

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(14)
2015 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012 г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 28.09.15.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 211 экз.
Усл. печ. л. 19,35. Уч.-изд. л. 10,4.
Зак. 1408.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Бебяковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н.), В.В. Евсеенко (к.п.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надьров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: mbr@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2015

№ 2(14)

2015

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

Д.П. Саливончик, А.И. Рудько, В.В. Россолова, А.П. Бажков, М.Б. Минчик
Внебольничная пневмония у взрослых: современные тенденции диагностики и лечения (обзор литературы) 6

Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, А.А. Старовойтов, М.Г. Русаленко
Хронические инфекции мочевыводящих путей: состояние проблемы 18

Медико-биологические проблемы

А.П. Бирюков, Л.Н. Ушенкова, А.Н. Котеров
Генные перестройки *RET/PTC* в детских папиллярных карциномах щитовидной железы после аварии на ЧАЭС: свидетельство неполной лучевой атрибутивности опухолей 24

Д.Д. Гапеенко, Г.И. Лавренчук, О.А. Бойко
Морфофункциональные изменения клеток *in vitro* при комбинированном действии ионизирующего излучения и ионов меди 41

Э.А. Дёмина, Е.П. Пилипчук, В.М. Михайленко, А.А. Главин
Анализ митотической активности лимфоцитов крови человека в условиях сочетанного облучения и ко-мутагенов 48

Е.А. Дрозд
Доза внутреннего облучения как функция профессиональной занятости лиц, проживающих на радиоактивно загрязненной территории 53

Л.Н. Комарова, Е.Р. Ляпунова, Н.В. Амосова, И.В. Сорокина
Проявление адаптивной реакции у дрожжевых клеток после действия ионизирующей радиации 59

М.Р. Мадиева, Н.Ж. Чайжунусова, Л.М. Пивина, А.Ж. Саимова, А.Ж. Абылгазинова, Т.К. Рахыпбеков
Результаты комплексного цитогенетического обследования населения Восточного региона Казахстана 66

Reviews and problem articles

D.P. Salivonchik, A.I. Rudzko, V.V. Rossolova, A.P. Bazhkov, M.B. Minchik
Community-acquired pneumonia in adults: current trends of diagnostics and treatment (review)

Y. Yarets, N. Shevchenko, A. Starovoitov, M. Rusalenko
Chronic urinary tract infections: the condition of the problem

Medical-biological problems

A.P. Biryukov, L.N. Ushenkova, A.N. Koterov
RET/PTC gene rearrangements in children's papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident: evidence of tumors incomplete radiation attributiveness

D.D. Gapeenko, G.I. Lavrenchuk, O.A. Boyko
Morfofunctional changes of the cells in the combined exposure to ionizing radiation and copper ions *in vitro*

E.A. Domina, E.P. Pylypchuk, V.M. Mikhailenko, A.A. Glavin
Analys of mitotic activity of human blood lymphocytes under combined radiation and co-mutagenic

E.A. Drozd
The individual doses of internal exposure as a function of occupational status of population living in radioactively contaminated territories

L.N. Komarova, E.R. Lyapunova, N.V. Amosova, I.V. Sorokina
Adaptive response of yeast cells after ionizing radiation exposure

M.R. Madieva, N.J. Chaijunusova, L.M. Pivina, A.J. Saimova, A.J. Abylgazina, T.K. Rachypbekov
Results of the complete cytogenetic examination of the population of East Kazakhstan District

А.О. Пятибрат, С.Б. Мельнов, А.С. Козлова, Е.Д. Пятибрат Физиологическая оценка наследственной предрасположенности к экстремальным видам профессиональной деятельности	73	A.O. Pyatibrat, S.B. Melnov, A.S. Kozlova, E.D. Pyatibrat Hysiological evaluation of a genetic predisposition to hazardous occupation	
Т.И. Самойлова, Н.П. Мишаева, Т.А. Сенковец, С.Е. Яшкова, Л.С. Цвирко, В.А. Горбунов Рост заболеваемости населения клещевыми инфекциями в условиях техногенного загрязнения окружающей среды	79	T.I. Samoilova, N.P. Mishaeva, T.A. Senkovets, S.E. Yashkova, L.S. Tsvirko, V.A. Gorbunov Increased morbidity of population by tick-borne infections under technogenic environmental contamination	
Е.А. Сова, И.П. Дрозд Дозообразование и цитогенетические эффекты в костном мозге крыс при длительном пероральном поступлении ¹³¹ I	86	E.A. Sova, I.P. Drozd Dose formation and cytogenetic effects in the bone marrow of rats with long-term ingestion of ¹³¹ I	
В.В. Шевляков, В.А. Филонюк, Г.И. Эрм Лабораторный метод получения и оценка эффективности применения в аллергодиагностике тест-аллергена из промышленного штамма дрожжевых грибов <i>saccharomyces cerevisiae</i>	94	V. Shevlaykov, V. Filanyuk, G. Erm Laboratory method for obtaining and estimation of efficiency of the application in the allergological diagnostics test-allergen from an industrial strain of yeast fungi <i>saccharomyces cerevisiae</i>	
Клиническая медицина		Clinical medicine	
Е.В. Анищенко, Е.Л. Красавцев, О.З. Креч Проблемы установления ВИЧ-статуса и пути его усовершенствования у ВИЧ-экспонированных детей	101	E.V. Anischenko, E.L. Krasavtsev, O.Z. Krech Problem of establishing HIV status and ways to improve it in HIV-exposed children	
А.В. Жарикова Предикторы формирования когнитивных расстройств у пациентов с первичным гипотиреозом	106	A. Zharikova Predictors of the formation of cognitive disorders in patients with primary hypothyroidism	
А.В. Коротаев, А.Е. Силин, Т.В. Козловская, Е.П. Науменко, В.В. Гордиенко, В.Н. Мартинков, А.А. Силина, И.Б. Тропашко, С.М. Мартыненко Клинико-функциональные особенности пациентов с атерогенными дислипидемиями	116	A.V. Korotaev, A.E.Silin, T.V. Kozlovskaya, E.P. Naumenko, V.V. Gordienkoo, V.N. Martinkov, A.A. Silina, I.B. Tropashko, S.M. Martynenko Clinical and functional characters of the patients with atherogenic dyslipidemia	
В.И. Краснюк, А.А. Устюгова Подострое течение лучевой болезни	120	V.I. Krasnyuk, A.A. Ustyugova Subacute course of radiation syndrome	
Л.А. Лемешков, Н.Н. Усова, Н.В. Галиновская Случай спонтанной диссекции внутренней сонной артерии с атипичной клинической картиной	128	L.A. Lemeshkov, N.N. Usova, N.V. Halinouskaya Case of a spontaneous carotid dissection with an atypical clinical picture	

С.Н. Лопатин, В.Ю. Кравцов, С.В. Дударенко, А.В. Рожко, Э.А. Надыров Роль <i>Helicobacter pylori</i> в формировании нестабильности генома мукоцитов антрального отдела желудка у пациентов с хроническим гастритом, проживающих на территориях, пострадавших от последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС	134	S.N. Lopatin, V.Y. Kravcov, S.V. Dudarenko, A.V. Razko, E.A. Nadyrov The part of <i>Helicobacter pylori</i> in formation of myxocyte gene instability of antral segment of stomach in patients with chronic gastritis reside at the territory affected by the accident consequences of Chernobyl nuclear power plant	
В.П. Подпалов, А.И. Счастливенко Изучение особенностей распространенности артериальной гипертензии среди взрослого населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях	141	V.P. Podpalov, A.I. Schastlivenko Prevalence of hypertension among adult population living in the radioactive contaminated territories	
В.П. Ситников, Эль-Рефай Хусам, Е.С. Ядченко Влияние микробной флоры и пути рациональной этиотропной терапии хронического гнойного среднего отита	148	El-Refai Hoosam, V.P. Sitnikov, E.S. Yadchenko Influence microbial flora and ways of rational causal treatment of chronic otitis media	
Обмен опытом		Experience exchange	
В.А. Прилипко, Е.К. Шевченко, Ю.Ю. Озерова Социально-гигиеническая составляющая деятельности АЭС в зоне наблюдения	154	V. A. Prilipko, K. K. Shevchenko, Y. Y. Ozerova Sociohygienic arm of the nuclear power plant in the surveillance zone	
Правила для авторов	160		

имеет отличия от более известного мета-анализа. Мета-анализ представляет собой суммирование (с учетом особых подходов включения и взвешивания источников), а затем статистическую обработку *конечных* результатов отдельных исследований, в то время как *pooled*-анализ оперирует совокупностью *первичных* данных из каждой работы («реанализ первичных данных»²). Методика *pooled*-анализа приведена в фундаментальных руководствах [52-54]. В обоих случаях перед выбором суммирующей статистической модели проводится определение степени гетерогенности выборки. В зависимости от последнего показателя возможно объединение данных в рамках двух моделей – с фиксированными эффектами (Fixed effect model; гомогенная выборка) и со случайными эффектами (Random effect model; гетерогенная выборка) [52-54]. Иногда используется и простое пулирование (как бы «обычный» расчет частоты по пропорции) [47, 55].

Pooled-анализ имеет ряд преимуществ перед мета-анализом, но требует наличия оригиналов работ, занимает более длительное время, более трудоемок и дорог [47, 53, 55].

Принципы отбора источников и показателей. Для *pooled*-анализа включались исследования только папиллярных карцином ЩЖ (то есть формы РЩЖ, в наибольшей степени связываемой с облучением [1, 2, 6-10, 29, 33, 44-47]). Методика определения *RET/PTC* – почти во всех случаях различные модификации ПЦР.

База данных содержала сведения как по суммарному числу перестроек *RET/PTC* для тех или иных групп карцином, так и отдельно по их типам, причем с акцентом на два основных – *RET/PTC1* и *RET/PTC3*, которые относят к наиболее радиогенным при облучении нормальных и злокачественных клеток ЩЖ *in vitro* и *ex vivo* [46].

В настоящем исследовании, в связи с ограниченным объемом, оперировали только показателем частоты *RET/PTC* суммарно. В качестве соответствующего параметра, как и ранее [47], выбиралась частота карцином с перестройками на весь пул карцином в когорте, но не частота суммы перестроек на весь пул карцином (в связи с наличием в некоторых опухолях множественных перестроек [56]).

Статистический анализ данных и представление результатов. Расчеты пропорций (частота *RET/PTC* в рамках названных выше статистических моделей, шансы и их отношения – Odds Ratios, то есть OR), доверительных интервалов, сравнение полученных показателей для разных групп с помощью точного двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона, а также исследование гетерогенности страт по тесту χ^2 на основе индекса *H* и критерия *I*² [57], проводили с использованием программы WINPEPI (J.H. Abramson, version 11.39).

Анализ данных методом линейной и нелинейной регрессии, а также расчет коэффициентов корреляции и их достоверности выполняли с помощью программ Statistica (version 10) и IBM SPSS (version 20).

Построение графиков осуществляли с помощью программы Statistica, version 10.

3 Результаты исследования

3.1 Извлечение материала для *pooled*-анализа

Из-за наличия практически 100%-го объема соответствующих оригинальных источников по молекулярной эпидемиологии *RET/PTC* стало возможным формирование максимально полной объединенной контрольной группы из показателей для спонтанных папиллярных карцином детей (до 17-ти лет [58]). Ранее в единичных сравнительных исследованиях другими авторами использовались только несовершеннолетние группы *внешнего* контроля, то есть – с иным этно-географическим статусом. К примеру, для сравнения с чернобыльскими когортами были взяты необлученные группы из

2 Иногда *pooled*-анализ относят к одному из типов мета-анализа: «мета-анализ первичных, или индивидуальных данных», но ведущие авторы в данной области давно разделяют эти методики [52-54].

США [59, 60], Франции [61], Италии [56] и Германии [62]; сравнение же в [61] с внутренним контролем из Украины продемонстрировало отсутствие отличий.

В нашем анализе из всего массива работ по частоте *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных карциномах (в последнем случае – с необлученными группами сравнения), вследствие наличия первичных данных, был возможен отбор как всех групп, относящихся к детским³, так и, в ряде случаев, извлечение из больших общевозрастных когорт показателей для отдельных индивидуумов детского возраста. Ранее, с момента первых публикаций по молекулярной эпидемиологии *RET/PTC* в радиогенных карциномах (1994 г. [63]), столь полные проанализированные выборки нам неизвестны. Это связано с редкостью спонтанных папиллярных карцином детского возраста в принципе (см. выше).

Равным образом, полнота базы источников позволила сформировать максимальную выборку из исследований частоты *RET/PTC* для детских опухолей чернойбыльской этиологии.

Соответствующие сводки данных для pooled-анализа представляли собой таблицы⁴, в которые были включены выходные данные работы (авторы, год, страна и ссылка), число изученных в когорте карцином и количество обнаруженных *RET/PTC*⁵. Первичные данные были пересчитаны нами (программа WINPEPI; см. предыдущий раздел) на частоту показателя вкуче с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ).

3 В ряде публикаций имелись индивидуальные возрастные данные; в других случаях был представлен средний/медианный возраст в группах. Если таковой относился к детскому, то соответствующие работы включались в pooled-анализ.

4 Необходимый этап протокола мета- и pooled-анализа – табулирование извлеченных данных [47, 52-54].

5 Полный перечень источников по частоте *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных карциномах для опухоленосителей детского и взрослого возраста представлен в нашей предыдущей публикации [47].

Выборка для спонтанных детских карцином подразделялась на три страты:

а) «Украина + Европа +США» (условно «европеиды»).

б) Только «Украина» (как представляющаяся на первый взгляд наиболее адекватной контрольная группа для сравнения с чернойбыльскими когортами).

в) «Япония и Китай» («азиаты»).

Вошедшую же в выборку детскую группу из Саудовской Аравии в анализ не включали.

Что же касается опухолей чернойбыльской этиологии, то они подразделялись на четыре страты: вся выборка («Беларусь + Украина + Россия»), а также перечисленные страны по-отдельности. Отметим, что первая страта не являлась суммой последних в связи с тем, что некоторые когорты включали представителей и Беларуси, и Украины.

3.2 Исследование выборок на гетерогенность, выбор статистических моделей и pooled-анализ частоты *RET/PTC* по стратам

В таблице 1 представлены результаты определения гетерогенности страт с использованием индекса *H* и критерия *I*² вкуче с последующим pooled-анализом частоты *RET/PTC* при расчете по двум статическим моделям (см. выше раздел 2). Показатель *H* менее 1,2 свидетельствует о гомогенности выборки, а свыше 1,5 – о ее выраженной гетерогенности. Величина *I*² отражает % вариант в выборке, атрибутивных гетерогенности [57].

В таблицу включены также три исследования частоты *RET/PTC* в оккультных карциномах (возраст опухоленосителей в таких работах, как правило, не приводится) [49-51].

Из таблицы видно, что практически во всех случаях выборки отличаются гетерогенностью, в связи с чем, согласно канонам мета- и pooled-анализа [47, 52-54], требуется расчет по модели не с фиксированными, а со случайными эффектами. Но, как указано в примечании к таблице, в таком случае теряются данные для отдельных малых групп по 1-2 детским опу-

Таблица – Исследование гетерогенности страт и расчет частоты *RET/PTC* в карциномах ЩЖ по выбранным статистическим моделям

Страта	n (число работ)	Число RET/PTC в страте карцином		Показатели гетерогенности	Объединенная частота RET/PTC, % (±95%-е ДИ)	
		Есть	Нет		Простое пулирование	Модель со случайными эффектами (Random)
Окультированные карциномы						
Италия + Англия + США	3	50	36	H = 2,3; I ² = 81,6%	58,1 (47,0-68,7)	55,1 (30,2-80,0)
Спонтанные карциномы						
Украина + Европа + США. Вся выборка	20	74	105	H = 2,0; I ² = 74,5%	41,3 (34,1-48,9)	52,3 (38,5-66,1)
Украина + Европа + США. Удалены группы по 1-2 карциномы*	10	64	100	H = 1,8; I ² = 67,8%	39,0 (31,5-46,9)	40,0 (26,6-53,3)
Украина	3	14	45	H = 1,6; I ² = 58,9%	23,7 (13,6-36,6)	26,3 (7,1-45,6)
Европа + США. Вся выборка	17	60	60	H = 1,7; I ² = 65,1%	50,0 (40,7-59,3)	57,5 (43,1-71,9)
Европа + США. Удалены группы по 1-2 карциномы	7	50	55	H = 1,3; I ² = 39,0%	47,6 (37,8-57,6)	46,7 (34,1-59,3)
Китай + Япония	3	17	25	H = 1,7; I ² = 66,6%	40,5 (25,6-56,7)	50,5 (20,5-80,5)
Карциномы чернобыльской этиологии						
Беларусь + Украина + Россия	25	493	582	H = 2,1; I ² = 77,1%	45,9 (42,9-48,9)	47,2 (40,3-54,2)
Беларусь	9	225	197	H = 2,4; I ² = 83,2%	53,3 (48,4-58,2)	58,1 (45,1-71,0)
Украина	9	135	215	H = 1,3; I ² = 37,3%	38,6 (33,4-43,9)	38,9 (32,1-45,7)
Россия	2	20	39	H = 1,2; I ² = 31,8%	33,9 (22,1-47,4)	32,6 (17,3-47,9)

* Из таблицы 1 выше следует, что из суммарных когорт некоторых работ были извлечены показатели для 1-2 карцином детей. Определение частоты для таких малых групп не может быть равнозначным расчету показателя для полноценных групп. В связи с этим, подобные данные являются уместными при расчетах путем простого пулирования (когда сумма всех опухолей с перестройками делится на сумму всех опухолей страты). Но не при расчетах путем названных выше статистических моделей, оперирующих частотами отдельных групп-вариант, в результате чего конечные показатели оказываются завышенными (поскольку при одной перестройке на одну карциному в группе частота составляет «100%»).

хоям, извлеченным из первичных об- щевозрастных когорт ряда исследований (подробнее см. в нашей предыдущей ра- боте [47]). Применительно к подобной си- туации более предпочтительным кажет- ся простое пулирование, тем более, что в большинстве случаев рассчитанные та- ким образом показатели не слишком от- личаются от полученных с помощью ка-

нонической модели со случайными эф- фектами (ср. 6-й и 7-й столбец в таблице). Кроме того, расчет достоверности отли- чий между стратами (самое главное) осу- ществлялся далее для отношений шан- сов (OR) в соответствии с данными в 3-м и 4-м столбцах таблицы, никак не затра- гивая конечные объединенные показатели для частоты *RET/PTC*.

3.3 Сравнение показателей частоты RET/PTC между стратами спонтанных и черновыльских детских карцином

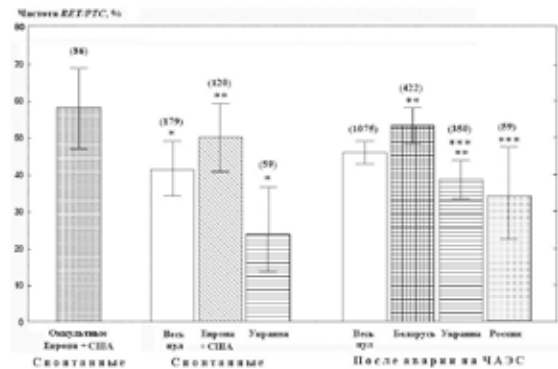
Далее в качестве конечного показателя частот RET/PTC использовали результаты простого пулирования (см. выше таблицу). Достоверность отличий между стратами оценивалась по отношению шансов (OR) с использованием точного двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона (программа-кулькулятор WINPEPI (см. выше раздел 2) выдает эти расчеты одновременно). Результаты представлены на рисунке 1 (данные для величин достоверности по двум критериям весьма близки).

Из рисунка 1 можно сделать следующие выводы.

1) Частота RET/PTC в оккультных карциномах либо достоверно превышает, либо имеет отчетливую тенденцию к превышению над показателями всех страт и спонтанных, и черновыльских детских карцином. И это – безотносительно факта неизвестной возрастной принадлежности указанных оккультных карцином (в детских же опухолях показано превышение частоты показателя сравнительно с карциномами взрослого возраста [46, 47, 56, 59]).

2) За исключением украинской группы, показатели для всех страт новообразований после аварии на ЧАЭС не имеют ни достоверных отличий, ни видимых тенденций к этому сравнительно со всеми стратами спонтанных карцином.

3) Показатель украинской страты спонтанных опухолей (объединенные данные только трех работ 2005-2013 гг.) резко отличается в меньшую сторону от частоты RET/PTC для общего европейского и американского пула, включающего в сумме данные уже 17-ти исследований ($p=0,001$ по критериям Фишера и χ^2). В связи с такой аномально низкой частотой показателя в украинской контрольной группе получены достоверные отличия в большую сторону применительно к показателям черновыльских карцином из Беларуси и Украины (рисунок 1). Но последнее вряд ли может считаться закономерным и доказан-



* – отличия достоверны сравнительно с показателями для оккультных карцином (p от $4,1 \times 10^{-5}$ до 0,01); ** – достоверная разница с частотой RET/PTC для спонтанных карцином из Украины (p от $2,1 \times 10^{-5}$ до 0,028); *** – достоверность отличий от показателя для черновыльских опухолей из Беларуси (p от $4,9 \times 10^{-5}$ до 0,005)

Рисунок 1 – Частота RET/PTC (%) по стратам спонтанных карцином и опухолей черновыльской этиологии. Представлены результаты простого пулирования и 95% ДИ. В скобках представлено число карцином на страту

ным фактом лучевой атрибутивности, поскольку нет никаких разумных объяснений, почему спонтанная частота для Украины в 2005-2013 гг. была достоверно ниже более чем в два раза сравнительно с суммарным показателем для Европы и США⁶.

4) Для черновыльских групп получены достоверно меньшие показатели частоты RET/PTC в карциномах Украины и России сравнительно с величиной эффекта в Беларуси.

В результате формируются два основных положения.

а) При изучении частоты RET/PTC эффект воздействия в Чернобыле в целом не выявлен. Но, поскольку в оккультных опу-

⁶ Возможны субъективные селективные уклоны («selection bias» [2]) при формировании в постчерновыльский период заведомо необлученных групп детей на Украине. Либо надо считать, что, вследствие явно более значительных доз за счет медицинского облучения в развитых странах [64] «спонтанные» карциномы там имеют уже лучевую этиологию. Но для подобного уровня доз доказанные факты увеличения частоты RET/PTC в клетках ЦЖ после облучения не известны [46].

хотя показатель выше, то вместо влияния лучевого фактора возможен эффект более ранней диагностики и упомянутой выше в разделе 3 «агрессивной хирургии» оккультных карцином и предкарцином с коротким латентным периодом.

б) Сравнение частоты *RET/PTC* внутри чернобыльских страт по-видимости противоречит пункту а), поскольку для считающихся наиболее облученными резидентов Беларуси [6, 7, 10, 29, 33] действительно получены достоверно более высокие значения сравнительно с группами из Украины и России. Но последнее, вероятно, объясняется просто хронологическим фактором.

3.4 Частота *RET/PTC* в спонтанных и чернобыльских карциномах в зависимости от времени после аварии на ЧАЭС

Для ранних карцином чернобыльской этиологии (середина 1990-х гг.) была характерна значительная частота перестроек *RET/PTC* и преобладание типа *RET/PTC3*. Для опухолей, развившихся в более поздние периоды, оба эти показателя снижаются, в то время как частота *RET/PTC1* – увеличивается. Данный вывод, однако, сделан на основе только единичного исследования 2000-2001 гг. [65, 66]. Правда, есть свидетельства и о снижении уровня *RET/PTC* в зависимости от времени после атомных бомбардировок [67, 68]. Но ситуация усложняется тем, что в 2012 г. была показана аналогичная хронологическая зависимость и для показателей спонтанных карцином из Италии, причем авторы связали данный факт, опять же, с эффектом чернобыльских выбросов [69, 70]. А в работе 2014 г. [71] было продемонстрировано, что для популяции США частота *RET/PTC* в карциномах ЩЖ монотонно снижается на протяжении последних 30-ти с лишним лет (то есть, как бы независимо от аварии на ЧАЭС).

Авторы [71] также объяснили выявленный для США хронологический тренд показателя радиационным фактором, указав, что в прошлые десятилетия величина доз медицинского облучения могла быть

больше, чем в настоящее время, и отметив, что для изученной ими группы карцином 1974-1985 гг. медицинское облучение встречалось в анамнезе в 19% случаев, а в 2009 г. – только в 2% случаев. Но объединение в единой когорте радиогенных и спонтанных карцином в [71] не кажется правомерным, и потому выводы из этого исследования могут быть только предварительными. Кроме того, на деле интенсивность медицинского облучения в развитых странах неуклонно растет [64].

Разумеется, нельзя также серьезно относиться и к объяснению аварией на ЧАЭС изменений показателя в Италии.

Молекулярный механизм индукции *RET/PTC* связан с генерированием двойных разрывов ДНК за счет активных форм кислорода; это доказано (см. в [46]). Тем не менее, радиобиологическое исследование *RET/PTC* не отличается полнотой, включая за более чем 20 лет единичные работы. Продемонстрирован эффект радиации *in vitro* и *ex vivo*, обнаружено опосредование его окислительным стрессом, но более никакие агенты изучены не были [46]. Вызывает большие сомнения предположение, что за прошедшие десятилетия в Европе, США и странах бывшего СССР перманентно снижался уровень окислительного стресса и повреждаемости ДНК, тем более, что, как сказано, интенсивность медицинского облучения только возрастает [64].

В результате, если исходить из литературных данных, то причины падения в постчернобыльский период частоты *RET/PTC* в спонтанных папиллярных карциномах ЩЖ остаются не известными.

Как отмечалось выше, хронологический фактор в нашем случае может отвечать за достоверно более высокую частоту *RET/PTC* в белорусских опухолях чернобыльской этиологии по сравнению с украинскими и российскими (см. рисунок 1). Анализ источников показывает, однако, что основной массив соответствующих исследований в Беларуси был проведен намного раньше, чем на Украине и в России. Поэтому не кажется удивительным, что в

карциномах 1990 гг. из Беларуси частота перестроек оказалась выше.

На рисунке 2 представлена динамика изменений частоты *RET/PTC* в спонтанных и чернобыльских карциномах (pooled-анализ; суммарные пулы) в зависимости от пятилетки после аварии на ЧАЭС (то есть, абсцисса представляет собой порядковую, ординальную шкалу)⁷.

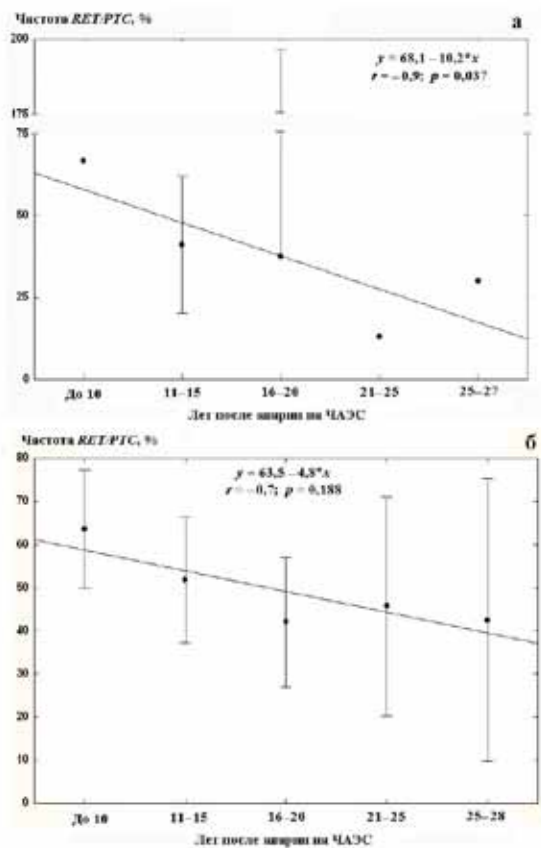
Из рисунка 2 видно, что наблюдаются отчетливые тренды к падению частоты показателя от времени после аварии на ЧАЭС. Причем для спонтанных карцином линейный тренд является достоверным (несмотря на относительно малое число публикаций: $r = -0,9$; $p = 0,037$; критерий рангов Спирмена), а для опухолей чернобыльской этиологии характерна тенденция, но тоже – явная ($r = -0,7$; $p = 0,188$; тот же критерий).

Таким образом, и в нашем pooled-анализе частоты *RET/PTC* в детских карциномах подтвердился обнаруженный ранее [65, 66, 69-71] факт снижения показателя в постчернобыльский период, причем как для спонтанных опухолей, так и для новообразований пострадавших детей из Беларуси, Украины и России.

Но причины подобного тренда оставались скрытыми.

В связи с этим нами был проведен аналогичный хронологический pooled-анализ для частоты *RET/PTC* в карциномах такого контингента, который может считаться наиболее удаленным от последствий аварии на ЧАЭС. А именно – для стран Азии, Австралии и Океании (выборка включала все возможные источники; $n = 24$; 1991-2014 гг.). В данном случае имели дело и со взрослыми, и с детскими, и с общевозрастными когортами носителей карцином ЩЖ. Оцененный в НКДАР-1988 [72] уровень накопленных доз после аварии на ЧАЭС в указанных странах очень мал.

⁷ Отчасти деление карцином по пятилеткам здесь и далее условно, поскольку во многих работах авторы могли изучать замороженные опухоли предыдущих периодов. Но в большинстве публикаций это не было указано, в связи с чем мы исходили из года самой публикации.



Представлены средние значения для совокупностей работ и 95%-е ДИ.

По оси абсцисс – пятилетки после аварии на ЧАЭС; по оси ординат – частота *RET/PTC*, %.

Рисунок 2 – Частота *RET/PTC* в спонтанных (а) и чернобыльских (б) папиллярных карциномах ЩЖ в зависимости от времени после аварии на ЧАЭС

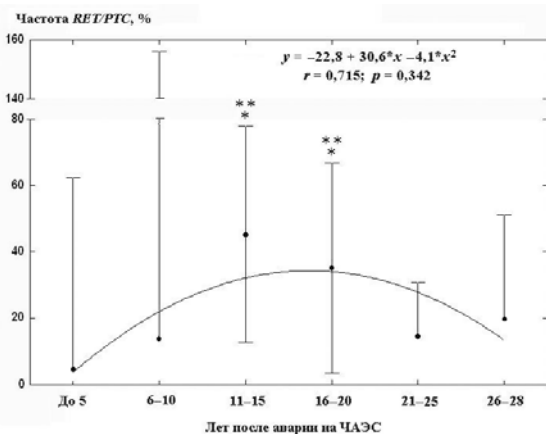
Pooled-анализ данных из работ по Азиатско-Тихоокеанскому региону, продемонстрировал сходную с чернобыльской хронологическую зависимость для частоты показателя, хотя в начальный период его уровень и был снижен (рисунок 3).

Из рисунка 3 следует наличие отчетливого достоверного пика для частоты показателя в период от 11-ти до 20-ти лет после аварии на ЧАЭС (причем для 1996-2000 гг. наблюдается максимум). При этом масштабы исследований по пятилеткам (по числу изученных на пятилетку карцином и по среднему числу опухолей на одну работу; данные не приводятся) никак не коррелировали с выявленным эффектом; то есть объяснить полученную динамику изменений

просто разным уровнем проводимых исследований не удастся. Для среднего числа карцином на одну работу с первой пятилетки после аварии на ЧАЭС до периода в 26-28 лет после инцидента отмечается высокий и достоверный повышающийся тренд без какого-либо пика: при расчете корреляции по Спирмену $r = 0,943$; $p = 0,005$.

Проблематично, вероятно, объяснить данные, представленные на рисунке 2а и на рисунке 3, ни чернобыльскими выбросами (притом, что латентный период в Беларуси начинался от 4-х лет [6, 10, 30, 31]), ни какими либо иными, связанными с радиационным воздействием, причинами. (При формировании групп спонтанных карцином показатели из работ, для которых нельзя было быть уверенным в отсутствии в прошлом облучения, нами в pooled-анализ не включались.)

Единственное реальное предположение, на наш взгляд, заключается в «человеческом факторе». Вероятно, диагностический уклон в связи с аварией на ЧАЭС, плюс инструментальное улучшение, вкуче с «агрессивной хирургией» (см. выше подраздел 1.2)



По оси абсцисс – пятилетки после аварии на ЧАЭС; по оси ординат – частота RET/PTC, %. Сравнение OR: * – отличия достоверны по сравнению с показателем первой пятилетки (p от $3,9 \cdot 10^{-6}$ до 0,002); * – отличия достоверны от показателя 26-28-ми лет (p от $1,7 \cdot 10^{-8}$ до 0,002)

Рисунок 3 – Частота RET/PTC в спонтанных папиллярных карциномах ЩЖ в странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Представлены средние значения для совокупностей работ и 95%-е ДИ

в постчернобыльский период имели место от Украины и Беларуси до стран Азии, Австралии и Океании. В результате всюду выявлялись более ранние формы оккультных карцином и микрокарцином, частота RET/PTC в которых выше, чем в обычных опухолях (см. рисунок 1). Со временем настроженность, понятно, спадала.

4 Заключение

Проблема радиационной атрибутивности РЩЖ при облучении в детском возрасте приобрела актуальность задолго до аварии на ЧАЭС и продолжает оставаться таковой до настоящего времени. Это обусловлено комплексом факторов, среди которых – низкая фоновая частота подобных новообразований у детского контингента (что способствует достоверной фиксации даже небольшого всплеска заболеваемости), высокая радиочувствительность ЩЖ в плане индукции опухолеобразования, перманентный рост частоты этих раков по всему миру и известная всем «популярность» РЩЖ как наибольшей угрозы при инцидентах на АЭС.

Но даже длительное изучение детских чернобыльских раков не привело к окончательному ответу о степени их лучевой атрибутивности, поскольку после аварии сложился специфический комплекс нерадиационных факторов и субъективных уклонов, который мог отразиться как на диагностике РЩЖ, так и на их выявляемости. Назывались «диагностический уклон», обусловленный внедрением именно в постчернобыльский период новых методов диагностики (УЗИ и тонкоигольной биопсии), скрупулезное и «внеплановое» исследование ЩЖ соответствующего контингента, эффект скрининга, «агрессивная хирургия», приводящая к удалению ранних форм опухолей, оккультных карцином, микрокарцином и др.

Целью настоящего исследования являлась попытка прояснить возможную степень лучевой атрибутивности указанных детских новообразований на основе pooled-анализа молекулярно-эпидемиологических

исследований частоты генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах ЩЖ спонтанной и чернобыльской этиологии. Открытые в 1985 г. *RET/PTC* исходно рассматривались как кандидаты на маркеры радиогенных РЩЖ, поскольку сложилось мнение о повышении их уровня в лучевых опухолях по сравнению со спонтанными, но ныне *RET/PTC* признаны маркерами скорее папиллярных карцином ЩЖ [46].

В результате проведенного здесь pooled-анализа было обнаружено, что частота *RET/PTC* в детских карциномах чернобыльской этиологии не превышает показатель для спонтанных опухолей суммарного пула Европа + США + Украина. Зарегистрированная аномально низкая по сравнению с Европой и США частота спонтанных РЩЖ на Украине (всего три исследования) не имеет адекватных объяснений и может быть признана либо случайной, либо, возможно, результатом субъективных уклонов при отборе.

Наиболее же высокая частота *RET/PTC* была обнаружена в оккультных карциномах (Италия + Англия + США).

Таким образом, эффекта облучения в данном случае выявлено не было. Зарегистрированная для чернобыльских контингентов наиболее высокая частота *RET/PTC* в карциномах из Беларуси (достоверные отличия от показателей для опухолей из России и Украины) может объясняться не тем, что территории Беларуси были загрязнены сильнее, а хронологическим фактором. Действительно, в некоторых зарубежных исследованиях было показано, что за прошедшие десятилетия частота *RET/PTC* даже в спонтанных карциномах из Италия и США перманентно снижается. Сходная закономерность была выявлена для пострадавших от атомных бомбардировок и для загрязненных после аварии на ЧАЭС территорий Беларуси.

Проведенный в настоящей работе pooled-анализ динамики изменений частоты *RET/PTC* в спонтанных (Европа + США + Украина) и чернобыльских (Беларусь + Украина + Россия) детских карциномах

от пятилеток после аварии на ЧАЭС выявил отчетливый линейный тренд с высокими коэффициентами корреляции ($r = -0,9$ и $-0,7$ соответственно; в первом случае зависимость была достоверной).

Для проверки предположения о нелучевом характере указанного хронологического тренда, был выполнен pooled-анализ аналогичной динамики изменений показателя в зависимости от пятилеток постчернобыльского периода для карцином контингентов, заведомо слабо пострадавших после аварии на ЧАЭС – из стран Азиатско-Тихоокеанского региона (Япония, Китай, Корея, Гавайи, Австралия, Новая Каледония и Тасмания). Неожиданным образом выявилась сходная зависимость, хотя тренд был не линейным, а описывался скорее степенными функциями. Имелся резкий и достоверный пик частоты *RET/PTC* в период 11-20 после аварии на ЧАЭС с последующим спадом (максимум соответствовал 11-15-ти годам после инцидента).

Нет возможности адекватно объяснить эти данные ни чернобыльскими выбросами, ни какими либо иными, связанными с радиационным воздействием причинами. Единственное реальное предположение, на наш взгляд, заключается в «человеческом факторе». Вероятно, диагностический уклон в связи с аварией на ЧАЭС, плюс инструментальное улучшение, вкупе с «агрессивной хирургией» в постчернобыльский период имели место от Украины и Беларуси до стран Азии, Австралии и Океании. В результате всюду выявлялись более ранние формы оккультных карцином и микрокарцином, частота *RET/PTC* в которых выше, чем в обычных опухолях. Со временем влияние этого субъективного фактора, вероятно, уменьшается.

Если это так, то подобный феномен кажется весьма прискорбным, поскольку явная неполнота знаний и преувеличение чернобыльских последствий могли отразиться на судьбах многих людей со всего мира. Об этом неоднократно писали в прошлом и настоящем различные исследователи, от бывшего председателя НКДАР З. Яворовски

[73] и академика Л.А. Ильина [74] до российского аналитика С.В. Яргина [36, 39].

Библиографический список

1. Системы ДНК-маркеров в диагностике папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы // В кн.: «Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний». Васильев Е.В. [и др.]; под ред. М.А. Пальцева и Д.В. Залетаева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. – С. 247-283.

2. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. – New York, 2008. – P. 17-322.

3. Tulinius, H. Latent malignancies at autopsy: a little used source of information on cancer biology / H. Tulinius // IARC Sci. Publ. – 1991. – V. 112. – P. 253-261.

4. Лушников, Е.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы / Е.Ф. Лушников, Б.М. Втюрин, А.Ф. Цыб. – М.: Медицина, 2003. – 264 с.

5. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies / E. Ron [et al.] // Radiat. Res. – 1995. – V. 141, № 3. – P. 259-277.

6. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex J. Exposures and Effects of the Chernobyl Accident. – New York, 2000. – P. 451-566.

7. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, – National Research Council. – Mode of access: <http://www.nap.edu/catalog/11340.html>. – Date of access: 1.10.2014.

8. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP / Ed. by J. Valentin. – Amsterdam – New-York: Elsevier, 2006. – 147 p.

9. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. – New York, 2013. –P. 1-268.

10. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. United Nations. – New York, 2011. – P. 47-219.

11. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project / E. Steliarova-Foucher [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2006. – V. 42, № 13. – P. 2150-2169.

12. NCRP-80. National Council on Radiation Protection and Measurements. Publication 80. Induction of thyroid cancer by ionizing radiation. Bethesda (MD), 1985.

13. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. Radiation carcinogenesis in man. United Nations. – New York, 1988. – P. 405-542.

14. Thyroid tumors following thymus irradiation / R.E. Shore [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1985. – V. 74, № 6. – P. 1177-1184.

15. Котеров, А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования / А.Н. Котеров // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 5-21.

16. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987 / D.E. Thompson [et al.] // Radiat. Res. 1994. – V. 137, № 2. Suppl. – P. S17-S67.

17. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998 / D.L. Preston [et al.] // Radiat Res. – 2007. – V. 168, № 1. – P. 1-64.

18. Duffy Jr, B.J. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases / Jr B.J. Duffy, P.J. Fitzgerald // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1950. – V. 31. – P. 1296-1308.

19. Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: a continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-1971 / N. Parker [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1974. – V. 80, № 5. – P. 600-604.

20. Beral, V. Childhood cancer in Belarus / V. Beral, G. Reeves // Nature. – 1992. – V. 359, № 6397. – P. 680-681.

21. Shigematsu, I. Childhood thyroid can-

- cer in Belarus / I. Shigematsu, J.W. Thiessen // Nature. – 1992. – V. 359, № 6397. – P. 681.
22. Ron, E. Thyroid cancer incidence / E. Ron, J. Lubin., A.B. Schneider // Nature. – 1992. – V. 360, № 6400. – P. 113.
23. Okeanov, A.E. National cancer registry to assess trends after the Chernobyl accident / A.E. Okeanov, E.Y. Sosnovskaya, O.P. Priatkina // Swiss Med. Wkly. – 2004. – V. 134, № 43-44. – P. 645-649.
24. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening / M.D. Tronko [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – V. 98, № 13. – P. 897-903.
25. Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia / V.K. Ivanov [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 2008. – V. 47, № 4. – P. 463-467.
26. Risk of thyroid cancer among Chernobyl liquidators / A. Kesminiene [et al.] // Radiat. Res. – 2012. – V. 178, № 5. – P. 425-436.
27. Рожко, А.В. Зависимость роста заболеваемости раком щитовидной железы от пола, возраста и дозы облучения у населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС / А.В. Рожко // Радиационная гигиена. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 27-34.
28. Роль эффекта скрининга при оценке результатов когортного исследования тиреоидной патологии / А.В. Рожко [и др.] // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2010. – Т. 55, № 1. – С. 19-23.
29. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайсон – М.: Высшая школа 2004. – 549 с.
30. Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl / A. Prisyazhiuk [et al.] // Lancet. – 1991. – V. 338, № 8778. – P. 1334-1335.
31. Лушников, Е.Ф. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля / Е.Ф. Лушников, А.Ф. Цыб, С. Ямасита. – М.: ОАО «Издательство Медицина». 2006. – 128 с.
32. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков после аварии на Чернобыльской АЭС: дозы облучения и морфология опухолей / А.Ю. Абросимов [и др.] // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 49-56.
33. Гуськова, А.К. Авария Чернобыльской атомной станции (1986-2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. / А.К. Гуськова, И.А. Галстян, И.А. Гусев ; под общей редакцией члена-корр. РАМН А.К. Гуськовой. – М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2011. – 254 с.
34. Childhood thyroid cancer: comparison of Japan and Belarus / Y. Shirahige [et al.] // Endocrinol. J. – 1998. – V. 45, №2. – P. 203-209.
35. Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus. Part I: ^{131}I , short-lived radioiodines (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I), and short-lived radiotelluriums ($^{131\text{m}}\text{Te}$ and ^{132}Te) / Y. Gavrilin [et al.] // Health Phys. – 2004. – V. 86, № 6. – P. 565-585.
36. Jargin, S.V. On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer / S.V. Jargin // J. Thyroid Res. – 2012. – V. 2012. – Article ID 373879.
37. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland / H.M. Verkoijen [et al.] // Cancer Causes and Control. – 2003. – V. 14, № 1. – P. 13-17.
38. Thyroid cancer among Ukrainians and Belarussians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident / P. Jacob [et al.] // J. Radiol. Prot. – 2006. – V. 26, № 1. – P. 51-67.
39. Jargin, S.V. Thyroid cancer after Chernobyl: mechanisms of overestimation / S.V. Jargin // Radiat. Environ. Biophys. – 2011. – V. 50, № 4. – P. 603-604.
40. Оценка эффекта скрининга в исследовании рака щитовидной железы и других тиреоидных заболеваний / А.В. Рожко [и др.] // Экологический вестник. – 2008. – № 2 (5). – С. 51-57.
41. Screening effects in risk studies of thyroid cancer after the Chernobyl accident / J.C. Kaiser [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 2009. – V. 48, № 2. – P. 169-179.
42. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care /

L.G. Morris [et al.] // *Thyroid*. – 2013. – V. 23, № 7. – P. 885-891.

43. Маленченко, А.Ф. Обмен йода в течение патологических процессов в щитовидной железе у людей в регионах зобной эндемии при поражении радиоiodом / А.Ф. Маленченко, И.Я. Василенко, О.И. Василенко // *Радиац. биология. Радиоэкология*. – 2007. – Т. 47, № 4. – С. 435-443.

44. Molecular biology studies of Ukrainian thyroid cancer after Chernobyl / U. Schoetz [et al.] // In: *Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology*. Ed. by T. Bogdanova [et al.]. 2014 Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM). – Nagasaki: IN-TEX, 2014. P. 143-174.

45. Котеров, А.Н. Генные маркеры раков щитовидной железы радиационной этиологии: актуальность поиска и современное состояние проблемы / А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, А.П. Бирюков // *Радиац. биология. Радиоэкология*. – 2015. – Т. 55, № 2. – С. 117-135.

46. Ушенкова, Л.Н. Генные перестройки RET/PTC в спонтанных и радиогенных опухолях щитовидной железы: молекулярная генетика, радиобиология и молекулярная эпидемиология / Л.Н. Ушенкова, А.Н. Котеров, А.П. Бирюков // *Радиац. биология. Радиоэкология*. – 2015. – Т. 55, № 3. – С. 229-249.

47. Ушенкова, Л.Н. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек RET/PTC в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы / Л.Н. Ушенкова, А.Н. Котеров, А.П. Бирюков // *Радиац. биология. Радиоэкология*. – 2015. – Т. 55, № 4. – С. 355-387.

48. RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes / G. Tallini [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 1998. – V. 4, № 2. – P. 287-294.

49. RET-PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis / G. Viglietto [et al.] // *Oncogene*. – 1995. – V. 11, № 6. – P. 1207-1210.

50. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia / S.L. Sugg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1998. – V. 83, № 11. – P. 4116-4122.

51. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization / R. Corvi [et al.] // *Lab. Invest*. – 2001. – V. 81, № 12. – P. 1639-1645.

52. Friedenreich, C.M. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies / C.M. Friedenreich // *Epidemiology*. – 1993. – V. 4, № 4. – P. 295-302.

53. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology / M. Blettner [et al.] // *Int. J. Epidemiol*. – 1999. – V. 28, № 1. – P. 1-9.

54. Friedenreich, C.M. Commentary: Improving pooled analyses in epidemiology / C.M. Friedenreich // *Int. J. Epidemiol*. – 2002. – V. 31, № 1. – P. 86-87.

55. Bravata, D.M. Simple pooling versus combining in meta-analysis / D.M. Bravata, I. Olkin // *Eval. Health Prof*. – 2001. – V. 24, № 2. – P. 218-230.

56. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults / R. Elisei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2001. – V. 86, № 7. – P. 3211-3216.

57. Higgins, J.P. Measuring inconsistency in meta-analyses / J.P. Higgins // *BMJ*. – 2003. – V. 327, № 7414. – P. 557-560.

58. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 томах. Основы геронтологии. Общая гериатрия / под редакцией акад. РАМН, проф. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Том 1. – 720 с.

59. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children / Y.E. Nikiforov [et al.] // *Cancer Res*. – 1997. – V. 57, № 9. – P. 1690-1694.

60. Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast

- to sporadic papillary carcinomas / M.N. Nikiforova [et al.] // *Cancer Letters*. – 2004. – V. 209, № 1. – P. 1-6.
61. Di Cristofaro, J. RET/PTC1 and ret/PTC3 in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients / J. Di Cristofaro, V. Vasko, V. Savchenko // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2005. – V. 12, № 1. – P. 173-183.
62. Distinct frequency of ret rearrangements in papillary thyroid carcinomas of children and adults from Belarus / J. Smida [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 1999. – V. 80, № 1. – P. 32-38.
63. Activated RET oncogene in thyroid cancers of children from areas contaminated by the Chernobyl accident / T. Ito [et al.] // *The Lancet*. – 1994. – V. 344, № 8917. – P. 259.
64. UNSCEAR 2010. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. United Nations. – New York, 2010. – P. 23-220.
65. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications / H.M. Rabes [et al.] // *Clin. Cancer Res*. – 2000. – V. 6, № 3. – P. 1093-1103.
66. Rabes, H.M. Gene rearrangements in radiation-induced thyroid carcinogenesis / H.M. Rabes // *Med. Pediatr. Oncol*. – 2001. – V. 36, № 5. – P. 574-582.
67. RET/PTC Rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose / K. Hamatani [et al.] // *Cancer Res*. – 2008. – V. 68, № 17. – P. 7176-7182.
68. Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies / K. Nakachi [et al.] // *Mutat. Res*. – 2008. – V. 659, № 1-2. – P. 109-117.
69. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years / C. Romei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2012. – V. 97, № 9. – P. E1758-E1765.
70. Agate, L. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors / L. Agate, L. Lorusso, R. Elisei // *J. Endocrinol. Invest*. – 2012. – V. 35, № 6. – P. 3-9.
71. The Increase in Thyroid Cancer Incidence During the Last Four Decades Is Accompanied by a High Frequency of BRAF Mutations and a Sharp Increase in RAS Mutations / C.K. Jung [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2014. – V. 99, № 2. – P. E276-E285.
72. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annexes C, D. Exposures from Chernobyl accident. United Nations. – New York, 1988. – P. 3-74; 309-374.
73. Яворовски, З. Правда о Чернобыле / З. Яворовски // *Вопросы радиац. безопасности*. – 2001. – № 2. – С. 78-80.
74. Ильин, Л.А. Реалии и мифы Чернобыля / Л.А. Ильин. – М.: ALARA Limited, 1996. – 474 с.

A.P. Biryukov, L.N. Ushenkova, A.N. Koterov

RET/PTC GENE REARRANGEMENTS IN CHILDREN'S PAPILLARY THYROID CARCINOMA AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT: EVIDENCE OF TUMORS INCOMPLETE RADIATION ATTRIBUTIVENESS

A comparative pooled-analysis of RET/PTC rearrangement frequency in children's papillary carcinomas of spontaneous (Europe + USA + Ukraine) and Chernobyl aetiology (Belarus + Russia + Ukraine) was conducted to determine the radiation attribute value for children's thyroid cancer after the Chernobyl nuclear power plant accident. There was no significant difference between the first case and the second case. The highest frequency of RET/PTC is revealed in the cases of occult carcinomas (Italy + England + USA). The linear decrease trend for RET/PTC level depending on the time after the accident was confirmed for both spontaneous and for Chernobyl carcinomas, what early was shown by other authors. Since a similar relationship

was found in pooled-analysis of RET/PTC frequency in the Asia-Pacific region, which was most weakly affected by Chernobyl accident, the explanation of this phenomenon cannot be fully attributed to the radiation factor. Most likely, the obtained effects were due to the subjective diagnostic biases and cases of «aggressive surgery» that took place after the Chernobyl accident. Earlier detection of the occult carcinomas and microcarcinomas in various countries of the world resulted in the registration of high frequency RET/PTC that is representative of this kind of tumors.

Key words: *childhood cancer of the thyroid gland, the accident at the Chernobyl nuclear power plant, radiation attribution, RET/PTC rearrangements, occult carcinoma, diagnostic bias*

Поступила 16.08.2015