցությունը այլ գործոններից և հսկվել փոփոխման դինամիկան: Դուրս են բերվել նաև հավասարումներ, որոնք ցույց են տվել լիկվիդատորների ներգատական, իմունաբանական և կենսաքիմիական ցուցանիշների փոխադարձ կախվածությունը վաղ և հեռահար հետվթարային շրջաններում:

Մշակվել են հիպերթիրեոզի ախտորոշման ալգորիթմ, իմունոհետտի բջջային և հումորալ օղակների գնահատման ալգորիթմեր, որոնք հնարավորություն են տվել վիճակներին բնորոշ ցուցանիշների խմբերի օգնությամբ գնահատելու և կանխատեսելու լիկվիդատորների մոտ իմունային անբավարարության, հիպոթիրեոզի, բորբոքային գործընթացների և այլ խանգարումների աստիճանը:

Իրականացված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ լիկվիդատորների հիվանդացությունն ունի բազմապատճառային բնույթ, որտեղ որոշակի դեր ունի ճառագայթային գործոնը, որը փոխազդում է ոչ ճառագայթային բնույթի այլ անբարենպաստ գործոնների հետ: Չնայած չեռնոբիլյան աղետի 30-ամյա վաղեմությանը՝ դրա հետևանքները մինչ օրս շոշափելի են: Լիկվիդատորները հատուկ բժշկական և սոցիալական ուշադրության կարիք են զգում: Նրանց բուժման, հոգեբանական շտկման և սոցիալական ռեաբիլիտացիայի խնդիրները, թե՛ գուտ պրակտիկ, թե՛ գիտական ուղղվածության, դեռևս շարունակում են արդիական մնալ ժամանակակից ճառագայթային բժշկության ոլորտում:

**ASSESSMENT OF PHYSIOLOGICAL AND PATHYPHYSIOLOGICAL
CHANGES IN RESIDENTS OF ARMENIA PARTICIPATED IN THE
ELIMINATION OF THE CONSEQUENCES OF THE CHERNOBYL ACCIDENT**

ANAHIT KARAPETYAN

SUMMARY

This work is dedicated to the long-term dynamic study of the health status of the liquidators, assessment of the changes in the biochemical, endocrine and immunological indicators, identification of the factors that affect have an effect on those changes. To achieve this goal, the "Republican Register" database of the evaluated biomedical and dosimetry-based data was developed, using system analysis methods.

Formulas have been developed that allow for a retrospective assessment of the external radiation dose. This assessment is based on the following factors: the duration of the work carried out in the zone of radiation hazard, the day of the arrival in the zone, the nature of the work, and the location of the work, characterizing the remoteness from the reactor.

The study has shown that not only the ionizing radiation (IR) has its important role in the development of the morbidity levels, but also other non-radiation factors (smoking, age, alcohol, stress). Use of regression curves allowed not only to describe the dynamics of morbidity by different systems, but also, with an acceptable accuracy, to predict changes in health indicators over the next few years. The methods of system analysis helped to reveal the shares of the influence of radiation and non-radiation factors on the increase in the levels of nervous, cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal and oncological diseases. We also differentiated the individuals exposed to a relatively small range of IR dose loads, and revealed a significant contribution of the radiation factor in the immunological, endocrine and biochemical changes within 30 years after the irradiation.

In order to identify the reasons of the aging process acceleration in the liquidators, characterized by a number of biological age indicators and clinical-laboratory studies, the biological age (BA) was determined by a method which includes clinical and functional tests. The aging rate of the whole organism and the aging profile of the liquidators were identified. Using the method of linear regression, equations are obtained that describe the aging parameters of the whole organism in case of the the liquidators with an increased and decreased biological age relative to the calendar age. Also, the liquidators with increased BA have an increased morbidity (compared to other liquidators) of diseases of the nervous, cardiovascular, gastrointestinal, genito-urinary and musculoskeletal systems. By distributing the liquidators into groups of individuals with accelerated and slowed down rates of biological aging (depending on the year of stay in the Chernobyl emergency zone) the dependence of the biological aging processes on the received doses of IR was established.

It is shown that the rate of premature aging of the liquidators is influenced by the presence of cardiovascular diseases, their severity (high blood pressure), diseases of other systems, as well as by the depletion of the adaptive reserves, such as the endocrine and immune systems.

In this work, much attention was paid to the study of the quality of life of the liquidators, which was conducted by the help of the questionnaire "Medical Outcomes Study36-Item Short Form Health Survey". The data obtained with the questionnaire showed that the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident have not only a significant deterioration in physical health, negativization of their subjective perception, but also significant changes in the mental sphere and social adaptation.

The morbidity of the liquidators living in conditions of hypoxia and earthquake was estimated. It is shown that the liquidators living in high-altitude regions and under conditions of hypoxia proved to be more enduring to the conditions of exposure to IR. Their morbidity is much lower than that of the "plainsmen". Apparently, this is explained by the physiological adaptation that arose in the conditions of life in high altitudes and hypoxia ..

An analysis of the mortality of the liquidators was also carried out, which confirmed the logical age dependence of morbidity. It was revealed that it is also clearly dependent on the

year of participation of the liquidators in the works at the Chernobyl nuclear power plant, which indirectly indicates a dose-dependence of the mortality.

The changes in clinical-laboratory indicators in the liquidators of the Chernobyl accident were assessed. Investigating the dynamics of these indicators, we obtained regression curves with formulas that allow us to describe the dynamics by interpolating to obtain the missing sections of the curve, and to predict a further change in these indicators by extrapolation. With the help of dispersion factor analysis, it was possible to separate the effect of the radiation factor from the others and to see the change dynamics of the factor itself.

Formulas are also revealed that describe the mutual influences of endocrine, immunological and biochemical indices in liquidators in the early and remote post-accident periods.

Algorithms are developed for diagnosing hypothyroidism, as well as an algorithm for assessing the cellular immunity, and an algorithm for assessing the humoral immune system. These algorithms allow estimating or predicting the degree of immunodeficiency, hypothyroidism, inflammatory processes and other disorders in the liquidators with the help of groups of indicators characteristic of certain conditions.

The results of the conducted studies showed that the morbidity of the liquidators is of a polyethological nature, where a certain role is played by the radiation factor interacting with other unfavorable factors of a non-radiation nature. Despite the fact that more than 30 years have passed since the Chernobyl disaster, its consequences still remain palpable. The liquidators, as before, need special medical and social attention. The issues of their treatment, psychological correction and social rehabilitation - both in purely practical and scientific directions, still remain actual problems of modern radiation medicine.

The results we obtained allow us to correctly determine the strategy and the tactics of dispensary follow-up, to develop and implement preventive programs aimed at preserving the health of this contingent and their rehabilitation.

