

Jeļena Reste

JONIZĒJOŠĀS RADIĀCIJAS
ILGSTOŠAI IEDARBĪBAI
PAKĻAUTO CILVĒKU
NOVECOŠANAS ASPEKTI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – arodmedicīna

Darba zinātniskās vadītājas:

Dr. habil. med. profesore **Maija Eglīte**

Dr. med. docente **Natalja Kurjāne**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu

Rīga, 2013

ANOTĀCIJA

Promocijas darbā ir 153 lapaspuses, 40 attēli, 39 tabulas, 317 literatūras avoti, 11 pielikumi; darbs sarakstīts latviešu valodā.

Promocijas darbs ir veltīts aktuālai, līdz šim nepietiekami izpētītai problēmai – nelielu jonizējošās radiācijas devu ilgstošas iedarbības ietekmei uz cilvēka novecošanas procesiem. Jonizējošo radiāciju arvien vairāk pielieto dažādās nozarēs pieaug, pasaulē periodiski notiek tehnogēnas avārijas, kuru dēļ vidē noplūst liels radionuklīdu daudzums. To lielākai daļai ir garš pussabrukšanas periods, tādēļ iedzīvotāji tiek pakļauti ilgstošam apstarojumam. Lai varētu laikus rast risinājumus jonizējošā starojuma izraisīto veselības traucējumu novēršanai, svarīgi ir apzināties un detalizēti izprast starojuma iedarbības mehānismus, kā arī radīto bojājumu sekas.

Darba mērķis ir noskaidrot, vai ilgstošai nelielu jonizējošās radiācijas devu iedarbībai pakļautie cilvēki noveco savādāk un ātrāk nekā personas, kuras netika hroniski eksponētas jonizējošai radiācijai. **Darba uzdevumi** iekļāva hroniskai nelielo jonizējošās radiācijas devu iedarbībai pakļauto cilvēku novecošanas izpausmju raksturošanu un to salīdzināšanu ar novecošanas izpausmēm personām, kuras netika hroniski eksponētas jonizējošajai radiācijai, lai, balstoties uz iegūtajiem rezultātiem, varētu izstrādāt praktiskas rekomendācijas hroniski apstaroto personu veselības aprūpes pilnveidošanai. Šim nolūkam izvēlētas trīs **pētāmo cilvēku grupas**: 1) Černobiļas atomelektrostacijas (ČAES) avārijas seku likvidētāji no Latvijas, kuru organismā darba laikā Černobiļā bija uzkrājušies ilgi dzīvojošie radionuklīdi, bet pēc atgriešanās Latvijā avārijas likvidētāji dzīvojuši vidē ar relatīvi normālu radioaktīvo fonu; 2) cilvēki, kuri darbā ir pakļauti jonizējošā starojuma hroniskai iedarbībai (radiologi diagnosti, radiologu asistenti, rentgenlaboranti u.c.); 3) kontroles grupā ietilpa Latvijas iedzīvotāji, kuri darbā un citur savā mūžā netika hroniski pakļauti jonizējošās radiācijas iedarbībai, izņemot dabisko radiācijas fonu un nelielus medicīniska rakstura rentgenizmeklējumus. Tā kā novecošanas process ir sarežģīts un to nevar raksturot ar vienu parametru, promocijas darbā aplūkoti vairāki apstaroto personu novecošanas aspekti. Darba realizācijai izmantotas vairākas **metodes**: tika noteikts telomēru relatīvais garums perifērisko asiņu leukocitārās rindas šūnās ar reālā laika kvantitatīvu polimerāzes ķēdes reakciju, transformējošā augšanas faktora β (TGF β) līmenis serumā – ar imūnfermentatīvo ELISA metodi, kā arī slāpekļa monoksīda un dzelzs līmenis matos –

ar elektronu paramagnētiskās rezonanses spektroskopijas metodi. Vienlaikus padziļināti vērtēta ČAES avārijas seku likvidētāju saslimstība ar vecumatkarīgām slimībām, t.sk. ar ļaundabīgiem audzējiem, un mirstība sakarā ar piedalīšanos ČAES avārijas likvidācijas laikā un veiktajiem darbiem Černobiļā.

Darba rezultāti liecina, ka ČAES avārijas seku likvidētāju novecošanas procesi apsteidz Latvijas iedzīvotāju vidējos novecošanas tempus. Turklāt ČAES avārijas seku likvidētāju novecošanas mehānismā nav iesaistīta telomēru garuma saīsināšanās, kāda ir vērojama normālās ieprogrammētās replikatīvās novecošanas gadījumā. Iespējams, ka galvenais mehānisms ir inkorporēto radionuklīdu pastāvīgas jonizējošās radiācijas iedarbības izraisītā t.s. stresa inducētā priekšlaicīgā novecošana. Noskaidrots, ka jonizējošai radiācijai ilgstoši pakļauto cilvēku organismā veidojas labvēlīgi apstākļi ļaundabīgo audzēju attīstībai. ČAES avārijas seku likvidētājiem konstatēts nedaudz lielāks telomēru relatīvais garums, nekā pārējās grupās, turklāt garākās telomēras bija novērotas personām, kuras saņēma lielāku apstarojumu. Iespējams, ka tas netieši liecina par telomēru pagarinošā fermenta – telomerāzes – aktivāciju sakarā ar pastāvīgi notiekošu DNS bojājumu no inkorporētajiem radionuklīdiem, kas ir nozīmīgs faktors kancerogēnēzē. ČAES avārijas seku likvidētājiem konstatēts arī būtiski zemāks TGFβ līmenis nekā pārējo grupu cilvēkiem, kas atspoguļo nepietiekamu pretaudzēju aizsardzību viņu organismā. Daudz mazākā mērā līdzīgas tendences novērotas tikai tiem darbā regulāri apstarotajiem cilvēkiem, kuri radiācijas ietekmē nostrādājuši lielāko mūža daļu. Epidemioloģisko rādītāju analīze parādīja, ka ČAES avārijas seku likvidētāji, kuri bija pakļauti apstarojumam pirmajā gadā pēc avārijas un veica darbus ar lielāku iekšējā radioaktīvā piesārņojuma risku, saslimst ar vecumatkarīgajām slimībām jaunākā vecumā nekā citi. Turklāt avārijas seku likvidētāju mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām vecumā līdz 45 gadiem pārsniedz attiecīga vecuma vispārējās Latvijas vīriešu populācijas rādītājus. Avārijas seku likvidētājiem novērota augstāka nekā vispārējā populācijā saslimstība ar uroģenitālajiem (prostatas, nieru), vairogdziedzera un mutes dobuma ļaundabīgajiem audzējiem, it īpaši vīriešiem jaunākā vecumā. Turpretī mirstība ar ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem bija zemāka nekā populācijā visās vecuma grupās, kas liecina par efektīvu medicīnisku aprūpi.

Kopumā noskaidrots, ka jonizējošās radiācijas ilgstoša iedarbība var modificēt un paātrināt novecošanas procesus cilvēka organismā.

SUMMARY

The doctoral thesis “The Aging Aspects of Humans Protractedly Exposed to Ionizing Radiation” consists of 153 pages, 40 figures, 39 tables, 317 literature references and 11 annexes. The thesis is completed in Latvian.

The current work is dedicated to the topical and still insufficiently investigated area of low-dose long-term radiation exposure effects on human aging processes. The use of ionizing radiation is progressively growing in various industries and technogenic accidents with release of huge amounts of radionuclides regularly happen worldwide. The most of the released radionuclides have long period of half-decay and increase the risk of protracted irradiation for inhabitants. It is important to realize the consequences of ionizing radiation exposure and understand in details the mechanisms of its effects on humans for timely resolving and prevention of radiation induced health problems.

The aim of the study was to establish, if the persons, protractedly exposed to small doses of ionizing radiation, age faster and in a different way than chronically non-exposed humans. **The work tasks** included: the characterization of aging signs in humans protractedly exposed to small doses of ionizing radiation; the comparison of them with aging features of persons, who didn't receive excessive exposure earlier in their life; and on the basis of study findings the development of practical recommendations for health care improvement. There were three **study populations** chosen: 1) Chernobyl nuclear power-plant (CNPP) accident clean-up workers from Latvia, whose organism accumulated certain amount of long-living radionuclides while working in Chernobyl, but after the return to Latvia these people were living in an area with relatively normal radioactivity level; 2) employees chronically exposed to ionizing radiation at work (radiologists, assistants of radiologists, X-ray laboratory assistants, *etc.*); 3) control group – Latvian inhabitants, who were not excessively exposed to ionizing radiation at work or in any other way previously in their life, except natural background and small medical X-ray examinations. Taking into account the complicated nature of aging, which cannot be characterized by one certain parameter, several aspects of irradiated humans' senescence have been described in the doctoral thesis. Some different **methods** were used for realization of the current work: measurement of the relative telomere length in peripheral blood leukocytes by real-time quantitative polymerase chain reaction; detection of transforming growth factor β

(TGF β) level in blood serum by immune fermentative ELISA method; determination of the level of nitrogen oxide and iron in hair by electron paramagnetic resonance spectroscopy. Concurrently morbidity and mortality of CNPP clean-up workers were analysed in details, paying special attention to age-dependent diseases, including malignant neoplasms, and evaluating participation time and performed work tasks in Chernobyl.

The results give evidence that aging processes in CNPP clean-up workers exceed the average rate of aging in general Latvian population. Moreover, the telomere shortening, normally seen in programmed replicative senescence, is not involved in the mechanism of aging of CNPP clean-up workers. The accelerated aging mechanism might be so called “stress induced premature senescence” due to ionizing radiation protracted exposure from incorporated radionuclides. It has been established that for formation of malignant neoplasm favourable conditions develop in the organism of humans chronically exposed to ionizing radiation. Slightly longer telomeres were found in CNPP clean-up workers comparing with other groups; in addition, significantly longer telomeres have been detected in persons with heavier radiation exposure. This probably indicates telomere lengthening ferment – telomerase – activation as the effect of permanent DNS damage from incorporated radionuclides, and may be an important factor for carcinogenesis. Significantly lower level of TGF β was found in CNPP clean-up workers comparing with other groups, that reflects insufficient protection against malignancies in their organism. Similar tendencies, but much easier manifested, were observed in persons chronically irradiated at work, who have been working under radiation exposure for many years. Epidemiological study proved that CNPP clean-up workers, who were exposed to radiation during first year after disaster and performed more risky work with radioactive internal contamination, get ill with age-dependent disorders in younger age than others, but their mortality due to cardiovascular diseases in age group under 45 years exceeds age matched general Latvian male population mortality. Higher, comparing with general population, incidence of urogenital (prostate, kidney), thyroid and oral cavity malignant tumours was observed among young CNPP clean-up workers. On the other hand, oncologic mortality was lower in all age groups of CNPP clean-up workers comparing with non-exposed Latvian males, which indicates effective medical care of CNPP clean-up workers.

Overall, it was established that protracted exposure to ionizing radiation is able to modify and accelerate aging processes in humans.

SATURS

Ievads	9
1. Literatūras apskats	14
1.1. Jonizējošā radiācija un tās iedarbība uz dzīvajiem organismiem	14
1.1.1. Jonizējošās radiācijas veidi un to raksturojums.....	14
1.1.2. Jonizējošās radiācijas avoti	17
1.1.3. Černobiļas atomelektrostacijas avārijas raksturojums	24
1.1.4. Jonizējošās radiācijas iedarbība uz bioloģiskām struktūrām	28
1.1.5. Jonizējošās radiācijas radīto radikāļu šūnu bojājuma mehānisms	30
1.1.6. Slāpekļa monoksīds un tā bioloģiskā nozīme jonizējošās radiācijas ietekmē	33
1.2. Novecošana kā bioloģisks fenomens	34
1.2.1. Novecošanas jēdziens	34
1.2.2. Novecošanas teorijas	36
1.2.3. Brīvo radikāļu novecošanas teorija	40
1.2.4. Mitohondriju novecošanas teorija	42
1.2.5. Telomēru saīsināšanās teorija	43
1.2.6. Novecošanas izraisītās izmaiņas cilvēka organismā	49
1.2.7. Ar novecošanu saistītas slimības	52
1.2.8. Transformējošais augšanas faktors β un tā nozīme	54
1.2.9. Ādas un matu pārmaiņas novecošanas gaitā	57
1.3. Jonizējošā radiācija un novecošana	60
1.3.1. Jonizējošās radiācijas iedarbības mehānismu salīdzinājums ar vispārējiem novecošanas mehānismiem	60
1.3.2. Novecošana jonizējošās radiācijas ietekmē	65
2. Darba materiāli un pētījumu metodes	69
2.1. Darba norise un struktūra	69
2.2. Telomēru garuma noteikšana.....	71
2.2.1. Mononukleāro šūnu izdalīšana no asinīm	72
2.2.2. DNS parauga sagatavošana	72
2.2.3. References DNS sagatavošana	72
2.2.4. Reālā laika polimerāzes ķēdes reakcija	73
2.2.5. Telomēru garuma noteikšanas rezultātu analīze	74
2.3. Transformējošā augšanas faktora β (TGF β) noteikšana asins serumā	75
2.4. Slāpekļa monoksīda un dzelzs līmeņa noteikšana matos	77
2.5. ČAES avārijas seku likvidētāju onkoloģiskās saslimstības analīze	78

2.6. ČAES avārijas seku likvidētāju neonkoloģiskās saslimstības analīze	79
2.7. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības analīze	80
3. Rezultāti	82
3.1. Telomēru garuma novērtēšana	82
3.2. Transformējošā augšanas faktora β līmeņa (TGF β) novērtēšana	92
3.3. Slāpekļa monoksīda un dzelzs līmenis matos	99
3.4. ČAES avārijas seku likvidētāju onkoloģiskā saslimstība	103
3.5. ČAES avārijas seku likvidētāju neonkoloģiskā saslimstība	112
3.6. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība	116
4. Rezultātu apspriešana	130
5. Secinājumi	149
6. Praktiskās rekomendācijas	152
7. Izmantotā literatūra	154
8. Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	173
8.1. Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu	173
8.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu	175
8.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs	179
Pielikumi	182

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

95% TI – 95% ticamības intervāls
AES – atomelektrostacija
ATF – adenozintrifosfāts
BSM – bioloģiski svarīgas molekulas
CNS – centrālā nervu sistēma
ČAES – Černobiļas atomelektrostacija
DETK – dietilditiokarbamāts
DNS – dezoksiribonukleīnskābe
DSB – DNS dubultspirāļu bojājums
EDTA – etilēndiamīntetraetiķskābe (angl. *ethylenediaminetetraacetic acid*)
ELISA - imūnfermentatīvā analīze (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*)
EPR – elektronu paramagnētiskā rezonanse
KSS – koronārā sirds slimība
LET – lineāra enerģijas pārnese (angl. *linear energy transfer*)
LPH – labdabīga prostatas hiperplāzija
mRNS – matricas ribonukleīnskābe
mtDNS – mitohondriāla dezoksiribonukleīnskābe
NO – slāpekļa monoksīds
NO' – precizētais slāpekļa monoksīda signāls
NOS – slāpekļa monoksīda sintāze
OR – izredžu attiecība (angl. *odds ratio*)
PĶR – polimerāzes ķēdes reakcija
PZDG – potenciāli zaudētie dzīves gadi
RBE – relatīva bioloģiska efektivitāte
RNS – ribonukleīnskābe
RNS_p – reaktīvie slāpekļa atvasinājumi (angl. *reactive nitrogen species*)
ROS – reaktīvie skābekļa atvasinājumi (angl. *reactive oxygen species*)
rRNS – ribosomāla ribonukleīnskābe
RTL – relatīvais telomēru garums (angl. *relative telomere length*)
SIPN – stresa inducēta priekšlaicīga novecošana
SIR – standartizētais incidences rādītājs
SMR – standartizētais mirstības rādītājs
SSK-10 – 10. starptautiskā slimību klasifikācija
TGF β – transformējošais augšanas faktors β
tRNS – transporta ribonukleīnskābe

IEVADS

Radiācija ir neatņemamā dzīvības sastāvdaļa. Mēs dzīvojam pasaulē, kurā radiācija dabiski pastāv visur. Radioaktīvie materiāli veidojas dabiskā veidā viscaur apkārtējā vidē, turklāt arī cilvēka organisms dabiski satur tādus radioaktīvus materiālus, kā, piemēram, ogleklis-14, kālijs-40 un polonijs-210 [UNSCLEAR, 2000b]. Visas dzīvības norises uz Zemes notiek radiācijas klātbūtnē. Jonizējošās radiācijas un radioaktīvo materiālu atklāšana pavēra plašas iespējas to izmantošanai gan medicīnā (piemēram, slimību diagnostikā, ārstēšanā, medicīnas aprīkojuma sterilizācijā), gan industriālajā ražošanā (piemēram, kodolenerģijas iegūšanā, industriālajā radiografijā, pārtikas produktu apstarošanā lauksaimniecībā), gan zinātniskajos un medicīniskajos pētījumos. Taču radiācijas iedarbība var būt arī bīstama cilvēka organismam, tādēļ jāizvairās no lieka un nevajadzīga apstarojuma. Apstākļos, kurus cilvēks var kontrolēt, jāizvēlas balanss starp radiācijas izmantošanas guvumiem un riskiem.

Jonizējošās radiācijas izmantošana mūsdienās turpina pieaugt dažādās nozarēs. Aizvien aktuālāks kļūst jautājums par kodolenerģijas izmantošanu elektroenerģijas iegūšanai, izsīkstot degvielas rezervēm. Līdz ar jauno tehnoloģiju attīstību, jonizējošās radiācijas avoti tiek plašāk izmantoti ļoti daudzās jomās, piemēram, medicīnā (kompjūtertomoģrafija, ļaundabīgo audzēju staru terapija, diagnostikas nolūkiem stomatoloģijā u.c.), muitas robežas kontroles punktos, lidostās (rentģencaurskates iekārtas), rūpniecībā (defektoskopija) un citur. Protams, kopā ar jaunajām tehnoloģijām uzlabojas arī aizsardzības paņēmieni pret radiāciju, līdz ar to samazinās arī darbinieku saņemtās radiācijas devas [Rosenstock et al., 2005], taču, neraugoties uz to, joprojām pastāv nelaimes gadījumu un tehnisko bojājumu draudi. Svarīgi apzināties jonizējošās radiācijas iedarbības sekas, lai varētu laikus rast risinājumus veselības traucējumu novēršanai. Amerikas Savienoto Valstu (ASV) Nacionālā pētniecības padome savā apskatā par jonizējošās radiācijas bioloģiskiem efektiem (BEIR VII - *Phase 2 study, Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*) 2006. gadā par vienu no prioritāriem izpētes virzieniem izvirzījusi pētījumus par jonizējošās radiācijas mazu devu efektiem uz veselību un kancerogēneses mehānismiem, ieskaitot epidemioloģiskus pētījumus, darbā apstarotajiem cilvēkiem un ČAES avārijas seku likvidētājiem [National Research Council, 2006].

Pasaulē regulāri notiek avārijas atomelektrostacijās (AES) [UNSCLEAR, 2008cde]. Lielākā tehnogēnā katastrofa pasaulē ir bijusi Černobiļas AES avārija 1986. gadā, kuras dēļ apstarojumu saņēma vairāk nekā 600 000 avārijas seku likvidētāju no bijušās PSRS, 116 000 evakuēto un vairāk nekā 5,5 miljonu iedzīvotāju, kuri atradās piesārņotajās teritorijās. Kopš avārijas ir pagājuši 27 gadi, taču sekas joprojām jūtamas vēl daudzās valstīs. Par radioaktīvā piesārņojuma briesmām neļauj aizmirst arī pavisam nesen, 2011. gada 11. martā, Japānā notikusī lielā avārija Fukušimas atomelektrostacijā. ČAES avārijas rezultātā apstaroto cilvēku saņemtās radiācijas devas galvenokārt bija robežās no 10 līdz 100 mSv [UNSCLEAR, 2008cde; WHO, 2006; Yablokov et al., 2009]. AES avāriju rezultātā daudzu cilvēku organismā var uzkrāties radioizotopi ar garu pussabrukšanas periodu, piemēram, cēzija izotops (^{137}Cs), kura pussabrukšanas periods ir 27 gadi, uzkrājas kaulos un iekšējos orgānos, radot pastāvīgu iekšēju organisma apstarojumu [WHO, 2006; Bouville, 2008].

Jautājums par lielu radiācijas devu (lielāku par 0,5-1,0 Gy) akūtu iedarbību un tās sekām bija pasaulē plaši pētīts sakarā ar kodolieroču izmantošanas sekām (Japānā pēc atombumbas nomešanas uz Hirosimu un Nagasaki [Shigematsu, 1995], Kazahstānā pēc kodolieroču izmēģinājumiem Semipalatinskas poligonā vairāku gadu garumā, Klusajā okeānā un ASV Nevadā un Ņūmeksikas štatā pēc vairāku atombumbu izmēģinājumiem [National Research Council, 2006; UNSCLEAR, 2000c] u.c.). Turpretī mazu jonizējošās radiācijas devu (līdz 0,5 Gy) efekts uz cilvēka organismu ir savādāks nekā lielu devu izraisītā akūta apstarojuma slimība un parādās pēc ilgākā latentā perioda, turklāt tas slēpj sevī plašāku patoloģiju klāstu (var attīstīties nevien ļaundabīgie audzēji, bet arī dažādas deģeneratīvas slimības) [National Research Council, 2006]. Neraugoties uz daudziem pētījumiem, jonizējošās radiācijas mazu devu hroniskā iedarbībā uz cilvēka organismu paliek daudz neskaidra.

Pēc definīcijas jonizējošai radiācijai ir pietiekami daudz enerģijas, lai atrautu elektronus no molekulām un veidotu uzlādētus jonus. Brīvie skābekļa radikāļi, kas rodas, iedarbojoties jonizējošai radiācijai, var bojāt DNS, šūnu membrānas un citus organoīdus [National Research Council, 2006]. Ja jonizējošā radiācija iedarbojas atkārtoti vai pastāvīgi, rodas antioksidantu sistēmas izsīkums un organisma reģenerācijas spēju samazināšanās, kas veicina dažādu deģeneratīvu procesu attīstību šūnās un visā organismā. Pēc zinātnieku domām, šie procesi var izraisīt paātrinātu organisma novecošanu [Golden, 2006; UNSCLEAR, 2006d]. Ir pierādīts, ka jonizējošās radiācijas iedarbība izraisa priekšlaicīgu imūnās sistēmas novecošanu

(*immunosenescence*) [UNSCEAR, 2006d]. Novecošanas procesos svarīga nozīme ir oksidatīvam stresam un ģenētiska materiāla bojājumam. Tā kā jonizējošās radiācijas hroniska iedarbība pastiprina reaktīvo skābekļa atvasinājumu (angl. *reactive oxygen species* – ROS) veidošanos organismā, kuru dēļ uzkrājas DNS bojājumi, ir svarīgi noteikt radiācijas ietekmes īpatnības uz organisma novecošanu.

Darba mērķis

Darba mērķis ir noskaidrot, vai cilvēki, kas bija pakļauti nelielu jonizējošās radiācijas devu ilgstošai iedarbībai, noveco savādāk un ātrāk nekā personas, kas nebija hroniski eksponētas jonizējošajai radiācijai.

Darba uzdevumi

1. Raksturot nelielu jonizējošās radiācijas devu hroniskai iedarbībai pakļauto cilvēku daudzveidīgās novecošanas izpausmes, iekļaujot novecošanas intensitāti raksturojošo epidemioloģisko rādītāju un bioloģiskā materiāla mērījumu analīzi.
2. Salīdzināt apstaroto cilvēku novecošanas izpausmes ar novecošanas izpausmēm personām, kas netika hroniski eksponētas jonizējošajai radiācijai, lai noskaidrotu atšķirības novecošanas procesā.
3. Balstoties uz iegūtajiem rezultātiem, izstrādāt praktiskas rekomendācijas hroniski apstaroto personu veselības aprūpes pilnveidošanai.

Darba hipotēzes

1. Iespējams, ka cilvēki, kas tika pakļauti ilgstošai nelielu devu jonizējošās radiācijas iedarbībai, noveco ātrāk par apstarošanai neeksponētām personām, kas varētu izpausties kā lielāka saslimstība ar vecuma atkarīgajām slimībām un mirstība ar tām jaunākā vecumā.
2. Cilvēki, kas saņem dažādu veidu hronisku apstarojumu, varētu novecot ar dažādu intensitāti. Černobiļas AES avārijas seku likvidētāji no iekšējā hroniskā apstarojuma, ko radījuši inkorporētie radionuklīdi ar garu pussabrukšanas periodu, iespējams, noveco ātrāk nekā cilvēki, kuri iegūst ārējo hronisko

apstarojumu darbā (piemēram, rentgenologi, rentgenologu asistenti), jo šajā gadījumā apstarojuma veids ir citāds (hroniska intermitējoša iedarbība) un ekspozīcijas pārtraukumu laikā organismam rodas iespēja reģenerēt.

Darba zinātniskā novitāte

1. Līdz šim pētījumos nav tikuši analizēti ilgstošai jonizējošās radiācijas iedarbībai pakļauto personu novecošanas procesi, vienlaicīgi pētījumos iekļaujot perifērisko asins šūnu telomēru garuma noteikšanu un to garuma regulācijā iesaistīto imunoloģisko rādītāju (transformējošais augšanas faktors β) novērtēšanu, kā arī, sasaistot gūtos rezultātus ar precīziem datiem par apstaroto personu veselības stāvokli.
2. Promocijas darbā konstatētas paradoksāli garākas telomēras cilvēkiem, kuri bija saņēmuši lielāku ilgstošu apstarojumu, pretēji sagaidāmajam telomēru saīsināšanās procesam radiācijas ietekmē. Telomēru pagarināšanās var būt par nozīmīgu faktoru apstaroto cilvēku kancerogēnēzē. Darbā tika izvirzīts skaidrojums par telomerāzes ekspresijas aktivāciju sakarā ar pastāvīgi notiekošo DNS bojājumu jonizējošās radiācijas ietekmē. Tam nepieciešama turpmāka šā procesa mehānismu padziļināta izpēte.
3. Pētījumā pirmo reizi salīdzināta jonizējošās radiācijas iedarbība uz novecošanas procesiem cilvēkiem, kuri pakļauti pastāvīgajam iekšējam apstarojumam no inkorporētiem radionuklīdiem (Černobiļas AES avārijas seku likvidētājiem no uzkrātiem organismā radionuklīdiem ar garu pussabrukšanas periodu), un citiem cilvēkiem, kuri savā darbā hroniski saņem mazas apstarojuma devas (ārējais intermitējošais apstarojums rentgenologiem, lidostā strādājošiem un citiem, ņemot vērā darba režīma specifiku, piemēram, atpūtas pauzes, atvaļinājumus u.tml.).

Darba praktiskā nozīmība

1. Promocijas darbā identificētas ilgstošai jonizējošās radiācijas iedarbībai pakļauto cilvēku novecošanas īpatnības. Tās palīdz izprast radiācijas ietekmē notiekošos procesus un, iespējams, nākotnē, ļaus radīt efektīvus līdzekļus, lai novērstu negatīvu radiācijas ietekmi uz organismu.
2. Ņemot vērā pastāvīgi pieaugošo cilvēku skaitu, kuri pakļauti apstarošanai ar nelielām jonizējošās radiācijas devām un kuriem nepieciešama kvalitatīva ilglaicīga veselības aprūpe, promocijas darbā identificētas radiācijai eksponēto cilvēku veselības problēmas un to rašanās īpatnības. Tas dod iespēju adekvāti un savlaicīgi plānot šo cilvēku veselības aprūpi un slimību profilaksi.
3. Darbā ir izstrādāts praktisko ieteikumu komplekss apstaroto cilvēku veselības aprūpes pilnveidošanai.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Jonizējošā radiācija un tās iedarbība uz dzīvajiem organismiem

1.1.1. Jonizējošās radiācijas veidi un to raksturojums

Atkarībā no radiācijas ietekmes uz vielām, starojumus var iedalīt jonizējošajā un nejonizējošajā radiācijā. Pie jonizējošās radiācijas pieder kosmiskie stari, rentgenstarojums un radioaktīvo materiālu starojums. Nejonizējošā radiācija ietver ultravioleto starojumu, siltuma starojumu, radioviļņus un mikroviļņus. Starojumu iedala pēc tam piemītošā enerģijas daudzuma. Jonizējošajam starojumam piemīt augsta enerģija – lielāka par 100 eV, bet nejonizējošajam – mazāka par 100 eV [Eglīte, 2012; IARC, 2009; Mettler, Upton, 2008; National Research Council, 2006].

Jonizējošā radiācija pēc definīcijas satur pietiekami daudz enerģijas, lai atrautu elektronus un pārrautu ķīmiskās saites [National Research Council, 2006]. Enerģijas pārnese vidē ar elektromagnētiskas vai korpuskulāras radiācijas starpniecību var pārsniegt to daudzumu enerģijas, kas notur elektronu pie atoma. Šī liekā enerģija var izstumt elektronu no atoma un izraisīt vielas jonizāciju. Katrs jonizācijas notikums atbrīvo aptuveni 33 elektronvoltus (eV) enerģijas [IARC, 2009; National Research Council, 2006]. Radiācija spēj izraisīt jonizāciju tiešā un netiešā veidā. Elektromagnētiska radiācija (rentgenstarojums un gamma fotoni) jonizē vielu netiešā veidā, t.i., starojuma enerģija tiek nodota vielai, mijiedarbojoties ar to, bet tālāk enerģija atbrīvo ātras uzlādētas daļiņas, piemēram, elektronus. Pati elektromagnētiskā radiācija nenes uzlādētās daļiņas. Jonizējošie elektromagnētiskie viļņi (rentgenstari un gamma stari) sastāv no fotoniem un var pārvarēt samērā lielus attālumus audos bez tiešām sadursmēm. Fotonam mijiedarbojoties ar elektronu, daļa no fotona enerģijas tiek nodota elektronam. Tieši elektroni sekundāri mijiedarbojas ar mērķa molekulām. Turpretī uzlādētās daļiņas tiešā veidā saduras ar vielu un reaģē ar mērķa molekulām, piemēram, skābekli vai ūdeni [National Research Council, 2006]. Korpuskulārais starojums ir dažādu atoma daļiņu (elektronu, pozitronu, protonu, neitronu, alfa daļiņu, beta daļiņu u.c.) plūsma, kas rodas, sadaloties dabisko vai mākslīgo radioizotopu kodoliem [Eglīte, 2012]. Korpuskulārais starojums savā ceļā, šķērsojot šūnu, jonizē lielu daudzumu molekulu, pateicoties daļiņu sadursmēm ar molekulu elektroniem [ECRR, 2010].

Korpuskulārais starojums tiek uzskatīts par tieši jonizējošu radiāciju – tās piemēri ir alfa un beta daļiņas. Pie netieši jonizējošās radiācijas pieder rentgenstarojums, gamma stari un neitroni. Netieši jonizējošā radiācija parasti penetrē dziļāk nekā tieši jonizējošais korpuskulārais starojums [Mettler, Upton, 2008]. Jonizējošo radiāciju raksturo caurspiešanās spēja, kura ir atšķirīga dažādiem radiācijas veidiem. Alfa starojuma caurspiešanās attālums gaisā ir līdz 5 cm, bet ūdenī un audos – tikai daži mikrometri, un tas rada ļoti spēcīgu vides jonizāciju. Beta daļiņas atkarībā no maksimālās enerģijas spēj izplatīties gaisā dažus metrus, bet ūdenī un audos – dažus centimetrus [Eglīte, 2012; *National Research Council*, 2006]. Gamma starojumam, kas ir elektromagnētiskais starojums, piemīt liela enerģija, tādēļ tā caurspiešanās spēja ir daudz lielāka nekā citiem starojuma veidiem, tas var caurspiesties vairāku metru biezam betonam un brīvi iziet cauri ķermeņa audiem [Dundurs, 2008; *National Research Council*, 2006].

Daļiņas masa, lādiņš un pārvietošanās ātrums ietekmē jonizācijas pakāpi. Jo lielāks ir daļiņas lādiņš un mazāks ātrums, jo lielākā ir tieksme izraisīt jonizāciju. Smagas stipri uzlādētas daļiņas (piemēram, alfa daļiņas), pārvarot attālumu, ātri zaudē enerģiju, tādēļ nevar dziļi penetrēt. Kad daļiņa izraisa jonizāciju, tā zaudē enerģiju un kļūst lēnāka, tā var atdot lielāku daļu savas enerģijas līdz kamēr apstājas [Mettler, Upton, 2008; *National Research Council*, 2006]. Audos uzkrāto enerģijas daudzumu var izmērīt kā attāluma funkciju no ceļa, kuru iziet starojums. Dažādi jonizējošās radiācijas veidi tiek iedalīti augstas un zemas LET radiācijā. Ar LET (saīsinājums no angl. *linear energy transfer*) apzīmē lineāru enerģijas pārnesei jeb uzkrātas enerģijas daudzumu vienā radiācijas pārvarētā ceļa vienībā. Parasti to izteic kiloelektronvoltos uz mikronu (keV/μ). LET lielums pieaug, palielinoties daļiņas lādiņam. Zemas LET radiācija pārvarētajā ceļā izraisa ļoti izkliedētu matērijas jonizāciju, turpretī starojumi ar augstu LET jonizē vielu ļoti blīvi [National Research Council, 2006]. 1. pielikuma 1.1. tabulā parādīti dažādu jonizējošās radiācijas veidu lineārās enerģijas pārnesei lielumi atkarībā no starojuma enerģijas un daļiņu lādiņa [Mettler, Upton, 2008].

Radiācijas bioloģiskā efektivitāte ir atkarīga no audiem nodotā enerģijas daudzuma, tādēļ tā ir atkarīga no LET lieluma. Lai raksturotu radiācijas bioloģisko aktivitāti, praksē parasti izmanto relatīvas bioloģiskās efektivitātes (RBE) rādītāju. Izmantojot RBE, citi jonizējošās radiācijas veidi tiek salīdzināti ar 250 keV lielu rentgenstarojumu, kura efektivitāti pieņem par vieninieku. RBE lielā mērā ir atkarīga no

starojuma LET. 1. pielikuma 1.2. tabulā ir salīdzināta atsevišķu jonizējošā starojuma veidu aptuvenā relatīvā bioloģiskā efektivitāte [Mettler, Upton, 2008].

Jonizējošā starojuma bioloģiska efektivitāte ir cieši saistīta ar kompakti deponētu enerģiju, kura var ietekmēt bioloģiski svarīgas struktūras (piemēram, DNS). Cilvēkam letālas jonizējošās radiācijas devas enerģija ir niecīga, bet ļoti efektīva. Tā, piemēram, septiņus grejus liela kopējā ķermeņa apstarojuma deva 70 kg smagam vīrietim atbilst tikai vienai kalorijai. Temperatūras paaugstināšanas ziņā šāda deva būtu ekvivalenta mazāk nekā 0,002 °C [Mettler, Upton, 2008].

Elementiem ar nestabiliem atomiem piemīt radioaktivitāte, t.i., spēja sabrukt un pārvērsties citos elementos. Šādus elementus sauc par radioaktīviem elementiem. Atomu sabrukšanas rezultātā veidojas jauni elementi ar mazākiem kodoliem, bet liekā enerģija izdalās siltuma vai jonizējošā starojuma veidā. Nestabiliem elementiem sabrūkot, tie tiecas sasniegt stabilāku stāvokli. Izotopus, kuri tiecas sasniegt stabilu stāvokli, izstarojot radiāciju, sauc par radionuklīdiem [IARC, 2001]. Enerģiju, kas izdalās radioaktīvajos procesos, mēri elektronvoltos (eV). Viens elektronvolts ir tāds kinētiskās enerģijas daudzums, ko iegūst elektrons, pārvietojoties starp lauka punktiem, kuru potenciālu starpība ir viens volts. Katru radioaktīvo elementu raksturo pussabrukšanas periods ($T_{1/2}$) – laiks, kurā konkrēta viela, tās atomu kodolu sabrukšanas rezultātā, zaudē pusi sākotnējās masas, pārvēršoties citā elementā ar mazāku kodola masu. Dažādu elementu pussabrukšanas periods var būt ļoti atšķirīgs – no sekunžu daļām līdz tūkstošiem gadu [Eglīte, 2012; IARC, 2001; Mettler, Upton, 2008].

Radioaktīvo elementu raksturojumam izmanto vairākas mērvienības. Sākotnēji radioaktīvā starojuma avota aktivitāti mērija kirī (Ci). Viens Ci atbilst aktivitātei, kas rodas, ja vienā sekundē sabrūk $3,7 \times 10^{10}$ atomu. Tas ir līdzvērtīgs radioaktīvajam starojumam, ko izdala 1 g rādija (^{226}Ra). SI sistēmā aktivitātes mērvienība ir bekerels (Bq). 1 Bq liela aktivitāte atbilst tādām starojuma avotam, kurā vienā sekundē sabrūk viens atoms. Lai izteiktu radionuklīdu koncentrāciju, izmanto mērvienību Bq/kg vai Bq/m³. Lai varētu mērīt radiācijas devu, praksē sākotnēji izmantoja rentgenus (R). 1 R ir tāds rentgena vai gamma starojuma daudzums, kurš producē noteiktu jonizācijas lielumu vienā gaisa vienībā – 0,000258 kulonu katrā kilogramā (C/kg). Tā ir radiācijas iedarbības vienība gaisā. Bioloģijas vajadzībām šo mērvienību bieži vien uzrāda laika vienībā (piemēram, rentgeni minūtē). Lai izteiktu absorbētu enerģiju vai devu, tiek lietotas mērvienības rad vai grejs. 1 rad atbilst 100 ergs/g audu (vai absorbējoša materiāla). Rada starptautiskais ekvivalents ir grejs (Gy), kurš atbilst 1 džoulam

enerģijas, kas ir absorbēts vienā kilogramā absorbējoša materiāla. 1 Gy atbilst 100 rad un 1 rad – 10 mGy. Minētās mērvienības attiecas uz fizikālo parametru mērījumiem, taču bioloģisko efektu izvērtēšanai tika ieviesta vienība rem (saīsinājums no angl. *roentgen equivalent man*), kuras starptautiskais ekvivalents ir zīverts (Sv). Viens zīverts ir vienāds ar 100 rem un 1 rem – 10 mSv [Eglīte, 2012; *Mettler, Upton, 2008*; *National Research Council, 2006*].

Biodozimetrijas vajadzībām papildu ieviesti vairāki specifisku devu jēdzieni. Absorbcijas deva (D) ir enerģijas daudzums, ko jonizējošais starojums piešķir absorbējošam materiālam (orgānam vai audiem). To izsaka grejos (1 Gy = 1 J/kg). Absorbcijas deva raksturo saņemto apstarojumu ļoti vienkāršotā veidā, jo apstarojuma brīdī starojums organismā nesadalās vienmērīgi. Noteikt tikai absorbcijas devu nav īpaši praktiski, jo tā neļauj izvērtēt apstarojuma nianšes un paredzēt seku smagumu [*Mettler, Upton, 2008*]. Absorbcijas devas jauda parāda absorbcijas devas attiecību pret apstarošanas laiku (mērvienība Gy/s). Ekvivalentā deva (H) ir tāda jonizējošā starojuma deva (mērīta zīvertos), kur aprēķinos tiek ņemta vērā katra starojuma veida relatīvā bioloģiskā efektivitāte (RBE). Efektīvā deva (D_H) rāda atsevišķa orgāna apstarojuma risku un ģenētisko risku divās nākamajās paaudzēs, pieņemot, ka bioloģisko bojājumu varbūtība ir proporcionāla devai. Visa organisma apstarojuma risku nosaka, reizinot orgāna vai audu apstarojuma devu ar jutības faktoru W_T , un saņemtās vērtības summējot visam ķermenim [Eglīte, 2012; *National Research Council, 2006*]. Audu jutības faktori W_T ir parādīti 1. pielikuma 1.3. tabulā [*Mettler, Upton, 2008*].

Gadījumos, kad no apstarojuma ir cietušas vairākas personas, aprēķina kolektīvo devu (D_K). Tā parāda iedzīvotāju grupas kopējo apstarojuma devu, un to izsaka cilvēkzīvertos (cv-Sv) [Eglīte, 2012; *UNSCEAR, 2000a*].

1.1.2. Jonizējošās radiācijas avoti

Radiācija ir neatņemamā dzīvības sastāvdaļa. Mēs dzīvojam pasaulē, kurā jonizējošā radiācija dabiski pastāv visur. Viscaur apkārtējā vidē dabīgā veidā veidojas radioaktīvie materiāli. Arī cilvēka organisms dabiski satur vairākus radioaktīvos materiālus, piemēram, oglekli-14, kāliju-40 un poloniju-210. Visas dzīvības norises uz Zemes norit radiācijas klātbūtnē [*UNSCEAR, 2000b*].

Jonizējošajās radiācijas ekspozīciju veido divi lieli avoti: dabīgā (fona) radiācija un tehnoloģiski iegūtā radiācija (mākslīgi radiācijas avoti). Daudzās valstīs dominē

dabīgie radiācijas avoti. Otro vietu apstarojuma veidošanas daudzuma un biežuma ziņā pēdējos gadu desmitos ieņem medicīnā izmantojamie jonizējošās radiācijas avoti [Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000b; UNSCEAR, 2000d], kuri dažviet pat izvirzās priekšplānā, apsteidzot dabiskās radiācijas fona līmeņus. Piemēram, 2006. gadā ASV iedzīvotāju medicīniskais apstarojums pārsniedza gada kolektīvās efektīvās devas no dažādiem dabīgiem radiācijas avotiem, sasniedzot 720 000 cv-Sv no diagnostiskām rentgena iekārtām pret 570 000 cv-Sv no radona iedarbības [Mettler, Upton, 2008; National Research Council, 2006]. Aptuveni 51% kopējās gada efektīvās devas ASV iedzīvotājiem rada medicīniskais apstarojums, 30% veido radona iedarbība, 0,4% – kosmiskais starojums, 0,28% – zemes radītais starojums, 6% – iekšējais ķermeņa apstarojums, 2% – radioaktīvās vielas pārtikas produktos un dzērienos, mazāk par 1% – pārējie avoti [IARC, 2009; Mettler, Upton, 2008]. Dabiskās radiācijas avotu radītā apstarojuma efektīvā deva vienam cilvēkam pasaulē vidēji sastāda 2,4 mSv gadā. No tās radons ir visnozīmīgākais apstarojuma avots, gadā veidojot aptuveni 1,26 mSv. Kosmiskā radiācija vienam cilvēkam veido aptuveni 0,4 mSv gadā lielu apstarojumu, zemes radītā radiācija – 0,48 mSv, bet iekšējais ķermeņa starojums – 0,29 mSv [Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000b].

Dabiskās jonizējošās radiācijas avotiem ir nozīmīga vieta pasaules iedzīvotāju kolektīvās apstarojuma devas veidošanā. Atšķirībā no mākslīgiem radiācijas avotiem, dabiskais radiācijas fons veido relatīvi stabilu un nemainīgu apstarojumu, kas iedarbojas uz cilvēkiem ilgstoši un pastāvīgi, un kura līmeņa svārstības parasti nav lielas [UNSCEAR, 2000b]. Pie dabīgiem radiācijas avotiem pieder kosmiskais starojums, kosmogēnie radionuklīdi, Zemes primordiālie radionuklīdi, kuri kopumā veido gan ārējo, gan iekšējo cilvēka apstarojumu. Atkarībā no izcelsmes kosmisko starojumu iedala vairākos veidos [Mettler, Upton, 2008]:

1) Galaktiskais kosmiskais starojums – lielākās enerģijas kosmiskie stari veidojas mūsu galaktikas ietvaros, tā svārstības ir atkarīgas no solārās aktivitātes;

2) Saules kosmiskais starojums – ārpus Zemes atmosfēras solārās aktivitātes minimuma laikā ekvivalentā deva ir nedaudz lielāka par 1 Sv. Šis starojums, pieaugot Saules aktivitātei, var veidot samērā augstas devas;

3) radiācija no Zemes radiācijas joslām jeb t.s. van Allena joslām. Apkārt Zemei 3000 km un 22000 km augstumā virs jūras līmeņa ir divas van Allena radiācijas joslas. Šo joslu protonu un elektronu iedarbība var radīt pat vairāku desmitu zīvertu lielu apstarojumu vienā dienā. Šīm joslām ir nozīme, plānojot kosmonautu orbitālus

lidojumus, lai izvairītos no vietām, kur joslas ir tuvāk Zemes virsmai [Mettler, Upton, 2008].

Lielākā daļa kosmiskā starojuma nenasniedz Zemes virsmu, jo Zemes atmosfēra nodrošina aizsardzību pret to. Tādējādi, atrodoties lielākā augstumā, cilvēks var saņemt lielāku apstarojumu, kas dubultojas katrus 1500 metrus virs jūras līmeņa. Tā, piemēram, atrodoties jūras līmenī, cilvēks no kosmiskā starojuma gadā vidēji saņem 0,26 mSv lielu apstarojumu, bet, atrodoties 1000–2000 m virs jūras līmeņa, deva var sasniegt 0,31 mSv gadā, 7000–8000 m virs jūras līmeņa – 0,96 mSv gadā [UNSCEAR, 2000b]. Turklāt ir arī zināmas kosmiskā starojuma intensitātes svārstības atkarībā no Zemes platuma grādiem. Kosmiskā starojuma atstarošanā piedalās arī Zemes magnētiskais lauks, tādēļ vislielākā kosmiskā starojuma plūsma ir ziemeļu un dienvidu polā, mazākā – ekvatorā. Kosmiskā starojuma vidējā efektīvā deva jūras līmenī ir aptuveni 34 nSv stundā [Mettler, Upton, 2008]. Ēkas nodrošina daļēju aizsardzību pret kosmisko starojumu. Ir pieņemts uzskatīt, ka cilvēkam atrodoties ēkā, kosmiskā starojuma iedarbība samazinās aptuveni par 20% [Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000b].

No visiem kosmogēniem radionuklīdiem, kas veidojas kosmiskās radiācijas ietekmē, tikai daži ir nozīmīgi Zemes dabiskā radiācijas fona veidošanā. Nozīmīgākie no tiem ir tritījs (^3H) ar pussabrukšanas periodu 12,3 gadi, berilijs (^7Be) ar pussabrukšanas periodu 53,6 dienas, ogleklis (^{14}C) ar pussabrukšanas periodu 5730 gadu un nātrijs (^{22}Na) ar pussabrukšanas periodu 2,6 gadi. Ogleklis (^{14}C) veido oglekļa dioksīdu, kas tiek iesaistīts augu fotosintēzes procesos. Lielākā daļa šo radionuklīdu var veidoties augšējos atmosfēras slāņos, mijiedarbojoties gāzēm ar kosmiskajiem stariem, pēc tam tie nonāk uz Zemi ar lietūsūdeni un gaisu, bet cilvēka organismā tie nokļūst ar uzturu [IARC, 2001; Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000b].

Dabiskā radioaktīvā fona veidošanā piedalās ne tikai kosmiskā radiācija un kosmogēnie radionuklīdi, bet arī t.s. primordiālie radionuklīdi, kas pastāvējuši Zemes garozā kopš tās veidošanās. Primordiālie radionuklīdi veido zemes dabiskās radiācijas fonu. Ir aprēķināts, ka 95% pasaules iedzīvotāju dzīvo teritorijās ar normālu radioaktīvo fonu un saņem ārpus telpām apstarojumu no primordiāliem radionuklīdiem aptuveni 56 nGy stundā, kas atbilst ikgadējai efektīvai devai ASV iedzīvotājiem ap 0,28 mSv [Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000b].

Primordiālie radionuklīdi radioaktīvas sabrukšanas ceļā veido sekundārus radionuklīdus. Pastāv trīs galvenās primordiālo radionuklīdu sabrukšanas ķēdes [IARC, 2001; Mettler, Upton, 2008]:

- 1) urāna sērija – veidojas no ^{238}U ,
- 2) torija sērija – veidojas no ^{232}Th ,
- 3) aktīnija sērija – veidojas no ^{235}U .

Visi primordiālie radionuklīdi ir sastopami Zemes garozā un veido dabisko zemes radioaktivitāti. Dabā sastopamais urāns sastāv no trim izotopiem ar masas numuriem 234, 235 un 238: ^{238}U veido aptuveni 99,28%, ^{234}U – 0,0058% un ^{235}U – 0,71% no visiem sastopamiem urāna izotopiem. Urāns ir atrodams dažādā daudzumā lielākajā daļā atšķirīgu veidu iežu un augsnes. Urāna izotopi galvenokārt emitē alfa starus, tāpēc tie nepiedalās gamma staru fona veidošanā. Vidē tie ir atrodami pārāk zemā koncentrācijā, tādēļ tie veido tikai niecīgu cilvēku iekšējā alfa apstarojuma daļu. No cilvēku apstarojuma viedokļa svarīgāks ir cits alfa starus emitējošais urāna rindas izotops – rādijs (^{226}Ra), kam sadaloties veidojas radons – gāzveida radionuklīds ar pussabrukšanas periodu 3,8 dienas, kurš galvenokārt emitē alfa daļiņas, bet piedalās arī vides gamma aktivitātes veidošanā. Rādija ķīmiskās īpašības ir līdzīgas kalcijam. Tas tiek absorbēts ar augiem no augsnes un nonāk barības ķēdē. Organismā no 70% līdz 90% rādija atrodas kaulos. Radionuklīdu sastāvs un daudzums augsnē un iežos variē dažādās valstīs. Ir zināmas teritorijas ar samērā augstu dabisko radioaktīvo fonu, piemēram, Keralas apvidus Indijā, daži apvidi Brazīlijā, Lacio un Kampanijas provincēs Itālijā, Francijas dienvidrietumi, Irāna, Madagaskara, Ķīna, Nigērija. Absorbcijas deva šajos apvidos var būt no $4 \cdot 10^{-7}$ līdz $5 \cdot 10^{-5}$ Gy stundā [IARC, 2001; Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000b]. Latvijā gamma starojuma veidotais radioaktīvais fons ir no 8 līdz 20 μR stundā (pieļaujamais – 32 μR stundā) [Dundurs, 2008].

Kosmogēnie un primordiālie radionuklīdi, nonākot organismā ar gaisu un pārtiku, kļūst par ķermeņa iekšējā apstarojuma avotiem. 70 kg smaga cilvēka organismā esošo radionuklīdu veidotais apstarojums sadalās šādās proporcijās [Mettler, Upton, 2008]:

- 1) kālijs-40: $4,4 \cdot 10^3$ Bq,
- 2) rūbijs-87: 455 Bq,
- 3) ogleklis-14: 330 Bq,
- 4) ūdeņradis-3 (tritījs): 40 Bq,
- 5) rādijs-226: 4 Bq,
- 6) torijs-232: <4 Bq.

No īsu laiku dzīvojošiem radionuklīdu sabrukšanas produktiem visnozīmīgākais ir radons-222, kas veido vairāk nekā 70% no iekšējo izstarotāju veidotās efektīvās

devas. Tālāk dilstošā secībā seko kālijs-40 (13%), radona-222 sabrukšanas produkti (13%), svins un polonijs-210 (8%) [IARC, 2001; *Mettler, Upton*, 2008; *UNSCEAR*, 2000b].

Mākslīgi radītās jonizējošās radiācijas iedarbība var attīstīties vairākos veidos: modificējoties dabiskās radiācijas avotiem (piemēram, ceļojot ar lidmašīnu, pastiprinās kosmiskā starojuma ekspozīcija); arī ar dažādiem tehnoloģiskiem procesiem, ražojot jaunus radiācijas avotus (piemēram, arodekspozīcija vai ar radioaktīvām vielām piesārņotie nokrišņi pēc kodolieroču izmantošanas) [*UNSCEAR*, 2000c]. Sadedzinot degvielu (akmeņogles, naftas produktus), vidē izdalās primordiālie radionuklīdi un kālijs-40. Turklāt, sadedzinot akmeņogles, izdalās daudz sīku daļiņu, arī pelni, kam piemīt lielāka radioaktivitāte nekā pašām akmeņoglēm. Ir aprēķināts, ka šādā veidā iegūstot vienu gigavatu enerģijas, akmeņogļu sadedzināšana kopumā rada 2 cv-Sv lielu apstarojumu. Arī daudzi būvmateriāli satur radioaktīvas vielas. Būvmateriāli, cilvēkam atrodoties iekštelpā, palielina kopējo apstarošanas devu par 40-50%, t.i., vidēji 80 nGy stundā. Šis rādītājs var mainīties atkarībā no izmantoto būvmateriālu veida; devu palielina arī radona klātbūtne telpā [*Mettler, Upton*, 2008].

Ceļojumi ar lidmašīnām arī iespaido cilvēku saņemtā apstarojuma devas; saņemtais apstarojums ir atkarīgs no lidojuma augstuma un ilguma. Komerčiālie pārvadājumi parasti notiek 7–13 km augstumā. Piemēram, 1989. gadā pasaulē kopumā bija nolidoti $1,8 \cdot 10^{12}$ pasažierkilometri, kas atbilst $3 \cdot 10^9$ pasažierstundām un rada kolektīvu apstarojuma devu ap 10 000 cilvēk-Sv [*Mettler, Upton*, 2008; *UNSCEAR*, 2000b]. Tādējādi lidmašīnu piloti, stjuarti un cilvēki, kas bieži ceļo ar lidmašīnu, regulāri tiek apstaroti ar mākslīgi pastiprinātu papildu starojumu. Parasto lidmašīnu personāls vidēji iegūst 1800 μ Sv lielu apstarojumu gadā. Lidmašīnas, kas lido ar virsskaņas ātrumu, parasti pārvietojas 15 km augstumā. Šajā gadījumā vidējā deva ir ap 12 μ Sv stundā, bet var sasniegt pat 40 μ Sv stundā. Virsskaņas lidmašīnu personāla ikgadējā saņemtā deva ir ap 2,5 mSv, bet ir fiksēts arī maksimums – 17 mSv. Tipiskais komerciālais lidojums notiek 9–12 km augstumā, kur apstarojuma deva ir no 4 līdz 8 μ Sv stundā. Arī kosmiskie ceļojumi palielina kosmiskā starojuma iedarbību. Efektīvā deva variē atkarībā no orbītas, Saules aktivitātes, preradiācijas aizsardzības un citiem faktoriem. Kosmisko misiju laikā kosmonautu saņemtais apstarojums ir no 100 līdz 700 μ Sv dienā [*Mettler, Upton*, 2008; *UNSCEAR*, 2000e].

Arī daudzas plaša patēriņa preces satur dažādus radionuklīdus. Pie šīs grupas pieder pulksteņi ar luminiscējošiem pārklājumiem, elektroniskās un elektriskās ierīces (piemēram, televizori ar katodu staru caurulēm), antistatiskās ierīces, dūmu detektori u.tml. Tomēr to apstarojums kopējā gada devā ir salīdzinoši niecīgs. Arī tabaka satur radioaktīvas vielas (^{210}Pb un ^{210}Po), kuras kopā ar dūmiem nonāk smēķētāja elpceļos, radot papildu apstarojumu [Dundurs, 2008; *Mettler, Upton*, 2008].

Medicīnā jonizējošās radiācijas avoti tiek izmantoti diagnostiskos rentgenizmeklējumos, diagnostikā ar radioaktīviem izotopiem, staru terapijā, kur pielieto radioaktīvos preparātus un iekārtas. Medicīnā pielietojamā radiācija daudzās attīstītajās valstīs kļūst par iedzīvotāju tehnoloģiski inducētā apstarojuma galveno avotu. Būtiskākā atšķirība no citiem radiācijas avotiem ir tā, ka apstarojums tiek virzīts uz konkrētu cilvēku un konkrētu ķermeņa daļu, kur apstarojums sasniedz samērā augstu devu [*Mettler, Upton*, 2008; *UNSCEAR*, 2000d]. Efektīvās apstarojuma devas, ko var saņemt recipients, ja viņam veic atsevišķus rentgenizmeklējumus, scintigrāfijas un pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) veidus, ir atspoguļotas 1. pielikuma 1.4. tabulā [*Mettler, Upton*, 2008].

Rentgenizmeklējumu skaits, it īpaši kompjūtertomogrāfijas, pēdējos gadu desmitos strauji pieaug. Kompjūtertomogrāfija ir izmeklējums ar samērā lielu apstarojumu: viena izmeklējuma efektīvā deva ir ap 10 mSv. Dažādas invazīvas procedūras, ko veic rentgenkontrolē (piemēram, koronāra angiogrāfija ar angioplastiju un stenta implantāciju), būtiski palielina medicīnā saņemtās devas. No otras puses, jaunas tehnoloģijas, kas ienāk medicīnā, samazina apstarojuma slodzi (piemēram, rentgenogrāfijā pāreja no filmu pielietošanas uz digitāliem uztvērējiem). Viens no biežākajiem izmeklējumu veidiem ar radiācijas pielietojumu ir dentālā rentgenogrāfija. Intraorāla zobu rentgenizmeklējuma efektīvā deva ir ap 5 μSv . Ikgadējā kolektīvā efektīvā deva no medicīniskiem rentgenizmeklējumiem attīstītajās valstīs kopumā rada $2 \cdot 10^6$ cv-Sv lielu apstarojumu [*UNSCEAR*, 2000c; *UNSCEAR*, 2000d]. Samērā lielu apstarojumu cilvēki iegūst arī dažādu orgānu scintigrāfijā ar radioaktīvo vielu ievadi organismā. Situāciju padara sarežģītāku jaunu tehnoloģiju, piemēram, pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET), ieviešana praksē. Pozitronu emisijas tomogrāfija kopā ar kompjūtertomogrāfijas skenēšanu rada ap 37 mSv lielu efektīvo devu. No ievadītajiem PET nolūkiem radioaktīvajiem preparātiem radītais iekšējo orgānu apstarojums variē atkarībā no preparāta īpašībām. Visbiežāk (85% no visiem ar radioaktīvām vielām iezīmētajiem farmaceitiskajiem preparātiem) tiek pielietots tehnēcijs-99m: lielākajā daļā

izmeklējumu efektīvā deva ir robežās no 1 līdz 10 mSv. Audzēju staru terapijā jonizējošo radiāciju izmanto ārējā apstarojuma un brahiterapijas veidā, kā arī ar radiofarmakoloģiskiem preparātiem. Ļaundabīgo audzēju ārstēšanai bieži lieto ļoti augstas absorbcijas devas – aptuveni 50–70 Gy robežās, ko parasti sadala laika posmam no 5 līdz 6 nedēļām. Šīs augstās devas izraisa nestohastiskus audu bojājumus, lai iznīcinātu ļaundabīgās šūnas. Augstu apstarojuma devu ārstnieciskajās procedūrās saņem arī apkārtējie veselie audi, kuri pēc izārstēšanās var radīt palielinātu risku ar apstarošanu saistītu sekundāru audzēju attīstībai [Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000d].

Saskarsme ar jonizējošās radiācijas avotiem ārpus medicīnas ir nodarbinātajiem ražošanā un citās tautsaimniecības nozarēs, piemēram, kodolenerģijas iegūšanā, zinātnē, fosfātu mēslojumu ražošanā, defektoskopijā un citur. Vidējā nodarbināto ikgadēja deva ir 1,1 mSv [UNSCEAR, 2000c]. Lai pasargātu nodarbinātos no jonizējošās radiācijas iedarbības, ir izstrādāti normatīvi, kuros norādītas rekomendācijas maksimāli pieļaujamajām apstarojuma devām, kā arī ieteicamie limiti. Latvijā pašlaik darbojas LR Ministru kabineta 2002. gada 9. aprīļa noteikumi Nr. 149 „Noteikumi par aizsardzību pret jonizējošo starojumu”, kuros ir reglamentēti jonizējošā starojuma devu limiti iedzīvotājiem un nodarbinātajiem. Šie noteikumi ir izstrādāti saskaņā ar LR likumu „Par radiācijas drošību un kodoldrošību” (26.10.2000.). Noteikumi nav attiecināmi uz ⁴⁰K cilvēka ķermenī, kosmiskajiem stariem Zemes līmenī un radionuklīdiem Zemes garozā. Efektīvās devas limits personāla apstarošanai ir 20 mSv gadā. 1. pielikuma 1.5. tabulā ir parādīti atbilstoši MK noteikumiem Nr. 149 jonizējošā starojuma devu limiti iedzīvotājiem un nodarbinātajiem, kuri darba vidē ir pakļauti jonizējošā starojuma iedarbībai.

Bez minētajiem mākslīgajiem jonizējošā starojuma avotiem būtiska nozīme kopējā cilvēku apstarojumā ir apkārtējās vides piesārņojumam ar radioaktīvām vielām, kas nonākušas vidē no radioaktīvo vielu noplūdēm dažādu avāriju laikā un kodolieroču izmēģinājumiem. Kodolieroču izmēģinājumi atmosfērā sākās 1945. gadā. Līdz 2000. gadam bija veikti 502 izmēģinājumi atmosfērā un 1876 apakšzemes sprādzieni. No 1945. līdz 2000. gadam veikto kodolieroču atmosfēras izmēģinājumu kopējā jauda bija 504 megatonnas. Pasaules kodolieroču krājumi pārsniedz vairāk nekā 40 000 lādiņu ar kopējo jaudu virs 13 000 megatonnu. Katrs lādiņš vidēji satur 4 kg plutonija [Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000c; UNSCEAR, 2008cde]. Apakšzemes kodolieroču izmēģinājumi nodrošina samērā labu aizsardzību pret radioaktīvo vielu izplatību

apkārtējā vidē. Turpretī atmosfēras sprādzienos atbrīvojas liels daudzums radionuklīdu, kuri izplatās plašā teritorijā un var nonākt cilvēku organismā, kā arī piesārņot zemes virsmu. Augsnē uzkrātie radionuklīdi izraisa gan ārējo, gan iekšējo (norijot radioaktīvas vielas) cilvēku apstarojumu. Radionuklīdi, kas radušies no kodolsprādzieniem atmosfērā, nonākot stratosfērā, izplatās ļoti plašā teritorijā, bet uz zemes tie nonāk ar nokrišņiem, tādējādi paaugstinot visā pasaulē piesārņojumu ar ilgi dzīvojošajiem radionuklīdiem [IARC, 2001; UNSCEAR, 2000c]. No kodolieroču izmēģinājumos atbrīvotajiem radionuklīdiem vislielāko efektīvo devu veido ogleklis-14 (70%), cēzijs-137 (14%), cirkonijs-95 (5,3%), stroncijs-90 (3,2%), rutēnijs-106 (2,2%), cerijs-144 (1,4%), tritijs (1,2%), pārējie radionuklīdi (mangāns-54, jods-131, dzelzs-55, cēzijs-136, bārijs-140, plutonijs u.c.) – mazāk par 1%. Kodolieroču izmēģinājumos veidotais vides radioaktīvais piesārņojums iedzīvotāju iekšējā apstarojumā, norijot radionuklīdus, ir četras reizes lielāks par ārējo apstarojumu, bet ārējais apstarojums ir piecas reizes lielāks par iekšējā apstarojuma devu, kas rodas ieelpojot radionuklīdus [IARC, 2001; Mettler, Upton, 2008; UNSCEAR, 2000c].

Atomelektrostacijām darbojoties normālā režīmā, to daļa mākslīgajā vides piesārņojumā ar radioaktīvajām vielām ir samērā neliela. Pasaulē periodiski notiek tehnogēnas avārijas, kuru dēļ vidē noplūst liels radionuklīdu daudzums, kas pakļauj iedzīvotājus apstarojuma briesmām. Lielākā šāda veida ekoloģiska katastrofa pasaulē bija notikusi 1986. gadā Černobiļā. Kopš tās ir pagājuši 27 gadi, taču sekas vēl joprojām jūtamas daudzās valstīs [WHO, 2006; Yablokov et al., 2009]. Kopš Černobiļas atomelektrostacijas avārijas ir pagājis samērā liels laiks, un mūsdienu cilvēkiem atomelektrostacijas vairs neliekas tik bīstamas. Tomēr par radioaktīvā piesārņojuma briesmām nedrīkst aizmirst, jo, piemēram, nesēn – 2011. gada 11. martā – Japānā notika liela avārija Fukušimas atomelektrostacijā [Akiba, 2012; Anzai et al., 2011; Ohnishi, 2012].

1.1.3. Černobiļas atomelektrostacijas avārijas raksturojums

Černobiļas AES avārija kļuvis par lielāko tehnogēno katastrofu cilvēces vēsturē. Avārija notika 1986. gada 26. aprīlī pulksten 01:23 tehnoloģiska eksperimenta laikā, kad 4. energoblokā atskanēja divi sprādzieni. Tie norāva energobloka jumtu un ārā tika izmesti betona, grafiņa un citu materiālu gabali, atklājot reaktora aktīvo zonu. Avārijas izmešu summārā radioaktivitāte (pēc 1986. gada 6. maija datiem) bija milzīga

– $1,85 \cdot 10^{18}$ Bq, kas atbilst 50 tonnu rādija radioaktivitātei. Avārijas dēļ notika cilvēces vēsturē lielākā radioaktīvo vielu atbrīvošana atmosfērā. Pateicoties zibenīgai siltumnesēja iztvaikošanai, bija izveidojies gāzu un aerosolu mākonis, kas sasniedza 1,5 km augstumu un sāka pārvietoties ar ātrumu 8-10 m/s. Sākotnēji tas pārvietojās ziemeļrietumu virzienā, bet tuvāko dienu laikā, mainoties meteoroloģiskiem apstākļiem un vēja virzienam (līdz pat 360°), radioaktīvais mākonis izplatījās tālu no Černobiļas un piesārņoja plašu Eiropas teritoriju. Radioaktīvam piesārņojumam tika pakļauta vairāku Eiropas valstu teritorija. 27. aprīlī mākonis bija sasniedzis jau Somiju un Zviedriju, daļa tā izplatījās arī uz Poliju un Vāciju, bet 30. aprīlī sasniedza Itāliju. 1. maijā gaisa masas sasniedza Franciju, Beļģiju un Nīderlandi, 2. maijā – Lielbritāniju. Pēc tam sāka parādīties ziņojumi par radioaktivitātes pieaugumu Izraelā, Kuveitā, Turcijā, arī Japānā, Ķīnā, Indijā, Kanādā un ASV. Radionuklīdi bija izplatījušies pa visu Ziemeļu puslodi. Pēc oficiāliem PSRS datiem virsmas piesārņojums ar radioaktīvām vielām (novērtēts pēc cēzija-137), kas pārsniedza 185 kBq/km^2 , bija izplatījies $25\,000 \text{ km}^2$ lielā teritorijā ar 2 225 apdzīvotiem punktiem trijās republikās – Krievijā, Baltkrievijā un Ukrainā. Kopējā ar cēziju-137 piesārņotā teritorija ar radioaktivitāti virs 37 kBq/km^2 Krievijā vien veido ap $55\,000 \text{ km}^2$ [UNSCEAR, 2008cde; WHO, 2006; Yablokov et al., 2009; *Нуклеофоров*, 2002].

No reaktora izmesto radioaktīvo vielu sastāvs bija daudz sarežģītāks par izmešiem no atombumbu sprādzieniem, jo reaktora izmesto gabalu un tvaiku sastāvā ietilpa ilgi dzīvojošie reaktora aktīvās zonas kodolsabrukšanas produkti. Izmešos bija līdz pat 27 dažādi radionuklīdi, kuru sastāvs mainījās līdz ar laiku. Kopumā no visiem izmestajiem reaktora aktīvās zonas radionuklīdiem praktiska nozīme bija četriem (ap 70% no visiem izmestajiem radionuklīdiem): jodam (gk., jods-131) – ap 20%, cēzijam (cēzijs-134 un cēzijs-137) – 23%, stroncijam (gk., stroncijs-90) – 8% un plutonijam (plutonijs-239 un plutonijs-240) – ap 20% [*Нуклеофоров*, 2002]. Piesārņojums ar stronciju un plutoniju aprobežojās galvenokārt ar 30 km zonu un piegulošajiem rajoniem, bet, palielinoties attālumam no AES, pieauga viegli gaistošu cēzija izotopu nozīme. Tā saucamajā 30 km zonā ap Černobiļu nosēdās apm. 16-40% no visiem izmestajiem radionuklīdiem. Turklāt, pateicoties stiprām lietusgāzēm un citiem vietējās teritorijas faktoriem, radionuklīdi izplatījās pa šo zonu nevienmērīgi: radās apvidi ar samērā nelielu radioaktivitāti un zonas ar ārkārtīgi augstu radioaktivitāti, līdz pat dažiem desmitiem Gy. AES avārijas teritorijā galvenokārt dominēja lieldispersi aerosoli (2–4 μm un vairāk), kuri rodas sekundāri celtniecības darbu un transporta kustības

rezultātā. Radionuklīdi gaisā bija nešķīstošā veidā (t.s. „karstas daļiņas”), šķīstošā un gāzveida stāvoklī. Īpaša radiobioloģiska nozīme bija tieši „karstajām daļiņām”, jo, saskaroties ar šūnām (ādas, elpceļu un gremošanas trakta epitēlija), lokāla apstarojuma devas varēja būt pat ļoti augstas. Par to liecina atsevišķu avārijas sekū likvidētāju organismā atrastās multiaberantās šūnas, kas atbilst 5–10 Gy lielai absorbētai devai. Tūlīt pēc avārijas atomelektrostacijā esošais dozimetriskais aprīkojums neļāva izmērīt ļoti augstu radiācijas līmeni. Tas acīmredzot pārsniedza 100 Gy stundā, tādēļ pirmajās stundās pēc avārijas AES darbiniekiem un ugunsdzēsējiem nebija informācijas par apstarojuma briesmām, līdz kamēr viņi nesajuta akūtās staru slimības simptomus. 134 cilvēkiem, kuri strādāja avārijas brīdī un tūlīt pēc avārijas, bija attīstījusies akūtā staru slimība; 28 no viņiem nomira no smaga kombinēta staru bojājuma [IARC, 2001; UNSCEAR, 2008cde; WHO, 2006; Yablokov *et al.*, 2009; Hukuφopov, 2002].

Galvenie jonizējošās radiācijas faktori, kas iedarbojās uz ČAES avārijas sekū likvidētājiem bija šādi: gamma starojums no sagraudās reaktora aktīvās zonas, beta un gamma starojums no reaktora atlūzām un piesārņotajām virsmām, beta un gamma starojums no gaisa piesārņojuma ar gāzēm un aerosoliem, ādas beta apstarojums un iekšējais apstarojums no inhalētajiem un norītajiem radionuklīdiem. Sākotnējā periodā pēc avārijas ārējais gamma apstarojums veidojās galvenokārt no īsi dzīvojošajiem (jods-132, 133, 135, telūrs-32, neptūnijs-239, molibdēns-99) un vidēji ilgi dzīvojošajiem radionuklīdiem (jods-131, bārijs-140, rutēnijs-103 u.c.). Sākot no 1986. gada jūlija-augusta, kad īsi dzīvojošie radionuklīdi jau bija sabrukuši, apstarojuma devas nodrošināja vidēji ilgi dzīvojošie radionuklīdi (līdz 70-80%). Ar laiku sabrūkot arī vidēji ilgi dzīvojošajiem radionuklīdiem, palielinājās ilgi dzīvojošo cēzija, stroncija un plutonija radionuklīdu loma [UNSCEAR, 2008cde; WHO, 2006; Yablokov *et al.*, 2009; Hukuφopov, 2002].

ČAES avārijas rezultātā radies cilvēku iekšējais apstarojums netika pienācīgi novērtēts, jo tajā laikā pieejamais dozimetriskais aprīkojums ļāva noteikt tikai ierobežotu gamma izstarojošo radionuklīdu spektru (ne vairāk par 50% no apkārtējā vidē sastopamo radioaktīvo vielu). Turklāt dozimetrijas rezultāti bija pieejami galvenokārt zinātniskiem mērķiem, nevis visiem, kas piedalījās avārijas likvidācijas darbos. Avārijas likvidētāju ekskrementos noteiktās radioaktīvās vielas pilnībā atbilda tajā laikā sastopamajam vides radioaktīvajam piesārņojumam (to skaitā bija konstatēti arī alfa un beta izstarojošie radionuklīdi). Pētījumos ar spektrometrijas pielietošanu cilvēku bija atklāts, ka avārijas sekū likvidētājiem vairumā gadījumu iekšējais

apstarojums veidoja ap 24% no ārējā apstarojuma, bet atsevišķos gadījumos iekšējā apstarojuma devas pat pārsniedza ārējā apstarojuma devas. Tika novērots, ka pat piecus gadus pēc piedalīšanās avārijas likvidācijas darbos, ČAES avārijas seku likvidētāju organismā bija atrodami tie paši 12 radionuklīdi, tāpat kā 2.–4. diennaktī atrašanās laikā Černobiļā [Yablokov *et al.*, 2009; *Хукуфоров*, 2002]. Ir arī pierādījumi, ka avārijas likvidētāju organismā inkorporētu radionuklīdu pēdas tika konstatētas pat 7–9 gadus pēc darbiem Černobiļā. Biodozimetriskajos pētījumos ar avārijas likvidētāju bioloģisko materiālu – matos, nagos, asins serumā un kaulu smadzenēs – tika atrasti arī alfa un beta izstarojošie radionuklīdi, tādi kā, piemēram, mākslīgas izcelsmes urāns-235 un urāns-238, bet matos – plutonijs-239, turklāt šo radionuklīdu līmenis 1,5–2 reizes pārsniedza dabisko līmeni. Par netiešu pierādījumu avārijas likvidētāju iekšējam apstarojumam kalpo pētījumi, kuros 1986. gada avārijas likvidētājiem ar zemām dokumentētām devām tika atklāta progresējoša somatiskā patoloģija un pieaugošas hromosomu aberācijas [Хукуфоров, 2002].

Jāatzīmē, ka ČAES avārijas likvidācijas laikā pielietotie individuālās aizsardzības līdzekļi bija nepietiekami efektīvi vai arī to nebija vispār. Visizplatītākais pielietotais respirators neuztvēra sīki dispersas radioaktīvo aerosolu frakcijas no 0,1 līdz 0,5 μm, tādēļ sīkas daļiņas varēja brīvi nonākt elpceļos, no kurām aptuveni puse nosēdās augšējos elpceļos, bet pēc tam varēja būt norītas ar siekalām. Plaušās un kuņģa un zarnu traktā nonākušie radionuklīdi uzsūcās asinīs un nogulsnējās kritiskajos orgānos un audos. Neefektīvi bija arī citi individuālās aizsardzības līdzekļi, piemēram, apģērbs, jo dozimetriskie mērījumi bieži uzrādīja arī plaukstu un apakšstilbu, bet katram piektajam – visa ķermeņa radioaktīvo piesārņojumu. Lielāko daļu avārijas likvidācijas darbu, arī ēku un telpu dezaktivāciju, praktiski veica ar rokām, izmantojot visvienkāršākos mehānizācijas paņēmienus [Yablokov *et al.*, 2009; *Хукуфоров*, 2002].

Pēc PVO 2006. gada datiem, no 1986. līdz 1990. gadam ČAES avārijas seku likvidācijas darbos kopumā piedalījās 600 000 bijušās PSRS iedzīvotāju. 1986. gadā tika evakuēti 116 000 cilvēku, pēc tam – vēl 220 000 cilvēku. Pieci miljoni cilvēku turpina dzīvot paaugstinātas radiācijas piesārņotajās teritorijās [UNSCEAR, 2008cde; WHO, 2006; Yablokov *et al.*, 2009; *Хукуфоров*, 2002]. ČAES avārijas seku likvidācijas darbos piedalījās vairāk nekā 6000 cilvēku no Latvijas. Tie veido īpašu pētījumu grupu, jo atgriežoties Latvijā, viņi turpināja dzīvot vidē ar relatīvi normālu jonizējošās radiācijas līmeni. Tādēļ jebkuras konstatētās pārmaiņas šo cilvēku veselības stāvoklī,

kuras atšķiras no vispārējās Latvijas populācijas rādītājiem, lielā mērā var būt saistītas ar viņu dalību ČAES avārijas likvidācijas darbos un tur saņemto apstarojumu [Eglīte, 2012].

1.1.4. Jonizējošās radiācijas iedarbība uz bioloģiskām struktūrām

Cilvēka organisms var tikt pakļauts gan ārējam, gan iekšējam apstarojumam. Ārējais apstarojums var rasties no ārpus organisma esoša jonizējošā starojuma avota (dabiska vai mākslīga), piemēram, tas var būt kosmiskais starojums, dabiskais radioaktīvais fons, medicīniskā radioloģiskā diagnostikas aparatūra u.tml. Iekšējais apstarojums rodas tad, kad jonizējošās radiācijas avots nonāk organisma iekšējā vidē. Visbiežāk tās ir radioaktīvas vielas, kas bijušas ieelpotas vai norītas. Pasargāt organismu no ārējā apstarojuma un pārtraukt tā ekspozīciju ir samērā viegli. Turpretī, ja radioaktīvās vielas nonāk organismā, no tām atbrīvoties ir diezgan grūti – tas ir sarežģīts un laikietilpīgs process. Iekšējo apstarojumu veidojošās radioaktīvās vielas var uzsūkties, nonākt asinsritē un izplatīties pa visu organismu [IARC, 2001; *National Research Council*, 2006].

Jonizējošā starojuma bioloģiskās iedarbības diapazons ir visai plašs – no gandrīz nekaitīgas līdz nāvējošai [Eglīte, 2012]. Visus jonizējošā starojuma izraisītos bojājumus var iedalīt divās lielās grupās: stohastiskajos un nestohastiskajos bojājumos [Millers, Rūse, 1995; *National Research Council*, 2006].

Nestohastiskie bojājumi rodas pēc organisma vai audu apstarošanas ar lielām jonizējošā starojuma devām. Bojāto šūnu skaits šajā gadījumā ir liels un organisma reparācijas sistēmas nespēj novērst šos bojājumus. Nestohastisko bojājumu smaguma pakāpe un rašanās varbūtība ir atkarīga no saņemtās apstarojuma devas. Nestohastiskiem bojājumiem ir robeždevas, tie ir samērā viegli atpazīstami. Ja apstarojums ir mazāks par robeždevu, tad bojājums nerodas. Devai palielinoties virs robeždevas, starojuma efekts krasi palielinās. Nestohastiskie bojājumi ir akūts starojuma sindroms, asinsrades sistēmas atrofija, neauglība u.c. [Eglīte, 2012; Millers, Rūse, 1995; *National Research Council*, 2006].

Stohastiskie bojājumi rodas apstarotajos audos pēc nelielām apstarojuma devām, kad no starojuma cieš tikai dažas audu šūnas vai to daļa. Šiem bojājumiem nav robeždevu. Bojājuma rašanās varbūtība ir atkarīga no apstarojuma devas, bet bojājuma pakāpe nav saistīta ar devas lielumu. Pie stohastiskajiem bojājumiem pieder, piemēram,

kancerogēnas, ģenētiskas un citas strukturālas pārmaiņas šūnās [Eglīte, 2012; Millers, Rūse, 1995; *National Research Council*, 2006].

Atkarībā no jonizējošās radiācijas iedarbības veida apstarojums var būt iekšējs un ārējs, vietējs un vispārējs, akūts un hronisks. Vispārējs apstarojums klīniski norisinās smagāk par vietēju. Akūta apstarojuma gadījumā klīnisko izpausmju smagums un ātrums lielā mērā ir atkarīgs no saņemtās apstarojuma devas [*Rosenstock et al.*, 2005]. Apstarojuma devas iedala četrās grupās [Eglīte, 2012]:

- 1) ļoti lielas apstarojuma devas – vairāk par 20 Gy,
- 2) lielas apstarojuma devas – 6–20 Gy,
- 3) vidējas apstarojuma devas – 1–6 Gy,
- 4) mazas apstarojuma devas – mazāk par 1 Gy.

Ļoti lielas un lielas apstarojuma devas izraisa smagu organisma struktūru bojājumu, kuru dēļ audi iet bojā īsā laikā. Vidēju apstarojuma devu iedarbības gadījumā pēc noteikta latentā perioda attīstās akūta vai hroniska staru slimība ar tai raksturīgajām klīniskajām pazīmēm. Turpretī mazas apstarojuma devas iedarbojas tikai uz jutīgākajām organisma sistēmām, bojājumi nav viegli identificējami, tie bieži ir organisma vēlino pārmaiņu cēlonis. Mazo devu atkārtotas un hroniskas iedarbības sekas var uzkrāties organismā, izraisot pārmaiņas pat vairākus gadus pēc apstarošanas pārtraukšanas (piemēram, ļaundabīgu audzēju attīstība) [Eglīte, 2012; *Mettler, Upton*, 2008; *Rosenstock et al.*, 2005].

Audu jutība pret jonizējošo starojumu ir dažāda, tā ir atkarīga no šo audu šūnu dalīšanās aktivitātes. Viskritiskākā šūnas struktūra pret jonizējošā starojuma rādīto bojājumu ir DNS, jo tā kompaktā veidā satur bioloģiski svarīgu informāciju, pat neliels viena gēna nereparēts bojājums var izraisīt šūnas nāvi. Šūnas jutība pret jonizējošā starojuma iedarbību ir atšķirīga dažādos šūnas cikla posmos. Šūnas ar īsu G1 periodu visjutīgākās ir G2 perioda un mitozes laikā, mazāk jutīgas tās ir G1 perioda laikā un visrezistentākās – S perioda beigās. Tiek uzskatīts, ka lielākā šūnu daļa visjutīgāka pret apstarojumu ir mitozes laikā, bet visrezistentāka – vēlīnās S fāzes laikā [*IARC*, 2009; *Mettler, Upton*, 2008; *UNSCEAR*, 2001; *UNSCEAR*, 2010]. Tādēļ pret akūtu lielu devu apstarojumu visjutīgākie ir audi, kuru šūnas aktīvi dalās. Tie ir (radiojutība uzrādīta dīlstošā secībā): hemopoētiskie audi, zarnu epitēlijs, gonādas, tad ādas epitēlijs, radzene, fibrozie audi, skrimšļi, kauli, muskuļi, nervaudi [*Mettler, Upton*, 2008; *National Research Council*, 2006]. Organisma izdzīvošana pēc apstarojuma ir atkarīga no šūnu

spējām reģenerēt un labot ģenētiskā materiāla bojājumus. Šūnas ar garu G1 periodu var reaģēt uz apstarojumu atšķirīgi. Pastāv uzskats, ka šūna līdz G1 perioda beigām ir relatīvi rezistentā pret apstarojumu. Lielākās problēmas pēc apstarojuma sākas šūnā pēc dalīšanās procesa iniciācijas. Šūnas ciklā pastāv vairāki DNS materiāla pārbaudes punkti, kad tiek atklāti un laboti DNS bojājumi. Ja bojājumu neizdodas labot, tad šūna nevar pāriet nākamajā cikla fāzē, tiek iniciēta apoptoze jeb ieprogrammēta šūnas nāve [Mettler, Upton, 2008; National Research Council, 2006]. Mazu devu hroniska apstarojuma gadījumā bojātās šūnas neiet bojā momentāni. Bojājumi tajās var uzkrāties, nepilnvērtīgi laboti, un var traucēt pilnvērtīgu šūnas darbību. Visvairāk no šāda hroniska apstarojuma cieš audi, kuru reģenerācijas spējas ir limitētas, šūnas nedalās vai dalās ierobežoti (piemēram, nervaudi, miokards, muskuļaudi) [Mettler, Upton, 2008; National Research Council, 2006].

1.1.5. Jonizējošās radiācijas radīto radikāļu šūnu bojājuma mehānisms

Jonizējošās radiācijas iedarbības bioloģiskās sekas rodas, attīstoties virknei fizikālu, ķīmisku, bioķīmisku un celulāru pārvērtību, kuras notiek pēc radiācijas enerģijas absorbcijas. Jonizējošās radiācijas enerģija ir daudz lielākā par daudzu molekulu saišu enerģiju, tādēļ tā var izraisīt šo saišu pārrāvumu ar sekundāru elektronu veidošanos. Radiācijas absorbcijas sākotnējie posmi ar molekulu saišu bojājumu notiek ļoti īsā laikā (aptuveni 10^{-13} s). Tā kā tilpuma ziņā dominējoša šūnas sastāvdaļa ir ūdens, radiācijas ietekmē vispirms notiek ūdens molekulu jonizācija ar augsti reaktīvo molekulu veidošanos, kuras raksturojas ar īsu pastāvēšanas laiku (10^{-10} – 10^{-9} s). Ar šo molekulu starpniecību tālāk tiek bojātas bioloģiski svarīgas molekulas (BSM) [Soule, 2007].

Vienādojums (1) parāda ūdens jonizācijas rezultātā veidojušos primārās radiolīzes produktus [Soule, 2007]:



Pēc tam veidojas sekundārie radikāļi (X^\bullet), kuru dzīves ilgums ir dažas mikrosekundes (vienādojums 2) [Soule, 2007]:



Sekundāro radikāļu mijiedarbība ar bioloģiski svarīgām molekulām (BSM) parādīta 3. vienādojumā [Soule, 2007]:



Šūnu membrānas, enzīmi un citi proteīni, kā arī DNS ir tikai daži BSM piemēri, kuras var kļūt par mērķi radiācijas izraisītai citotoksicitātei. BSM bojājuma galarezultātā var būt šūnas nāve vai ģenētiskas mutācijas [Soule, 2007].

Viens no brīvo radikāļu izraisītā šūnu bojājuma mehānismiem ir lipīdu peroksidācija, kas izraisa šūnu membrānu bojājumu, kā arī citu struktūru oksidatīvo modifikāciju [Soule, 2007]. Lipīdu peroksidācijas mehānisms ietver trīs posmus. Sākumā šūnu lipīdus (LH) bojā brīvie radikāļi bez oksidantu klātbūtnes (vienādojums 4):

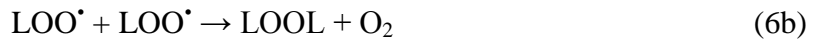


Tas izraisa virkni reakciju, kur lipīdu molekulas sākotnējais bojājums paplašinās skābekļa un *RedOx* aktīvo pārejas metālu kompleksu klātbūtnē. Šīs reakcijas ir skābekļa atkarīgas un var izraisīt nozīmīgu bioloģisku bojājumu līdz tiek izsmeltas skābekļa rezerves. Šajā posmā svarīga ir skābekļa nozīme radiācijas inducētajā bojājumā – jo augstāka ir skābekļa koncentrācija apstarotajos audos, jo smagākas sekas var sagaidīt apstarotajā zonā. Vairāki vienādojumi parāda lipīdu peroksidācijas reakciju ķēdi (vienādojumi 5a-5d) [Soule, 2007]:



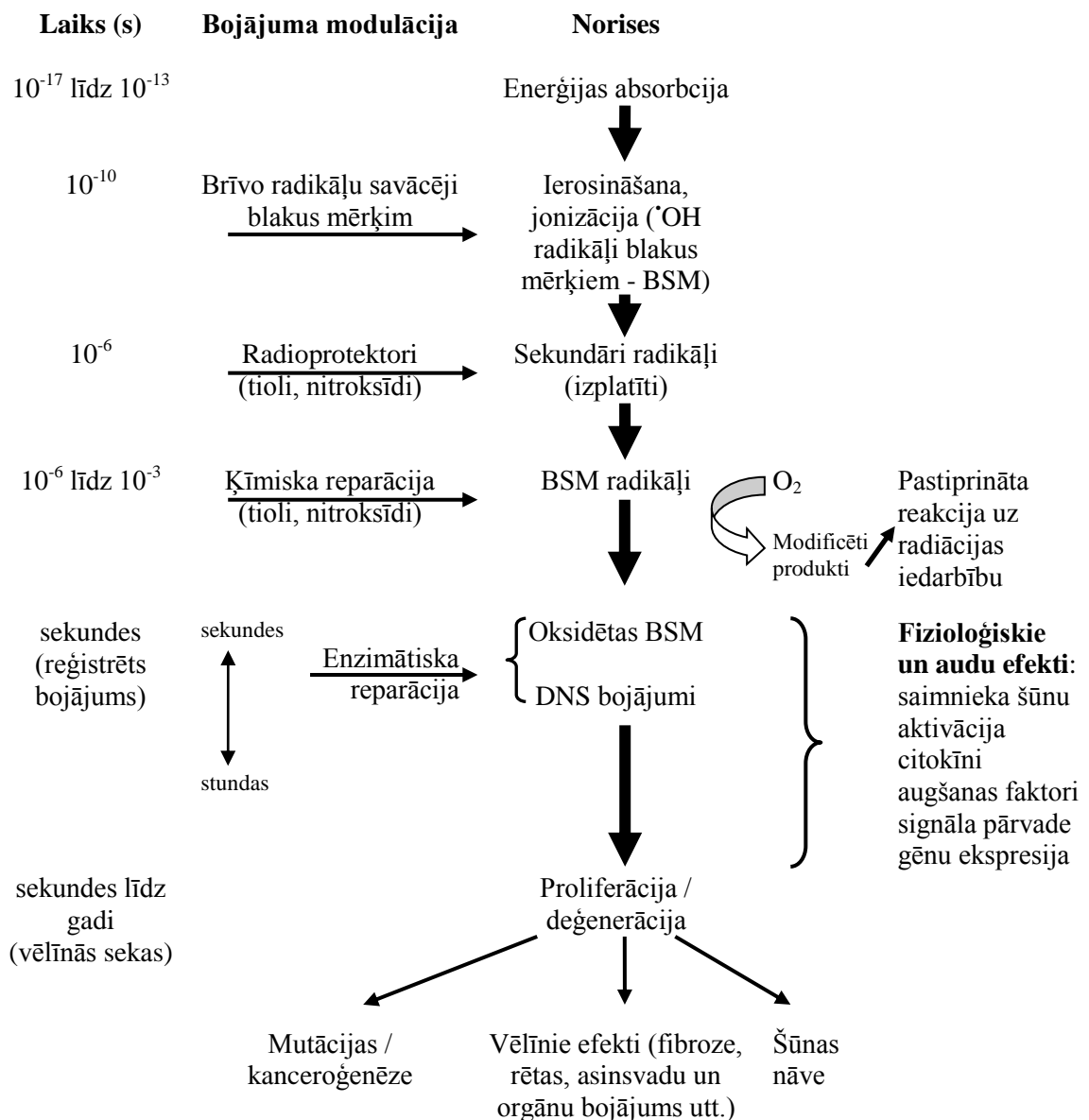
Izsīkstot skābekļa vai citu substrātu rezervēm, ķēdes reakcija tiek apturēta (vienādojumi 6a-6c) [Soule, 2007]:





Antioksidantu sistēma nodrošina aizsardzību pret brīvo radikāļu izraisītajiem bojājumiem, inhibējot reakciju iniciāciju un aizkavējot ķēdes reakcijas [Halliwell, Gutteridge, 2007].

Jonizējošās radiācijas izraisīto norišu secība ir shematiski parādīta 1.1. attēlā.



1.1. att. Norišu secība pēc jonizējošās radiācijas enerģijas absorbcijas
(adaptēts no Soule et al., 2007)

Kā redzams 1.1. attēlā, pēc jonizējošās radiācijas iedarbības tās enerģija audos tiek absorbēta ļoti ātri. Pēc 10^{-6} s veidojas sekundāri radikāļi, kurus var pārtvert radioprotektori (nitroksīdi un endogēnie tioli). Laikā starp 10^{-6} un 10^{-3} sekundēm veidojas bioloģiski svarīgo molekulu radikāļi, kurus izlabo tioli vai nitroksīdi, vai arī tie saistās ar skābekli. Šādā veidā skābeklis palielina radiācijas bioloģisko efektivitāti. Pēc tam BSM bojājumi var tikt izlaboti enzimatiskās reparācijas ceļā. Ja tas nenotiek vai notiek nepilnvērtīgi, tad BMS bojājums var izraisīt tālākās sekas (piemēram, DNS pavedienu pārrāvums var traucēt šūnas dalīšanos vai izraisīt šūnas nāvi). Ja radusies mutācija nav šūnai letāla, tā var tikt nodota šūnas pēcnācējiem, izraisot ilgstoši pastāvošus ģenētiskus efektus vai ļaundabīgu transformāciju. Citi vēlīnie efekti, kā, piemēram, fibrozes un rētu veidošanās, vai asinsvadu un orgānu bojājumi, kas radusies no permanenta BSM bojājuma, var pastāvēt mēnešiem un gadiem ilgi [Soule, 2007].

1.1.6. Slāpekļa monoksīds un tā bioloģiskā loma jonizējošās radiācijas ietekmē

Slāpekļa monoksīds (NO^{\bullet}) ir bezkrāsaina gāze, kas mēreni šķīst ūdenī, bet labāk – organiskajos šķīdinātājos, tāpēc spēj viegli šķērsot membrānas un brīvi difundēt šūnā un starp šūnām. Slāpekļa monoksīdam ir nesapārots elektrons, kas piešķir brīvā radikāļa īpašības. Pats par sevi slāpekļa monoksīds, kontaktējot ar vairumu bioloģisko molekulu, ir samērā neaktīvs. Taču tas kļūst ļoti aktīvs, ja kontaktējas ar citiem brīviem radikāļiem, neitralizējot daudzus no tiem. Slāpekļa monoksīda spēja saistīt un neitralizēt skābekļa radikāļus (RO_2^{\bullet}) padara to par spēcīgu lipīdu peroksidācijas inhibētāju, kas var sekmēt antiaterosklerotisku efektu [Halliwell, Gutteridge, 2007]. Slāpekļa monoksīds peroksīdu klātbūtnē samazina arī hēma proteīnu prooksidanta īpašības, neitralizējot hēma sastāvā esošus radikāļus. Slāpekļa monoksīds var saistīties ar Fe^{2+} , samazinot tā reaktivitāti ar H_2O_2 , bet, kontaktējot ar gaisa skābekli, NO^{\bullet} veido slāpekļa dioksīdu (NO_2^{\bullet}) – gāzi, kurai piemīt daudz reaktīvākas brīvā radikāļa īpašības [Halliwell, Gutteridge, 2007].

Lielākais NO^{\bullet} daudzums cilvēka organismā tiek sintezēts ar slāpekļa monoksīda sintāzes (NOS) palīdzību – enzīmu, kas L-arginīnu pārvērš slāpekļa monoksīdā un aminoskābē L-citrulīnā. NOS ir aktīva daudzās organisma šūnās (nervu šūnās, skeleta muskulatūras šūnās, endotēlija un epitēlija šūnās), kā arī iekaisuma vietās. Turklāt

pastiprinātu slāpekļa monoksīda veidošanos var novērot daudzu slimību gadījumos [Halliwell, Gutteridge, 2007].

Slāpekļa monoksīdam piemīt bioloģiska nozīme gan sirds un asinsvadu sistēmā, gan nervu sistēmā, un citur. Tā fizioloģiskais efekts galvenokārt rodas, pateicoties NO spējai saistīties ar Fe²⁺ - hēma grupām.

Neraugoties uz daudziem slāpekļa monoksīda pozitīviem efektiem, pārmērīgs NO daudzums var izraisīt šūnas bojājumu, kas var būt tiešs (piemēram, ribonukleotīdu reduktāzes vai citohromoksidāzes inhibīcija) vai netiešs, veidojot citus reaktīvus slāpekļa atvasinājumus [Halliwell, Gutteridge, 2007].

Pastāv viedoklis, ka pateicoties NO spējai saistīties un neitralizēt citus brīvos radikāļus, tas var kalpot kā radioprotektīva viela pret jonizējošās radiācijas izraisītajiem bojājumiem, neraugoties uz to, ka slāpekļa monoksīds pats ir brīvais radikālis [Soule, 2007]. Jāatzīmē arī, ka NO strādā organismā arī kā spēcīgs lipīdu peroksidācijas inhibētājs, tāpēc var radīt antiaterosklerotisku efektu [Halliwell, Gutteridge, 2007].

1.2. Novecošana kā bioloģisks fenomens

1.2.1. Novecošanas jēdziens

Neraugoties uz to, ka novecošanas procesi ir pētīti vairāku gadsimtu garumā, līdz šim nav vienotas universālas novecošanas jēdziena definīcijas [Анучинов, 2008]. Pasaules Veselības organizācija definē novecošanu kā „progresējošas izmaiņas indivīdu bioloģiskajā, psiholoģiskajā un sociālajā struktūrā” [WHO, 1999]. Novecošanas jēdziens ir plašāks par konkrētām metaboliskām bioķīmiskām reakcijām, kas notiek šūnās, orgānos un visā organismā kopumā. Attiecinot novecošanu uz cilvēku kopumā, obligāti jāņem vērā tā mijiedarbību ar citiem cilvēkiem, apkārtējo vidi un sociāliem procesiem.

No lingvistikas viedokļa latviešu valodas skaidrojošajā vārdnīcā novecošana ir raksturota kā „neatgriezenisks organisma individuālās attīstības process” [Skaidrojošā vārdnīca, 2012]. Angļu valodā latviešu vārdam „novecošana” atbilst divi vārdi „ageing” (vai „aging”) un „senescense”. Enciklopēdijā *Britannica* vārds „aging” ir skaidrots kā „progresējošas fizioloģiskas izmaiņas organismā, kas izraisa ...bioloģisko funkciju un organisma metaboliskam stresam adaptācijas spēju pazemināšanos. Novecošana notiek laika gaitā šūnas, orgāna vai visa organisma līmenī. Tas ir process, kas turpinās jebkuras pieaugušas dzīvas būtnes mūža garumā” [Encyclopædia Britannica, 2012]. Ar terminu

„senescence” apzīmē nolietošanās, pasliktināšanās stāvokli, vai procesu, kas notiek pieaugot vecumam, t.sk. šūnas dalīšanās un augšanas spēju zudumu [*Oxford Dictionaries*, 2012]. Vārds „aging” vairākos literatūras avotos atbilst normālai jeb fizioloģiskai novecošanai. Turpretī ar vārdu „senescence” parasti tiek apzīmētas laika gaitā radušās organismā notiekošas nelabvēlīgas pārmaiņas, kas iespaido tā funkcijas, un visbiežāk raksturo patoloģisku novecošanu [*Анучинов*, 2008].

No fizioloģijas viedokļa novecošana var būt raksturojama kā normāls fizioloģisks process, kas ir universāls un nenovēršams [*McCance, Huether*, 2006]. Šis process ir saistīts ar pakāpenisku normālu bioloģisku funkciju pavājināšanos, kas savukārt tieši iespaido orgānu (piemēram, sirds, nieru, plaušu), bioloģisko sistēmu (piemēram, nervu, gremošanas, reprodukcijas) un kopumā organisma funkcionālās spējas [*Department of Health*, 2001]. Novecošana netiek uzskatīta par slimību, jo tas ir normāls process jebkurā dzīvā organismā. Savukārt slimība parasti ir uzskatāma par patoloģisku parādību [*McCance, Huether*, 2006]. Noteiktu slimību sastopamības biežums strauji pieaug cilvēka organismam novecojot (piemēram, vēzis, ateroskleroze, osteoporozē, cukura diabēts, Alcheimera slimība). Šādas slimības bieži apzīmē par vecuma atkarīgām slimībām (angl. *age-dependent*). Taču strikti atdalīt normālu fizioloģisku novecošanu no vecuma atkarīgajām slimībām ir ļoti sarežģīti. Turklāt zinātnieki joprojām nav atrisinājuši jautājumu, vai vispār ir iespējams atdalīt šos divus procesus, t.i., novecošanu bez slimībām no novecošanas ar vecuma atkarīgajām slimībām [*Анучинов*, 2008]. Tādēļ svarīgi ir atšķirt šādus vecuma pārmaiņu veidus: a) izmaiņas, kas nav patoloģiskas (piemēram, matu nosirmošana); b) izmaiņas, kas var veicināt vecuma atkarīga patoloģiska procesa attīstību (piemēram, oksidatīva bojājuma akumulācija); c) izmaiņas, kas var izraisīt vai atspoguļot patoloģisku procesu (piemēram, amiloīda plākšņu attīstība smadzenēs kā Alcheimera slimības riska faktors) [*The Aging Factor...*, 1999].

Novēcošanas galvenais mehānisms ir atkarīgs no neatgriezeniskiem un universāliem procesiem šūnu un molekulārajā līmenī [*McCance, Huether*, 2006]. Cilvēka ilgmūžība ir atkarīga no vairākiem faktoriem: iedzimtības, dzīvesveida (diētas, fiziskas aktivitātes, sliktiem ieradumiem – smēķēšanas, alkohola lietošanas) un eksogēno faktoru iedarbības (gaisa piesārņojums, pesticīdi u.c.) [*Mitrea*, 2008].

1.2.2. Novecošanas teorijas

Novecošanas iemesli un mehānismi aizņem pētnieku prātus jau vairākus gadsimtus. Vēl dziļajā senatnē cilvēki mēģināja izprast novecošanas būtību un atrast paņēmienus dzīvības pagarināšanai. Šajā garajā laika posmā tika izvirzītas dažādas hipotēzes, aprakstītas novecošanas pazīmes gan cilvēkiem, gan dažādām dzīvnieku sugām, pētīti novecošanas procesu mehānismi. Rezultātā radies milzīgs novecošanas teoriju saraksts - vairāk nekā 300 teoriju, taču joprojām neviena no tām pilnībā neaptver novecošanas mehānismu [Medvedev, 1990]. Novecošanas problēma ir kļuvusi par zinātnieku un filozofu diskusiju pamatu – gan par konkrētiem novecošanas mehānismiem, gan vispār par dzīvības un nāves būtību. Visu novecošanas teoriju meklējumu vēsturi var raksturot kā „novecošanas pulksteņu meklējumus”, kuru mērķis ir atrast ietekmes iespējas uz šo pulksteņiem, lai pagarinātu un uzlabotu tā darbību [Freeman, 1979; Анисимов, 2008]. Par iespējamo t.s. bioloģisko pulksteņiem izvirzītas vairākas šūnu un iekšējo orgānu struktūras dažādu novecošanas teoriju ietvaros. Iespējamie „kandidāti” uz novecošanas pulksteņu lomu ir apkopoti 1.1. tabulā [Анисимов, 2008].

Tradicionāli novecošanas teorijas iedala varbūtību jeb stohastiskajās teorijās un ieprogrammētās novecošanas teorijās. Stohastisko novecošanas teoriju pamatā ir doma, ka novecošana ir dzīves laikā radušos un uzkrāto bojājumu sekas. Savukārt ieprogrammētās novecošanas teoriju pamatā ir princips, ka novecošana, tāpat kā citi individuālās attīstības etapi, ir ģenētiski ieprogrammēta. 1.2. tabulā parādītas novecošanas pamatteorijas, kas valda mūsdienu zinātnē [Schulz-Aellen, 1997; Анисимов, 2008].

Jāatzīmē, ka pēdējos gadu desmitos zinātnē izvirzījies priekšstats par to, ka novecošana ir sarežģīts process, kas iekļauj gan stohastisku, gan ieprogrammētu mehānismu savirknējumu, un iedalījums stohastiskajās un ieprogrammētās novecošanas teorijās ir novecojis [Rattan, 2006]. Autori piedāvā novecošanu iztēloties kā integrētu procesu, ko rada ontogēniskie un kumulācijas mehānismi, kurus savukārt iespaido ģenētiskie un ekoloģiskie faktori [Dilman, 1994]. Tiek piedāvāta unificēta novecošanas teorija, kas ņem vērā gan molekulārus, gan ģenētiskus, gan postģenētiskus un epigēnētiskus novecošanas faktoros, kā arī bioloģisko sistēmu homeostāzi un homeodinamiku [Rattan, 2006].

Iespējamie „kandidāti” uz t.s. novecošanas pulksteņu nozīmi un attiecīgas novecošanas teorijas [Анучинов, 2008]

Iespējamie t.s. novecošanas pulksteņi	Novecošanas teorija vai hipotēze
DNS	„Kļūdu katastrofu”, spontānu mutāciju uzkrāšanās, marginotomijas teorijas
Makromolekulas	„Šķērssavienojumu” teorija
Mitohondrijas	Brīvo radikāļu teorija
Šūna	„Heiflika limits”
Dzimumdziedzeri	Dzimumfunkcijas involūcija
Virsnieres	Dehidroepiandronsterona produkcijas samazināšanās
Vairogdziedzeris	Denkla „nāves hormons”
Imūnsistēma	Imūnnovecošana
Hipotalāms	Neiroendokrīnas teorijas
Epifīze	Melatonīns kā iekšējā laika skaitītājs novecošanas saules pulkstenī

Stohastiskās un ieprogrammētās novecošanas teoriju klasifikācija
[Schulz-Aellen, 1997; Анучинов, 2008]

Teorija	Pamattēzes	Teorijas mūsdienu stāvoklis
Stohastiskās novecošanas teorijas		
Somatisku mutāciju teorija	Somatiskas mutācijas bojā ģenētisko informāciju un samazina šūnu funkciju	Mūsdienu dati atbalsta teoriju
Kļūdu katastrofa	Transkripcijas un/vai translācijas procesu kļūdas samazina šūnu efektivitāti	Oriģināla teorija noraidīta, bet teorijas modifikācijas dzīvotspējīgas
DNS bojājumi, DNS reparācija	DNS bojājumi tiek pastāvīgi laboti, izmantojot dažādus mehānismus. Reparācijas efektivitāte pozitīvi korelē ar dzīves ilgumu, bet samazinās līdz ar vecumu.	Mūsdienu dati atbalsta teoriju
Olbaltumu bojājumi	Olbaltumu un fermentu konformācijas izmaiņas izraisa šūnas funkcijas traucējumus	Apstiprināta
„Šķērssavienojumi”	Svarīgu makromolekulu ķīmiski krusteniski sašuvumi (piem., kolagēna) izraisa šūnu un audu funkciju traucējumus	Apstiprināta
Nolietošanās	Ikdienā uzkrātie bojājumi samazina organisma efektivitāti	Iespējama

Teorija	Pamattēzes	Teorijas mūsdienu stāvoklis
Ieprogrammētās novecošanas teorijas		
Ģenētiskas teorijas	Novecošanu izraisa gēnu ekspresijas ieprogrammētas pārmaiņas vai specifisko olbaltumu ekspresija	Apstiprinātas
Nāves gēni	Pastāv šūnu nāves gēni	Apstiprināti
Selektīva bojāeja	Šūnas bojāeju nosaka specifisku membrānas receptoru esamība	Mūsdienu dati atbalsta teoriju
Telomēru saīsināšanās	Telomēru saīsināšanās <i>in vitro</i> un <i>in vivo</i> izraisa hromosomu nestabilitāti un šūnu bojāeju	Mūsdienu dati atbalsta teoriju
Diferenciācijas traucējumi	Kļūdas gēnu aktivācijas-represijas mehānismos izraisa lieku, nepastāvošu vai nevajadzīgu olbaltumu sintēzi	Iespējami
„Piesārņojuma” uzkrāšanās	Metabolisma atkritumu uzkrāšanās samazina šūnu dzīvotspējas	Apstiprinās virknē gadījumu
Neiroendokrīnas teorijas	Nervu un endokrīnās sistēmas nepietiekamība homeostāzes uzturēšanā. Homeostāzes zudums veicina novecošanu un nāvi	Apstiprināta attiecībā uz sievietu reproduktīvo sistēmu un virknē specifisku gadījumu
Imunoloģiska teorija	Noteiktas alleles var pagarināt vai saīsināt dzīves ilgumu	Mūsdienu dati atbalsta teoriju
Metaboliskas teorijas	Dzīves ilgums apgriezti proporcionāls metabolisma ātrumam	Noraidītas
Brīvo radikāļu teorija	Dzīves ilgums apgriezti proporcionāls brīvo radikāļu izraisītā bojājuma pakāpei un proporcionāls antioksidantu sistēmu efektivitātei	Mūsdienu dati atbalsta teoriju
Novecošanas pulkstenis	Novecošana un nāve ir iepriekš noteiktā bioloģiskā plāna rezultāts	Mūsdienu dati atbalsta teoriju
Evolūcijas teorijas	Dabiska atlase likvidē indivīdus pēc pēcnācēju radīšanas	Apstiprinās virknē gadījumu

Pēc dažu autoru domām, analizējot vispārējus novecošanas iemeslus un mehānismus, var izdalīt četrus kopējus novecošanas tipus [Донцов и др., 2002]:

- attīrīšanas sistēmu nepietiekamība (organisma „piesārņojums”);
- struktūru atlases nepietiekamība, lai saglabātu tikai nepieciešamas struktūras dotās sistēmas ietvaros;
- sistēmas elementu paškopēšanas nepietiekamība (organisma neatjaunojamo elementu bojāeja);
- regulācijas sistēmu funkciju pasliktināšanās.

V.Doncovs (*B.И. Донцов*) un līdzautori atzīst, ka konkrētā organismā, tāpat kā dažādu sugu organismos, šie galvenie novecošanas tipi var izpausties novecošanas mehānismu kombināciju bezgalīgā skaitā.

Kā vienu no mūsdienu novecošanas teoriju klasifikācijām gerontoloģijas literatūrā tiek pieminēts teoriju grupējums pēc integrācijas līmeņa: organisma, orgānu, šūnu un molekulu [*Yin, Chen, 2005*]. Turklāt šās klasifikācijas autori atzīmē, ka 24 no 28 viņu minētajām teorijām attēlo novecošanas procesu kā ārējās iedarbības sekas, t.i., kā pasīvu bojājumu uzkrāšanos. Atlikušās četras ir „ieprogrammētās novecošanas” teorijas. Šo autoru piedāvātā novecošanas teoriju klasifikācija parādīta 1.3. tabulā.

1.3. tabula

Galveno novecošanas teoriju klasifikācija pēc integrācijas līmeņa
[*Yin, Chen, 2005; Анисимов, 2008*]

Integrācijas līmenis	Teorija	Autori
Organisms	Nolietošanās teorija	<i>Sacher, 1966</i>
	Kļūdu katastrofu teorija	<i>Orgel, 1963</i>
	Stresa bojājuma teorija	<i>Selye, 1970</i>
	Autointoksikācijas teorija	<i>Metchnikoff, 1904</i>
	Evolūcijas teorija (ieprogrammētās novecošanas teorija?)	<i>Williams, 1957</i>
	Informācijas saglabāšanas teorija (ieprogrammētās novecošanas teorija)	
Orgāns	Endokrīnā teorija	<i>Korenchevsky, 1961</i>
	Imunoloģiskā teorija	<i>Walford, 1969</i>
	Galvas smadzeņu retardācijas teorija	
Šūna	Šūnu membrānu teorija	<i>Zs.-Nagy, 1978</i>
	Somatisko mutāciju teorija	<i>Szillard, 1959</i>
	Mitochondriju teorija	<i>Miquel et al., 1980</i>
	Mitochondriāli lizosomālā teorija	<i>Brunk, Terman, 2002</i>
	Šūnas proliferatīva limita teorija (ieprogrammētās novecošanas teorija)	<i>Hayflick, Moorhead, 1961</i>

Integrācijas līmenis	Teorija	Autori
Molekula	DNS bojājumu uzkrāšanas teorija	<i>Виленчик, 1970</i>
	Mikroelementu teorija	<i>Eichhorn, 1979</i>
	Brīvo radikāļu teorija	<i>Harman, 1956</i>
	Šķērssavienojumu teorija	<i>Bjorksten, 1968</i>
	Oksidatīvā stresa teorija	<i>Sohal, Allen, 1990; Yu, Yang, 1996</i>
	Neenzimātiskas glikozilēšanas teorija	<i>Cerami, 1985</i>
	Karbonilu intoksikācijas teorija	<i>Yin, Brunk, 1995</i>
	Piesārņojuma katastrofas teorija	<i>Terman, 2001</i>
	Gēnu mutāciju teorija	
	Telomēru saīsināšanās teorija (ieprogrammētās novecošanas teorija)	<i>Оловников, 1971</i>
Pārējās pieejas	Novecošana kā entropija	<i>Sacher, 1967; Bortz, 1986</i>
	Matemātisku modeļu teorijas un dažādas unificētas teorijas	<i>Sohal, Allen, 1990; Zs.-Nagy, 1991; Kowald, Kirkwood, 1994</i>

Tālāk aplūkosim galvenās novecošanas teorijas, kuras var būt iesaistītas novecošanas procesu modificēšanā jonizējošās radiācijas ietekmē (t.i., brīvo radikāļu novecošanas teoriju, mitohondriju teoriju un telomēru saīsināšanās teoriju), kā arī salīdzināsim jonizējošās radiācijas iedarbību un novecošanas procesus.

1.2.3. Brīvo radikāļu novecošanas teorija

Brīvo radikāļu novecošanas teoriju gandrīz vienlaicīgi izvirzīja *D.Harman* 1956. gadā [*Harman, 1956, 2006*] un *N.Emanuel* 1958. gadā [*Эмануэль, 1975; Emanuel, 1985*]. Tā tiek uzskatīta par vienu no visfundamentālākām teorijām mūsdienu gerontobioloģijā [*Анисимов, 2008*].

Teorijas pamatā ir doma, ka novecošana ir brīvo radikāļu izraisīto bioloģisko struktūru oksidatīvo bojājumu rezultāts. Galvenokārt mitohondrijos producētie aktīvie skābekļa atvasinājumi (angl. *reactive oxygen species* – ROS), piemēram, superoksīda, ūdeņraža peroksīda un hidroksila radikāļa molekulas, bojā šūnu makromolekulas (DNS, olbaltumvielas, lipīdus), izraisot membrānu, hromatīna, kolagēna un citu bioloģiski svarīgu struktūru bojājumu [*Harman, 2006; Анисимов, 2008*]. Aprēķināts, ka cilvēka 70 gadu ilga mūža laikā tiek producēta aptuveni viena tonna ROS, kaut gan tikai 2–5%

ar gaisu ieelpojamā skābekļa pārvēršas toksiskajos brīvajos radikāļos. Turklāt eksperimentālie dati parādīja, ka žurkas šūnā var veidoties līdz 10^4 DNS bojājumu dienā, kurus izraisījuši ROS, un līdz 10% olbaltumvielu molekulu var būt modificētas ar karbonilgrupām [Ames et al., 1993].

Šī teorija izskaidro ne tikai novecošanas mehānismu, bet arī plašu spektru patoloģiju, kas saistītas ar novecošanu, piemēram, sirds un asinsvadu slimības, vecuma imūnsupresiju, smadzeņu disfunkciju, kataraktu, vēzi, jo par ROS uzbrukuma mērķiem kļūst gan intracelulāras struktūras (plazmatiskas un intracelulāras membrānas ar saviem lipīdiem un olbaltumvielām, endoplazmatiskais retikulums, citosola olbaltumvielas, mitohondriju un kodola DNS, receptoru molekulu kompleksi), gan ekstracelulāras struktūras (lipoproteīni un saistaudi) [Анусимов, 2008].

Galvenie ROS avoti organismā ir [Анусимов, 2008; Halliwell, Gutteridge, 2007]:

- elektronu pārneses ķēdes mitohondrijos;
- fizioloģiski aktīvo vielu un ksenobiotiķu mikrosomāla oksidācija;
- ksantinoksidāze un citas citosola oksidāzes;
- fagocitējošas šūnas (NADPH-oksīdāze);
- hemoglobīna un mioglobīna oksidācija;
- reducēto molekulu autooksidācija;
- fotoķīmiskas reakcijas ultravioletā starojuma ietekmē;
- jonizējošais starojums.

Pēc daudzu autoru domām, līdz ar vecumu audos notiek pakāpeniska ROS produkcijas pastiprināšanās [Эмануэль, 1975; Ozawa, 1997; de Magalhaes, Church, 2006]. Pētījumos novērota superoksīda sintēzes ātruma palielināšanās cilvēku un dzīvnieku dažādu audu mitohondrijos līdz ar novecošanu [Ames et al., 1993]. Šo procesu saista ar pašu mitohondriju oksidatīvu bojājumu, kas rodas ATF ražošanas procesā. Noskaidrots, ka ar vecumu saistīta mitohondriju elektronu transportķēdes darbības nelīdzsvarotība izraisa superoksīda, hidroksīda radikāļu un ūdeņraža pārskābes pastiprinātu veidošanos [Ames et al., 1995]. Lieko brīvo radikāļu iedarbība rada mitohondriju iekšējās membrānas olbaltumu strukturālus un funkcionālus traucējumus, kā arī mitohondriju DNS mutācijas, kuras vēl vairāk pastiprina elektronu noplūdi no elektronu transportķēdes un palielina ROS veidošanās varbūtību [Ames et al., 1995].

Lielākā daļa ROS ir augsti reaktīvi un nestabili savienojumi, kas tiek neutralizēti uzreiz pēc veidošanās, vēl nepaspējot bojāt šūnu struktūras. Galvenie antioksidantu sistēmas komponenti ir superoksīddismutāze (SOD), glutationperoksidāze, katalāze, β -karotīns (A provitamīns), α -tokoferols (E vitamīns), askorbīnskābe (C vitamīns), urīnskābe, melatonīns, pārejas metāli u.c. Noskaidrots, ka dažos audos līdz ar novecošanu notiek antioksidantu aizsardzības pamatkomponentu (SOD, glutationperoksidāzes) aktivitātes samazināšanās, samazinās arī kopējā antioksidantu aktivitāte [Анучинов, 2008; Halliwell, Gutteridge, 2007]. Turklāt pētījumos konstatēts, ka cilvēku un dzīvnieku audos līdz ar vecumu uzkrājas makromolekulu oksidatīvā bojājuma produkti [de Magalhaes, Church, 2006]. Oksidatīvā bojājuma dēļ mainās membrānu lipīdu sastāvs, kas savukārt maina membrānu fizikālās īpašības un funkcionālo stāvokli. Vienlaikus samazinās arī ar membrānām saistīto fermentu aktivitāte, tiek traucētas receptoru un transporta kanālu funkcijas [Анучинов, 2008]. Par īpaši jutīgām struktūrām pret ROS oksidatīvo bojājumu novecošanas gaitā tiek uzskatītas membrānu olbaltumvielas.

Sakarā ar to, ka jonizējošās radiācijas ietekmē organismā pastiprināti veidojas brīvie radikāļi, brīvo radikāļu novecošanas teorija ieņem nozīmīgu vietu apstaroto personu novecošanas procesu izskaidrošanā.

1.2.4. Mitohondriju novecošanas teorija

Mitohondriji ir šūnas galvenais enerģijas avots. Tie satur savu mitohondriālu DNS (mtDNS), kas kodē 13 polipeptīdus, 22 tRNS, divas rRNS, visus elpošanas ķēdes un oksidatīvas fosforilēšanas sistēmas komponentus. Mitohondrijos tiek ražota ATF, notiek hēma un holesterīna sintēze. Mitohondriju DNS atrodas matriksā, kas pieguļ pie mitohondriju iekšējās membrānas. Mitohondriju DNS nav intronu, histonu un citu DNS proteīnu, tā tiek sliktāk reparēta nekā kodola DNS [Croteau, Bohr, 1997]. Šīs mtDNS īpašības nosaka tās sevišķo jutību pret oksidatīviem bojājumiem. Mitohondriju DNS tiek pārmantota pa mātes līniju, tā tiek replicēta visa mūža garumā gan proliferējošajās, gan postmitotiskajās šūnās. Tas izraisa mtDNS mutāciju skaita pieaugumu, kuru skaits vairākārt pārsniedz kodola DNS mutāciju skaitu. To lielā mērā var izskaidrot ar mtDNS reparācijas sistēmu neefektivitāti un mitohondriju membrānas tuvumu, kur pastiprināti tiek ražoti ROS. Mitohondriālās DNS mutācijas noved pie mitohondriju

elpošanas traucējumiem, kuri pastiprina ROS veidošanos, bet tas savukārt, izraisa jaunus mtDNS bojājumus [Анисимов, 2008].

Mitohondriju novecošanas teorijas atbalstītāji uzskata, ka novecošanas pamatā ir progresīvs mitohondriju funkciju zudums dažādos organisma audos. Par to liecina: mtDNS lielu delēciju un punktu mutāciju uzkrāšanās un to kopiju daudzuma samazināšanās vecu organismu audos, elektronu transportķēdes fermentu aktivitātes samazināšanās limfocītos, skeleta muskuļu šūnās un kardiomiocītos līdz ar vecumu. Līdz ar to palielinās ROS produkcija un pastiprinās lipīdu un membrānu olbaltumu oksidācija, mitohondrijos notiek morfoloģiskas pārmaiņas un membrānu potenciāla samazināšanās, kas nodrošina enerģiju ATF ražošanai [Gershon, 1999; Barja, 2004].

Ar novecošanu saistīti mitohondriju elpošanas traucējumi novēroti ne vien normālos audos, bet arī dažādu neurodeģeneratīvu slimību pacientu audos (Alcheimera slimības, Pārkinsona slimības, Hantingtona horejas, skeleta un sirds muskuļu miopātijas gadījumā) [Troen, 2003]. Šīm slimībām raksturīgs augsts mtDNS mutāciju biežums. Ir publicēti arī dati par apoptozes asociāciju ar mtDNS fragmentāciju [Анисимов, 2008]. Mitohondriju DNS mutāciju biežums palielinās līdz ar vecumu, it īpaši audos ar augstu enerģijas patēriņu [Cortopassi, Arnheim, 1990].

Ņemot vērā pastiprinātu brīvo radikāļu produkciju organismā jonizējošās radiācijas ietekmē un to, ka mtDNS ir ļoti jutīga pret oksidatīvo bojājumu, mitohondriālajai novecošanas teorijai ir būtiska nozīme, skaidrojot radiācijas izraisītos veselības traucējumus un ar novecošanu saistītu slimību attīstību.

1.2.5. Telomēru saīsināšanās teorija

Lai raksturotu apstaroto cilvēku organismā notiekošos novecošanas procesus, promocijas darbā tika noteikts leukocītu telomēru relatīvais garums, tādēļ telomēru saīsināšanās teorija iztīrāta detalizētāk, akcentējot molekulāro mehānismu nianšes.

Eikariotu genomam ir raksturīga lineāro hromosomu esamība. DNS replikācijas mehānismu padziļināta izpēte ļāva zinātniekiem domāt, ka lineāro hromosomu galu replikācijā pastāv virkne problēmu. Šo hromosomu galu replikācijas īpatnības definēja A. Olovnikovs (А.М.Оловников) un Džeimss Votsons (James Watson) 20. gs. 70. gadu sākumā [Анисимов, 2008]. Pēc Olovnikova marginotomijas teorijas, DNS-polimerāze polinukleotīdu sintēzes gaitā nespēj izveidot pilna garuma lineāru matricu. DNS-polimerāzes darbībai ir nepieciešams īss RNS praimers, kas piestiprinās pie 5' gala un

sintēze notiek virzienā no 5' uz 3' galu. Sintēzes beigās praimers tiek noņemts un 8–12 nt garā piestiprināšanās vieta paliek nereplicēta [Allison, 2007]. Šāda mehānisma darbība paredz, ka ar katru nākamo replikācijas apli hromosoma kļūs par dažiem nukleotīdiem īsāka. Tādējādi, DNS pēc katras šūnas dalīšanās saīsinās un kļūst par dalīšanas reižu skaita un šūnu dzīves ilguma savdabīgu „skaitītāju” [Анучинов, 2008].

Kaut arī 1938. gadā tika atklātas telomēras – ar guanīnu (G) bagātās DNS tandēma atkārtotāmās secības, to nozīme kļuva skaidra tikai pēdējos gadu desmitos. Telomēru nukleotīdu secības evolūcijas gaitā ir ļoti konservatīvas, tās ir līdzīgas vairākiem augstāko dzīvnieku dažādu sugu pārstāvjiem [Allison, 2007]. Telomēras nosedz hromosomu galus un nodrošina hromosomu stabilitāti, tādējādi pasargājot tās no salipšanas savā starpā. Telomēras pasargā lineāro hromosomu galus no atpazīšanas ar aizsargmehānismiem kā „divpavedienu DNS bojājums” [Aubert, Lansdorp, 2008]. Telomērām ir ļoti svarīga nozīme šūnas izdzīvošanā. Telomēru zuduma dēļ hromosomas var salipt gals pie gala, kas veicina pastiprinātu ģenētisku rekombināciju un, aktivizējoties apoptozes mehānismiem, izraisa šūnu nāvi [Allison, 2007].

Cilvēku telomēras veido (TTAGGG/CCCTAA)_n tandēma secības, kas atkārtojas vairākas reizes. Cilvēku telomēras sastāv no 10–20 kb garām DNS heksamēru secībām, kuras katrā dalīšanās reizē zaudē vidēji 40–200 bāzu pārus (bp). Kritiski īsie telomēru gali paliek nenosegti, tie iedarbina DNS bojājumu labošanas mehānismus un izraisa replikatīvu novecošanu vai apoptozi [Andrews et al., 2010]. Pastāv uzskats, ka šā mehānisma iedarbināšanā galvenā nozīme piemīt tieši kritiski īsām telomērām, nevis to vidējam garumam šūnā [Hemann et al., 2001].

1985. gadā tika atklāts ferments telomerāze, kas nodrošina saīsināto telomēru pagarināšanu, tādējādi pildzinot šūnas dzīvi [Greider, Blackburn, 1985]. Telomerāze ir specializēta reversa transkriptāze, kas pret darbojas telomēru saīsināšanai, piestiprinot pie hromosomu 3' gala TTAGGG secības [Autexier, Lue, 2006]. Pēc savas struktūras telomerāze ir ribonukleoproteīnu komplekss, kas sastāv no RNS un proteīnu apakšvienībām. Ribonukleoproteīnu kompleksa RNS komponente ir telomerāzes RNS (apzīmējama kā TERC), kas sastāv no 451 nukleotīda (iekļaujot arī telomēru šablonu CAAUCCCAAUC). Tā tiek kodēta ar telomerāzes RNS gēnu *hTERC*, kas atrodas 3. hromosomā (3q21–q28 lokusā). Savukārt telomerāzes proteīnu galvenā komponente ir telomerāzes reversā transkriptāze (apzīmējama kā TERT) – polimerāze, kas, izmantojot RNS šablonu, sintezē DNS. TERT proteīna sastāvā ir 1132 aminoskābes, kuras kodētas

ar *hTERT* gēnu, kas lokalizējas 5. hromosomā (5p15.33 lokusā) [Aubert, Lansdorp, 2008; Allison, 2007]. Nesen atklāts vēl cits cilvēka telomerāzes proteīns – diskerīns (kodēts ar *DKC1* gēnu X hromosomā), kas ir nepieciešams pilnvērtīgai telomerāzes RNS stabilitātei un molekulas salocīšanai [Wong, Collins, 2006].

Lielākā daļa eikariotu somatisko šūnu ekspresē telomerāzes komponentus ļoti zemā līmenī, tādēļ to telomēras saīsinās ontogēneses un novecošanas gaitā. Dzimumšūnām un ļaundabīgo audzēju šūnām piemīt augsta telomerāzes aktivitāte, kas nodrošina telomēru galu papildināšanu, tādējādi uzturot šo šūnu bezlimita dalīšanos jeb nemirstību. Telomerāzes represija sekmē šūnu novecošanu kultūrā jeb t.s. Heiflika limitu [Анучинов, 2008]. Telomerāzes aktivitātes regulācija tiek nodrošināta vairākos līmeņos, ieskaitot enzīma kompleksa komponentu transkripciju, molekulas alternatīvu sametināšanu, montāžu, subcelulāru lokalizāciju un posttranslācijas modifikāciju [Aubert, Lansdorp, 2008].

Lai nodrošinātu *hTERT* gēna ekspresiju un telomerāzes aktivitāti šūnā, nepieciešama vairāku apstākļu sakritība – atvērta hromatīna konfigurācija, *hTERT* promotera demetilēšana un citi faktori, kuri pārvar tādus regulējošus faktoros, kā, piemēram, tumoru supresorus un inhibējošos citokīnus/hormonus. Traucējumi jebkurā no šiem mehānismiem var novest pie telomerāzes aktivitātes samazināšanās [Andrews et al., 2010].

Telomēru DNS parasti beidzas ar G-bagātu vienpavediena pārkari 3' galā, kas ir 50–300 nukleotīdu gara. Šis telomēras vienpavediena gals salokas atpakaļ divpavediena struktūrā, veidojot T cilpas formu [Griffith et al., 1999]. Tika atklāta arī virkne proteīnu (piemēram, TRF1, TRF2, TIN2, TPP1, Rap1, POT1), kas pastāvīgi vai īslaicīgi saistās ar telomēru DNS un modificē tās darbību [Aubert, Lansdorp, 2008]. Telomēras asociētie proteīni TRF1, TRF2, POT1, TIN2, RAP1 un TPP1 veido tā saucamo šelterīna kompleksu, kas modulē telomēras arhitektūru, tādējādi kontrolējot telomerāzes piekļuvi telomēras 3' pārkarei, t.i., regulējot telomēru labošanas procesu [de Lange, 2005].

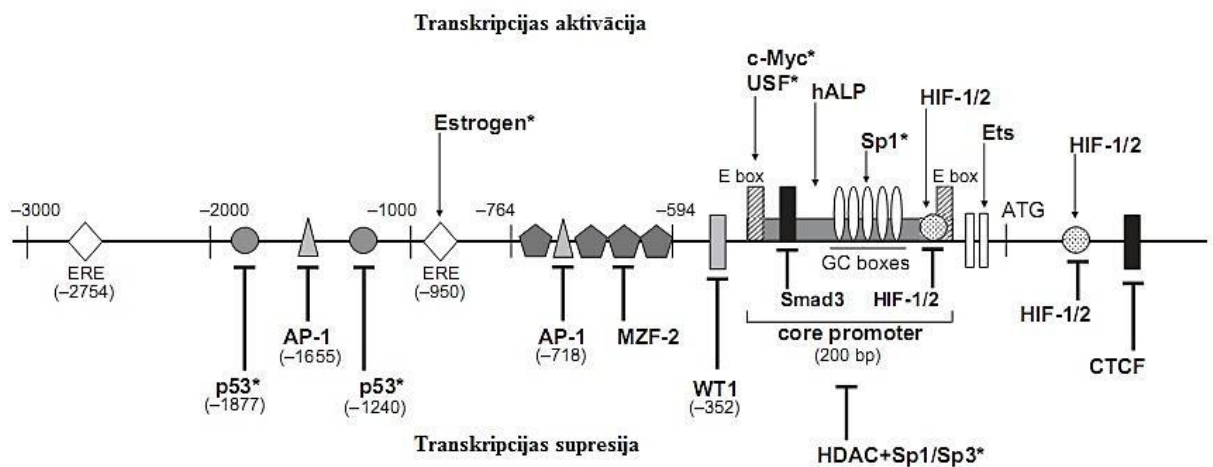
Ņemot vērā telomēru gala T cilpas uzbūvi, pastāv teorija, ka telomēras var pārslēgties no „atvērta” stāvokļa uz „slēgto” stāvokli [Blackburn, 2001]. Telomēras atvērtais stāvoklis ļauj mijiedarboties ar telomerāzi un pagarināt telomēru, turpretī slēgtais stāvoklis padara telomēru par telomerāzei nerasniedzamu. Telomerāze var mijiedarboties ar hromosomu galiem tikai šūnu cikla S fāzē. Turklāt telomēru pagarināšanas analīze *in vivo* parādīja, ka telomerāze katrā šūnas ciklā neiedarbojas uz katru telomēru, bet tās iedarbības varbūtība pieaug līdz ar telomēru garuma

samazināšanos. Pastāv teorija, ka telomerāzes aktivitāte lielā mērā ir atkarīga no telomēru garuma, t.i., tiek pagarinātas tikai tās telomēras, kuru garums ir saīsināts [Hug, Lingner, 2006].

Normālai telomēru garuma nodrošināšanai nepieciešami vairāki faktori, kuri piedalās DNS bojājuma signāla pārvadē, rekombinācijā un kontrolpunktu regulācijā. Tādēļ jebkurš DNS bojājuma labošanas mehānismu deficīts dažu slimību gadījumā asociējas ar priekšlaicīgu telomēru zaudēšanu [Andrews *et al.*, 2010]. Piemēram, ataksijas teleangiektāzijas pārveidotā (ATM) kināze atpazīst DNS dubultspirāļu bojājumus (DSB), bet ATM un Rad3-saistītā (ATR) kināze atpazīst atklātu vienpavediena DNS. Šīs kināzes iniciē šūnas cikla arestu ar ciklīna atkarīgas kināzes inhibitoru p21 un audzēju supresoru p53. Cilvēkiem, kas cieš no ATM deficīta, dubultspirāļu bojājums ir letāls šūnām. Ataksijas teleangiektāzijas sindroms manifestējas ar hromosomu un telomēru nestabilitāti, priekšlaicīgu novecošanu, ataksiju, smagu neurodeģenerāciju, imūndeficītu un uzņēmību pret ļaundabīgiem audzējiem [Lavin, 2008; Andrews *et al.*, 2010].

Kanceroģenēzes procesā šūnas pārvar novecošanu audzēju supresorgēnu mutāciju un telomerāzes aktivitātes paaugstināšanās dēļ. Aptuveni 90% audzēju šūnu ir aktīva telomerāze [Kim *et al.*, 1994]. Lai noskaidrotu telomerāzes aktivitātes iemeslus audzēja šūnās, zinātnieku uzmanība ir piesaistīta tieši *hTERT* gēna transkripcijas regulācijai [Andrews *et al.*, 2010]. Šī gēna promoters satur vairākas transkripcijas faktoru saistīšanas vietas. 1.2. attēlā shematiski atspoguļots *hTERT* gēna promoters, kas lokalizējas 5. hromosomas īsajā plecā 5p15.33 lokusā, kā arī transkripcijas regulācijas faktori, kuri piedalās *hTERT* gēna transkripcijas regulācijā limfocītos [Andrews *et al.*, 2010; Cong *et al.*, 2002]. Pie *hTERT* transkripcijas aktivatoriem pieder c-Myc, SP1, USF1/2, Ets, HIF-1 un hALP. Pie *hTERT* supresoriem pieder p53, AP-1, Mad1, CTCF, Smad-3 un citi [Andrews *et al.*, 2010]. Telomerāzes aktivitāti kontrolē arī hormoni. Piemēram, estrogēni spēj tiešā un netiešā ceļā aktivizēt *hTERT* transkripciju [Kyo *et al.*, 1999]. Kortizols inhibē telomerāzes aktivitāti CD4 un CD8 T šūnās, izskaidrojot mehānismu, kādā stress var negatīvi ietekmēt imūnatbildi [Choi *et al.*, 2008]. Pastāv arī virkne telomerāzes aktivitātes regulācijas mehānismu pēc transkripcijas, ieskaitot fosforilēšanu, metilēšanu u.c. Telomerāzes pozitīvajās audzēju šūnās bija atklāta *hTERT* promoterā CTCF saistīšanas vietas pastiprināta metilēšana, kas ļauj domāt, ka šīs vietas metilēšanas stāvoklis ir svarīgs kanceroģenēzes procesā. Turklāt telomerāzes inhibēšanai, piesaistot CTCF, metilgrupu trūkuma gadījumā var būt nozīme gados

vecāku cilvēku imūnatbildes pasliktināšanā, jo novecošana ir saistīta ar vispārēju hipometilēšanu [Renaud *et al.*, 2007; Wilson *et al.*, 1987].



1.2. att. *hTERT* gēna promotera shēma ar *hTERT* gēna transkripcijas aktivatoriem (augšā) un supresoriem (apakšā)

(adaptēts no Andrews *et al.*, 2010 un Cong *et al.*, 2002)

* transkripcijas faktori, kuru nozīme ir pierādīta *hTERT* transkripcijas regulācijā limfocītos

Citokīni arī spēj veicināt vai kavēt telomerāzes aktivitāti. Tā, piemēram, transformējošais augšanas faktors β (TGF β) aktivē Smad3, kas tieši supresē telomerāzes aktivitāti, mijiedarbojoties ar *hTERT* promoteru un c-Myc [Li *et al.*, 2006]. Alfa interferona (IFN- α) produkcija ādas šūnās var samazināt lokālu imūnatbildi, inhibējot telomerāzes indukciju atmiņas CD4 T šūnās [Reed *et al.*, 2004]. Audzēja nekrozes alfa faktors (TNF- α) veicina telomerāzes indukciju, stimulējot NF-kB fosforilēšanu, kas savukārt transportē hTERT no citoplazmas uz kodolu, kur tas spēj sasniegt hromosomu galus [Akiyama *et al.*, 2003]. Citokīni IL-7 un IL-15 uztur naivo un atmiņas T šūnu populāciju, nodrošinot izdzīvošanai nepieciešamos signālus un regulējot proliferāciju [Surh, Sprent, 2008; Wallace *et al.*, 2006]. IL-7 un IL-15 *in vitro* stimulācija inducē CD4 un CD8 T šūnu proliferāciju un telomerāzes aktivitāti [Wallace *et al.*, 2006]. Pastāv doma, ka novecojošās T šūnu populācijas telomēru garumu lielā mērā nosaka citokīnu spektrs, kuru produkciju stimulē noteikti patogēni faktori, un telomēru garums ir normālas homeostāzes uzturēšanas rezultāts [Andrews *et al.*, 2010].

Histonu proteīnu epigenētiskā modifikācija ar metil un acetil grupām nosaka, vai hromatīns ir atvērtā vai slēgtā konfigurācijā. Tādā veidā hromatīna struktūra regulē promoteru sasniedzamību transkripcijas mehānismiem un nosaka gēnu ekspresiju. Šūnu diferencēšanas laikā hromatīna remodelācija ir nozīmīgs *hTERT* regulācijas mehānisms [Andrews *et al.*, 2010]. Piemēram, histonu deacetilāzes inhibēšana relaksē cieši satītu

heterohromatīnu un veicina *hTERT* transkripciju normālajās somatiskajās šūnās, kuras citos apstākļos kavē telomerāzes aktivitāti [Cong, Bacchetti, 2000]. Histonu modifikācija ir saistīta ar transkripcijas faktoru atšķirīgu saistīšanos ar *hTERT* promoteru un rezultātā arī ar dažādu telomerāzes aktivitāti [Andrews et al., 2010].

Cilvēku hromosomu telomēru garums visbiežāk ir no 0,5 līdz 15 atkārtoto telomēru nukleotīdu secību kilobāžu (kb) pāriem. Telomēru garums variē atkarībā no audu tipa, cilvēka vecuma un šūnas dalīšanās vēstures [Aubert, Lansdorp, 2008]. Dizigotu un monozigotu dvīņu telomēru garuma pētījums apliecināja, ka sākotnējs perifērisko asiņu limfocītu telomēru garums cilvēka dzimšanas brīdī ir pārmantots no vecākiem, turklāt iedzimtā telomēru garuma ietekme uz cilvēka dzīves ilgumu pilnībā vēl nav noskaidrota [Slagboom et al., 1994; Nordfjall et al., 2005]. Telomēru garums dažādām hromosomām ir atšķirīgs [Aubert, Lansdorp, 2008]. Piemēram, 17p hromosomas galiem parasti ir īsākas telomēras nekā citām hromosomām [Martens et al., 1998]. Ir izpētīts, ka cilvēku asins kodolsaturošu šūnu vidējais telomēru garums ievērojami samazinās līdz ar vecumu. Šāda telomēru saīsināšanās ir īpaši izteikta imūnsistēmas šūnās [Baerlocher et al., 2006]. Asins granulocītos un limfocītos vidējais telomēru garums dzīves sākumā ir vienāds abu veidu šūnām, bet vēlākā dzīvē, pieaugot atmiņas T šūnu skaita attiecībai pret naivo T šūnu skaitu, telomēru garums limfocītos stipri samazinās salīdzinājumā ar granulocītu telomēru garumu. Turklāt dzīves laikā ir novērojama strauja divfāžu telomēru garuma saīsināšanās – agrā bērnībā un pēc 60 gadu vecuma. Pirmajos dzīves gados perifērisko asiņu limfocīti ik gadu zaudē 270–1000 telomēru heksamēru [Frenck et al., 1998]. Pieaugušo vecumā ikgadējs telomēru zaudējums limfocītos ir aptuveni 20–60 bāžu pāru [Rufer et al., 1999]. Turklāt telomēru saīsināšanās vīriešiem notiek ātrāk nekā sievietēm (vīriešiem vidēji 25 bp gadā, bet sievietēm – ap 16 bp gadā) [Nordfjall et al., 2005]. Agras bērnības telomēru garuma saīsināšanās asinsšūnās var būt saistīta ar šajā vecumā aktīvu hematopoētisko šūnu dalīšanos, taču vecumā pēc 60 gadiem strauja telomēru saīsināšanās arvien vēl nav izskaidrota [Aubert, Lansdorp, 2008].

Virkne ārējo faktoru izraisa telomēru saīsināšanos cilvēka šūnās. Par vienu no neģenētiskiem faktoriem, kas ietekmē telomēru garumu, uzskata ilgstošu brīvo radikāļu iedarbību. Turklāt oksidatīvā stresa teorija ir viena no vadošajām, kas izvirza novecošanas mehānismu hipotēzi šūnu un audu līmenī [Muller et al., 2007]. Telomēru DNS ir ļoti uzņēmīga pret oksidatīvo bojājumu. Šo apstākli var izskaidrot ar to, ka

oksidatīvā stresa izraisīto vienpavediena DNS bojājumu labošana ir mazāk efektīva telomēru rajonā nekā netelomēru zonās [*Petersen et al.*, 1998; *von Zglinicki et al.*, 2000]. Turklāt guanīna tripleti uzkrāj brīvo radikāļu izraisītos 8-oksoG bojājumus, kuri kalpo par mērķi DNS labošanas mehānismiem bāžu izgriešanas ceļā [*Oikawa, Kawanishi*, 1999; *Kawanishi, Oikawa*, 2004]. Pētījumos atklāts, ka perifērisko asiņu leukocītu telomēru garuma saīsināšanās asociējas ar smēķēšanu, aptaukošanos, kardiovaskulārām slimībām, osteoporozi un citiem stāvokļiem, kuri tieši vai netieši saistīti ar oksidatīvo stresu [*Valdes et al.*, 2005; *Valdes et al.*, 2007; *Starr et al.*, 2007].

Hronisks psihoemocionāls stress asociējas ar paātrinātu telomēru saīsināšanos, samazinātu T šūnu proliferāciju, augstāku oksidatīvo stresu un samazinātu telomerāzes aktivitāti asins leukocītos. Šo parādību skaidro ar palielinātu stresa hormona kortizola līmeni, kurš kavē hTERT gēna transkripciju un telomerāzes aktivitāti CD4 un CD8 T šūnās [*Choi et al.*, 2008; *Damjanovic et al.*, 2007].

Telomēru garuma izmaiņas jonizējošās radiācijas ietekmē detalizēti aprakstītas sadaļā „Jonizējošā radiācija un novecošana”.

1.2.6. Novecošanas izraisītās pārmaiņas cilvēka organismā

Lielākā daļa cilvēka organisma funkciju sasniedz maksimumu ap 30 gadu vecumu, bet pēc tam sāk pakāpeniski samazināties. Funkciju samazināšanās var īpaši manāmi izpausties stresa laikā, bet parastos apstākļos tas neietekmē ikdienas aktivitātes. Tādēļ pati par sevi normāla novecošana neizraisa būtiskus funkcionālus traucējumus, bet funkciju samazināšanās novērojama dažādām slimībām, kuras attīstās līdz ar vecuma pieaugumu. Kaut gan daudzos gadījumos funkcionāla pasliktināšanās, kas rodas vienlaikus ar novecošanu, var būt izskaidrojama, vismaz daļēji ar dzīvesveidu, uzvedību, diētu un vides iedarbību, tādēļ lielā mērā var būt ietekmējama un pat modificējama. Nemodificējamie dabiskās novecošanas efekti var nebūt tik smagi, kā par to ir pieņemts domāt. Daudz veselīgāka un enerģiskāka novecošana ir iespējama daudziem cilvēkiem. Mūsdienās cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir daudz labāka veselība salīdzinājumā ar iepriekšējiem gadsimtiem, cilvēki ir daudz ilgāk veseli nekā viņu priekšteči [*Besdine*, 2009]. Tabulā 1.4. ir apkopotas galvenās fizioloģiskas pārmaiņas cilvēka organismā, kas ir saistītas ar novecošanu.

**Dažas fizioloģiskas izmaiņas, kas saistītas ar organisma
novecošanu**

(Adaptēts no *The Institute of Medicine*, 1997 un *Besdine*, 2009)

Orgāns vai orgānu sistēma	Fizioloģiskas izmaiņas	Klīniskas izpausmes
Ķermeņa sastāvs	↓ liesa ķermeņa masa ↓ muskuļu masa ↓ kreatinīna produkcija ↓ skeleta masa ↓ kopējais ķermeņa ūdens daudzums ↑ taukaudu īpatsvars līdz 60 gadiem (pēc tam ↓ no 60 gadiem līdz nāvei)	Izmaiņas zāļu koncentrācijā ↓ spēks Tendence uz dehidratāciju
Šūnas	↑ DNS bojājums un ↓ DNS reparācijas kapacitāte ↓ oksidatīva kapacitāte Paātrināta šūnu novecošana ↑ fibroze lipofuscīna uzkrāšanās	↑ vēža attīstības risks
CNS	↓ dopamīna receptoru skaits ↑ α-adrenerģiska atbilde ↑ muskarīna receptoru mediēta parasimpātiska atbilde	Nosliece uz parkinsonisma simptomiem (piem., ↑ muskuļu tonuss, ↓ roku vēzieni)
Dzirde	Pazūd augsto frekvenču skaņu dzirde	↓ spēja atpazīt runu
Endokrīnā sistēma	Menopauze, ↓ estrogēnu un progesterona sekrēcija ↓ testosterona sekrēcija ↓ augšanas hormonu sekrēcija ↓ D vitamīna absorbcija un aktivācija ↑ vairogdziedzera patoloģijas incidence ↑ cukura diabēta incidence (↓ jutība vai ↑ rezistence pret insulīnu) ↑ kaulu mineralizācijas zudums ↑ antidiurētiska hormona sekrēcija atbildot uz osmolāriem stimuliem	↓ muskuļu masa ↓ kaulu masa ↑ kaulu lūzumu risks Vagīnas sausums Izmaiņas ādā Nosliece uz ūdens intoksikāciju
Acis	↓ lēcas elasticitāte ↑ zīlītes reakciju laiks (sašaurināšanās, paplašināšanās) ↑ kataraktas incidence	Presbiopija ↑ apžilbināšanās un grūtības piemēroties apgaismojuma izmaiņām ↓ redzes asums
Kuņģa un zarnu trakts	↓ viscerāla asinsapgāde ↑ tranzīta laiks	Nosliece uz aizcietējumiem un diareju

Orgāns vai orgānu sistēma	Fizioloģiskas izmaiņas	Klīniskas izpausmes
Sirds	↓ patstāvīgais un maksimālais pulss Notrulināts baroreflekss (mazāks pulsa pieaugums, atbildot uz asinsspiediena krišanos), ↓ diastoliska relaksācija ↑ atrioventrikulārās pārvades laiks ↑ atriāla un ventrikulāra ektopija	Nosliece uz sinkopāliem stāvokļiem ↓ izviedes frakcija
Imūnsistēma	↓ T šūnu funkcija ↓ B šūnu funkcija	Nosliece uz infekciju un iespējamu vēža attīstību ↓ atbilde pret imunizāciju, bet ↑ autoantivielas
Locītavas	Skrimšļaudu deģenerācija Fibroze ↓ elasticitāte	Locītavu stīvums Nosliece uz osteoartrīta attīstību
Nieres	↓ asins plūsma nierēs, ↓ nieru masa ↓ glomerulāra filtrācija ↓ nieru tubulārā sekrēcija un reabsorbēcija ↓ spēja ekskretēt lieku ūdeni	Izmaiņas zāļu līmenī ar ↑ risku attīstīties zāļu blaknēm Nosliece uz dehidratāciju
Aknas	↓ aknu masa, ↓ aknu asins plūsma ↓ P-450 enzīma sistēmas aktivitāte	Izmaiņas zāļu līmenī
Deguns	↓ oža	↓ garšas sajūta, kam seko apetītes ↓ Nedaudz ↑ deguna asiņošanas varbūtība
Perifēriskā nervu sistēma	↓ barorefleksu reakcijas ↓ β-adrenerģiska reaģētspēja un receptoru skaits ↓ signāla pārvade ↓ muskarīna receptoru mediēta parasimpātiska atbilde Saglabāta α-adrenerģiska atbilde	Nosliece uz sinkopāliem stāvokļiem ↓ reakcija uz β-blokatoriem Pastiprināta reakcija uz antiholinērgiskām zālēm
Elpošanas sistēma	↓ vitālā kapacitāte ↓ plaušu elasticitāte ↑ reziduālais tilpums ↓ FEV ₁ (pirmās sekundes forsētas izelpas tilpums) ↑ ventilācijas / perfūzijas neatbilstība	↑ elpas trūkuma varbūtība enerģiskas fiziskas slodzes laikā, ja cilvēki ir pieraduši pie mazkustīga dzīvesveida vai slodze ir ātrā tempā ↑ risks nomirt ar pneimoniju, ↑ nopietnu komplikāciju risks pacientiem ar plaušu slimību
Asinsvadi	↓ endotelīna atkarīga vazodilatācija ↑ perifēra pretestība	Nosliece uz hipertensiju

↓ - samazinās, ↑ - palielinās

1.2.7. Ar novecošanu saistītas slimības

Izpratne par slimības jēdzienu evolucionē līdz ar zinātnes un medicīnas attīstību. To ietekmē arī sabiedrības kultūra. Slimības definīcija nedaudz variē dažādiem autoriem, tā mainās arī līdz ar laiku un vietu [Scully, 2004]. Enciklopēdijā *Britannica* angļu vārds „*disease*” (slimība) ir skaidrots kā „bīstama novirze no organisma normāla strukturāla vai funkcionāla stāvokļa. Slimam organismam parasti ir dažādas pazīmes vai simptomi, kas raksturo viņa nenormālo stāvokli. Lai atšķirtu slimībai raksturīgās pazīmes, nepieciešams izprast organisma normālo stāvokli. Tomēr strikti novilkt robežu starp slimību un veselību ne vienmēr ir iespējams”. [Encyclopædia Britannica, 2013]. Ņemot vērā neviennozīmīgu un sarežģītu organisma novecošanas dabu, ir grūti atdalīt normālu bioloģisku novecošanu no slimībām, kas saistītas ar vecumu. Bioloģiskai novecošanai raksturīga ļoti liela izpausmju dažādība [Анисимов, 2008]. Daži autori, apzinoties grūtības novecošanas definēšanā, piedāvā izmantot bioloģiskās novecošanas raksturojumu kā organisma homeostāzes sistēmu nepietiekamību, kas noved pie nāves riska pieauguma [Adelman, 1980; Gerhard, Cristofalo, 1993]. Turklāt pastāv viedoklis, ka nav iespējams novilkt robežu starp novecošanu un normālām ar novecošanu saistītām slimībām, jo attīstības programma bez stabilizācijas tiešā veidā transformējas novecošanas mehānismā, kas galarezultātā noved pie indivīda eksistences pārtraukšanas [Дильман, 1987].

Populāciju novecošanas longitudinālie pētījumi atklāja, ka veselu cilvēku rādītāju dinamika līdz ar vecuma pieaugumu variē dažādiem indivīdiem plašās robežās un praktiski nav iespējams novērtēt katra atsevišķa cilvēka novecošanas pakāpi, balstoties uz viena vai vairāku bioķīmisku, fizioloģisku vai fizisku rādītāju mērījumiem [The Aging Factor..., 1999; Butler et al., 2004]. Lielās variabilitātes dēļ līdz šim vēl nav izveidoti universāli bioloģiskā vecuma noteikšanas kritēriji un testi, kas ļautu novērtēt cilvēka vecumu labāk par hronoloģisko vecumu [Анисимов, 2008]. Turklāt lielākā daļa longitudinālajā pētījumā noteikto parametru mainījās līdz ar vecumu ļoti pakāpeniski, nevis lēcienveidīgi [Butler et al., 2004; Shock, 1984; The Aging Factor..., 1999]. No tā var secināt, ka lēcienveidīgas pārmaiņas ir vairāk raksturīgas ar vecumu asociēto patoloģiju attīstībai [Анисимов, 2008; O'Donnell et al., 2004].

Kaut gan akūtas infekciju slimības attīstās jebkurā vecumā, tomēr to sekas var būt smagākas tieši vecāka gadagājuma cilvēkiem sakarā ar imūnās funkcijas un citu fizioloģisko sistēmu darbības pasliktināšanos [Masoro, 1995; Papciak et al., 1996].

Kaut gan ģenētiskās slimības ir ne tikai jauniem cilvēkiem, tās bieži parādās kā iedzimtas vai tiek atklātas agrīnajā postnatālajā vecumā [Blumenthal, 1999]. Arī vides faktoru izraisīts stress var veicināt slimību attīstību jebkurā vecumā. Tomēr vecākiem cilvēkiem sakarā ar samazinātām spējām cīnīties ar stresoriem ir lielākas izredzes saslimt un nomirt nekā jauniem [Shock, 1967]. Ņemot vērā augstākminēto, var secināt, ka uzskaitītās situācijas nav neatņemama novecošanas sastāvdaļa, pat tad, ja novecošana skaidri ietekmē slimības iznākumu [Masoro, Austad, 2006].

Tiek uzskatīts, ka vecuma asociētās slimības var sadalīt vairākās apakšklasēs. Vienu no iedalījumiem 1986. gadā piedāvāja Brody un Schneider. Viņi iesaka starp slimībām, kas attīstās līdz ar novecošanu, diferencēt vecumatkarīgās (angl. *age-dependent diseases*) un ar vecumu saistītas slimības (angl. *age-related diseases*). Autori definēja vecumatkarīgās slimības kā tādas, kuru patoģenēze ietver novecošanas pamatprocesus. Šādu slimību izraisītā saslimstība un mirstība pieaug eksponenciāli līdz ar vecuma pieaugumu. Vecumatkarīgo slimību piemēri ir koronārā sirds slimība, cerebrovaskulāras slimības, II tipa cukura diabēts, osteoporoze, Alcheimera slimība un Pārkinsona slimība. Ar vecumu saistītas slimības definētas kā slimības, kuru attīstība daļēji saistīta ar organisma vecumu, bet nav obligāti saistīta ar novecošanas procesu. Šādas slimības attīstās noteiktā vecumā, bet, vecumam pieaugot, to biežums samazinās vai pieaug mazākā mērā, nekā eksponenciāli. Ar vecumu saistītu slimību piemēri ir podagra, multiplā skleroze, amiotrofā laterālā skleroze un daudzi (kaut gan ne visi) ļaundabīgie audzēji [Brody, Schneider, 1986; Masoro, Austad, 2006].

Kaut gan ļaundabīgie audzēji var attīstīties jebkurā vecumā, vairumā gadījumu to incidence pieaug līdz ar vecumu [Dix, 1989; Masoro, Austad, 2006]. Atsevišķos gadījumos audzēji var rasties arī bērnībā (piemēram, neiroblastoma), taču to attīstība var būt izskaidrojama drīzāk ar ģenētisku predispozīciju nevis ar novecošanu. Lielākā daļa ļaundabīgo audzēju cilvēkiem attīstās krietnā vecumā. Saskaņā ar Brody un Schneider iedalījumu tie tiek klasificēti kā ar vecumu saistītas slimības, jo vēža incidence nepieaug eksponenciāli, bet mazākā mērā, sākot no vēlīnā pusmūža perioda līdz ļoti lielam vecumam. Epidemioloģiskos pētījumos bija secināts, ka vēzis kļūst par nāves iemeslu aptuveni 40% cilvēku, kas miruši vecumā no 50 līdz 69 gadiem, bet vecumā virs 100 gadiem – tikai 4% [Smith, 1996]. Turklāt maksimāla vienīgas lokalizācijas vēžu incidence bija novērota vecumā no 60 līdz 64 gadiem, bet multiplu vēžu incidence – no 80 līdz 84 gadiem [Miyashita et al., 2000]. Izņēmums ir prostatas vēzis, kura incidence turpina pieaugt eksponenciāli arī ļoti lielā vecumā, tādēļ prostatas vēzi klasificē kā

vecumatkarīgu slimību [Masoro, Austad, 2006]. Zinātniskie pētījumi apliecina, ka ļaundabīgo audzēju attīstībai ir cieša saistība ar novecošanas procesiem [Masoro, Austad, 2006]. Pastāv uzskats, ka ļaundabīgo audzēju attīstība ir neatņemama novecošanas sastāvdaļa [Irminger-Finger, 2003], ka novecošana nodrošina labvēlīgu vidi audzēju augšanai [Ershler, Longo, 1997]. Turklāt vairumam audzēju nepieciešams zināms laiks, lai attīstītos [Masoro, Austad, 2006].

1.2.8. Transformējošais augšanas faktors β un tā nozīme

Cilvēka audos normāla homeostāze veidojas, mijiedarbojoties šūnām ar to izdalītiem proteīniem. Šūnu izdalītie regulatorie proteīni jeb citokīni iedarbojas uz mērķa šūnu receptoriem, tādējādi izraisot atbildes reakcijas atbilstošā vietā. Cilvēka organismā pastāv liela citokīnu daudzveidība, kuri uztur regulējošo mehānismu kaskādes un nodrošina dzīvības procesu trauslo līdzsvaru. Lai organisms spētu labi darboties, regulatorajiem mehānismiem jābūt adekvāti sabalansētiem. Līdzsvara izjaukšana var izraisīt slimību attīstību. Viens no nozīmīgākajiem un samērā labi izpētītajiem citokīniem ir transformējošais augšanas faktors β (TGF β) [Blobe et al., 2000]. Praktiski visas šūnas cilvēka organismā, t.sk. endotēlija, epitēlija, saistaudu, hematopoētiskās un nervu šūnas, spēj producēt TGF β un tām ir arī receptori pret šo citokīnu. TGF β regulē šūnu proliferāciju un diferenciāciju, embrionālo attīstību, brūču dzīšanu un angiogēnēzi [Ikushima, Miyazono, 2011]. Ir konstatēta saistība starp TGF β līmeņa izmaiņām un dažādu patoloģiju attīstību, ieskaitot aterosklerozi un fibrozes veidošanos nierēs, aknās un plaušās [Border, Noble, 1994; Massague, 2012]. TGF β , tā receptora un signalizējošo molekulu gēnu mutācijas izrādījās nozīmīgas kancerogēnēzes procesā [Taipale et al., 1998].

TGF β pieder pie dimēru polipeptīdu augšanas faktoru ģimenes. Transformējošajam augšanas faktoram β ir trīs izoformas: TGF- β 1, TGF- β 2 un TGF- β 3 [Barnard, 2004]. Katra no tām tiek kodēta ar atsevišķu gēnu un ekspresēta audiem specifiskā veidā. Gēnu ekspresija tiek regulēta ontogēnēzes procesā. TGF- β 1 mRNS tiek ražota endotēlija, hematopoēzes un saistaudu šūnās, TGF- β 2 mRNS – epitēlija un nervu šūnās, bet TGF- β 3 – mezenhīmas šūnās. Organisma attīstības gaitā TGF- β 1 un TGF- β 3 tiek ekspresēti agrīnās morfoģenēzes stadijās, bet TGF- β 2 – vēlāk, nobriedušās un diferencētās epitēlija šūnās. Visas trīs izoformas dažādiem zīdītāju pārstāvjiem ir ļoti konservatīvas, kas liecina par TGF β funkcijas bioloģisko nozīmīgumu. TGF β izoformu afinitāte pret TGF β receptoriem ir atšķirīga. Katra TGF β izoforma tiek sintezēta kā

lielas prekursoru molekulas daļa, kas satur propeptīda rajonu. Pirms šūna izdala prekursora molekulu, TGF β tiek nošķelts no propeptīda, bet joprojām paliek fiksēts ar nekovalentām saitēm pie propeptīda. TGF β lielākā daļa pēc sekrēcijas tiek uzturēta ekstracelulārajā matricā kompleksa veidā, kurš sastāv no TGF β , propeptīda un speciāla proteīna, sauktā par latentu TGF β saistīto proteīnu (angl. *latent TGF β – binding protein*). TGF β piestiprināšanās ar disulfīdsaitēm pie saistītā proteīna pasargā TGF β no mijiedarbības ar tā receptoru. TGF β tiek atbrīvots no kompleksa ar multifunkcionāla matricas glikoproteīna trombospondīna-1 palīdzību, kurš pārmaina latentā ar TGF β saistītā proteīna konformāciju [Crawford *et al.*, 1998]. Turklāt TGF- β var būt nošķelts no kompleksa ar plazmīnu. Dotā procesa izņēmums parādās tikai trombocītos, kur TGF β tiek uzglabāts intracelulāru granulu veidā un tiek atbrīvots trombocītu aktivācijas gaitā. Ņemot vērā, ka TGF β un tā receptori ir atrodam praktiski visām organisma šūnām, TGF β aktivācijas posms veido kritisko momentu TGF β darbības regulācijā [Blobe *et al.*, 2000].

TGF β piedalās šūnu procesu regulācijā, piesaistoties pie trīs veida – I, II un III tipa – receptoriem. Visbiežāk sastopami ir trešā tipa receptori. Ekstracelulārajā telpā TGF β var piesaistīties no sākuma vai nu pie III tipa receptora, kas tālāk nodod signālu otrā tipa receptoram, vai nu bez starpniecības tieši pie otrā tipa receptora [Massague, 2000]. Ar TGF β aktivētais otrā tipa receptors savukārt aktivē, piesaista un fosforilē pirmā tipa receptoru. Pirmā tipa receptora fosforilēšana stimulē tā proteīnkināzes aktivitāti, bet tā savukārt fosforilē transkripcijas faktorus Smad2 vai Smad3. Fosforilētais Smad2 vai Smad3 saistās ar Smad4, veidojot kompleksu, kas tālāk virzās no citoplazmas uz kodolu [Feng, Derynck, 2005; Massague, Wotton, 2000; Nakao *et al.*, 1997]. Kodolā Smad komplekss šūnām specifiskā veidā mijiedarbojas ar vairākiem citiem transkripcijas faktoriem, regulējot TGF β -atkarīgu gēnu transkripciju un nododot ar TGF β saistītus efektus šūnas līmenī [Blobe *et al.*, 2000; Huse *et al.*, 2001; Miyazono *et al.*, 2000; Shi, Massague, 2003; Zhu, Burgess, 2001]. Viens no gēniem, kuru līdzīgā veidā regulē TGF β , ir cilvēka telomerāzes reversās transkriptāzes (*hTERT*) gēns [Andrews *et al.*, 2009]. Ir pierādīts, ka TGF β supresē *hTERT* gēnu normālās un ļaundabīgās šūnās, iesaistot Smad3 [Li *et al.*, 2006]. TGF β regulē telomerāzes aktivitāti negatīvi, mijiedarbojoties Smad3 ar c-Myc un *TERT* gēna promoteru [Li *et al.*, 2006].

Proliferējošas šūnas dzīves cikls ir sadalīts četros posmos. G1 fāzē tiek sintezēti proteīni un RNS, S fāzē tiek sintezēta jauna DNS, G2 fāzes laikā jaunizveidotās dubultotās hromosomas tiek kondensētas un M fāzes laikā notiek šūnas mitoze, veidojot

divas māsu šūnas [McCance, 2006]. Vairumā epitēlija, endotēlija un hematopoēzes šūnu TGF β inhibē šūnu proliferāciju [Ravitz, Wenner, 1997]. Ļaundabīgi transformētajās šūnās TGF β signāla pārvades ceļā ir pierādītas mutācijas, kuras nosaka audzēju šūnu rezistenci pret TGF β augšanas inhibēšanu, tādējādi pieļaujot nekontrolētu šūnu dalīšanos [Blobe et al., 2000]. Bez tam TGF β stimulē ekstracelulāra matricsa veidošanos, tas stimulē arī fibroblastus un citas šūnas, lai tās ražotu ekstracelulāra matricsa un šūnu adhēzijas proteīnus, t.sk. kolagēnu, fibronektīnu un integrīnus. Papildus TGF β inhibē tādu enzīmu produkciju, kuri degradē ekstracelulāru matricsu (piemēram, kolagenāzes, heparināzes), un stimulē tādu proteīnu produkciju, kuri inhibē enzīmus, kuri savukārt degradē ekstracelulāru matricsu. Ļaundabīgo audzēju šūnas pastiprināti ražo TGF β , kas, pateicoties proteolītiskai aktivitātei un šūnu adhēzijas molekulu veicināšanai, nodrošina šo šūnu invāziju [Blobe et al., 2000; Maehara et al., 1999]. Turklāt TGF β tieši stimulē angiogēnēzi, kura var nodrošināt ļaundabīgo audzēju augšanas stimulācijas mehānismu vēlīnās vēža stadijās [Blobe et al., 2000].

Transformējošo augšanas faktoru β spēj producēt visi leukocīti. TGF β veicina leukocītu diferenciāciju, inhibē to proliferāciju un aktivāciju. Turklāt TGF β nodrošina hemotakses stimulus leukocītu migrācijai un regulē to lokalizāciju ar adhēzijas molekulu starpniecību. Atsevišķu vēža šūnu tieksme pastiprināti producēt TGF β kavē imūnšūnu aktivitāti, tādējādi palīdzot izvairīties no organisma imūnsistēmas kontroles [Blobe et al., 2000].

Normālās šūnās TGF β darbojas kā audzēju supresors, inhibējot šūnu proliferāciju, veicinot šūnu diferenciāciju vai apoptozi. Kanceroģenēzes sākuma stadijās šūnas zaudē TGF β nodrošināto augšanas kontroli mutāciju dēļ gēnos, kuri kodē TGF- β signāla pārvades ceļa komponentus, vai šo gēnu ekspresijas zuduma dēļ. Pēc tam, kad audzēja šūnas kļuvušas rezistentas pret TGF β augšanas inhibīciju, bieži vien paša audzēja šūnas un audzēja stromas šūnas sāk pastiprināti ražot TGF β . Pateicoties pastiprinātai TGF β produkcijai, vēža šūnas kļūst invazīvākas un var metastazēt. Tas var notikt angiogēnēzes un šūnu mobilitātes stimulācijas dēļ. Tiek apspiesta imūnās sistēmas atbilde un pastiprinās vēža šūnu mijiedarbība ar ekstracelulāro matricsu, t.i. darbojas TGF β pastarpinātie efekti [Blobe et al., 2000; Taipale et al., 1998].

TGF β ir nozīme brūču dzīšanā un audu reģenerācijā, jo tas piedalās imūnsupresijā un inducē ekstracelulārā matricsa komponentus [Singer, Clark, 1999]. Kaut gan TGF β ir nepieciešams brūču dzīšanas procesā, tā pārprodukcija var izraisīt pārmērīgu rētaudu un fibrozes veidošanos [Sanderson et al., 1995]. Pastiprināta TGF β

produkcija novērota pacientiem ar tādām nieru slimībām (IgA nefropātija, fokāls un segmentāls glomerulonefrīts, *lupus* nefrīts, diabētiska un HIV-asociēta nefropātija), kad audos attīstās pārmērīgi fibrotiski procesi [Gaedeke et al., 2001; Peters, 1997]. TGFβ mRNS ekspresija un TGFβ produkcija pastiprinās pacientiem ar C vīrusu hepatītu, alkohola inducētu un autoimūnu aknu fibrozi, bleomicīna inducētu un idiopātisku plaušu fibrozi, sistēmisko sklerozi, mielo fibrozi, proliferatīvo vitreoretinopātiju, Krona slimību un eozinofilijas mialģijas sindromu [Blobe et al., 2000; Border, Noble, 1994]. Turpretī TGFβ inhibē gludās muskulatūras un endotēlija šūnu proliferāciju un migrāciju. Pētījumos konstatēts pazemināts TGFβ līmenis asins serumā aterosklerozes slimniekiem. Tas liek domāt, ka TGFβ kalpo par aterosklerozes inhibitoru [Blobe et al., 2000; Grainger et al., 1995; Grainger, 2000; Lan et al., 2013]. Pastāv uzskats, ka ģenētiskais defekts TGFβ signāla pārvades ceļā var veicināt aterosklerozes attīstību [McCaffrey et al., 1997; McCaffrey et al., 1999; McCaffrey, 2000]. Ar TGFβ palīdzību var prognozēt arī dažādu patoloģiju attīstības gaitu, piemēram, augsts TGF-β1 līmenis asins serumā atrasts pacientiem ar invazīvu prostatas vēzi, kolorektālo vēzi, hronisku vīrushepatītu. Pastiprināta TGF-β1 ekskrecija ar urīnu ir novērota pacientiem ar hepatocelulāru karcinomu. Pastiprināta TGF-β1 produkcija attiecināta arī uz fibrozes un hipertensijas attīstību, bet samazināta – uz osteoporozes attīstību. Ņemot vērā minētos faktus, TGFβ līmeņa noteikšana serumā var tikt izmantota ne vien zinātniskos, bet arī diagnostiskos nolūkos dažādu patoloģiju klīniskās norises un prognozes izvērtēšanai [Blobe et al., 2000].

1.2.9. Ādas un matu pārmaiņas novecošanas gaitā

Par vienu no pētāmajiem bioloģiskiem substrātiem promocijas darbā tika izvēlēti mati, kuros noteikts slāpekļa monoksīda un dzelzs līmenis kā oksidatīvo stresu raksturojošais rādītājs, tādēļ dots ieskats par mata struktūru un tā sastāva saistību ar attīstības procesu un novecošanu.

Ar novecošanu saistītas pārmaiņas ādā parādās uz visas cilvēka ķermeņa virsmas [McCance, 2006]. Ādas novecošanas process notiek gan ģenētisku, gan vides faktoru ietekmē, piemēram, iedarbojoties saules ultravioletajam starojumam (t.s. fotonovecošana) [Hadshiew, 2000; Wulf et al., 2004]. Āda kļūst strukturāli plānāka, sausāka, parādās krunkas un pigmentācijas izmaiņas.

Mati ir ādas derivāti. Tāpat kā āda kopumā, to sastāvs atspoguļo organismā notiekošus procesus, gan izvadot no organisma toksiskas vielas, gan mainot savas īpašības, pielāgojoties ārējās vides iedarbībai [Appenzeller, Tsatsakis, 2011; Pragst, Balikova, 2006]. Pieaugušam cilvēkam mati aug aptuveni ar 1 cm ātrumu mēnesī, to dzīves ilgums ir no dažiem mēnešiem līdz vairākiem gadiem, bet matu garums var būt no dažiem milimetriem līdz 1,5 m [Dālmāne, 2010; Афанасьев, Юрина, 1989; Шапошников, Туманов, 1976]. Mati savā struktūrā spēj uzkrāt informāciju par vielmaiņas un eksogēniem procesiem par samērā ilgu laika posmu.

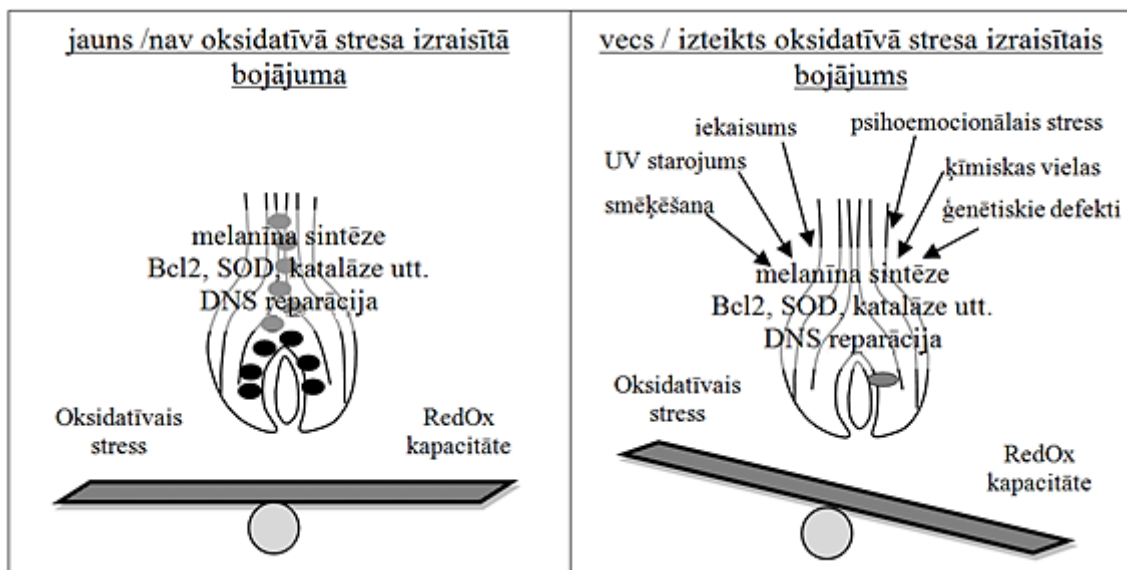
Galvas garajiem matiem izšķir stiebru, kas paceļas virs ādas, un sakni, kas atrodas ādas retikulārā slāņa iekšienē un sasniedz zemādas slāni. Garie mati sastāv no serdes un garozas. Mata garozu nosedz kutikula, ko sīpoliņa tuvumā veido perpendikulāri matam novietotas cilindriskas šūnas, bet attālinoties no sīpoliņa, tās novietojas slīpi, pārragojas un pārvēršas par raga zvīņām, kas pārklāj matu līdzīgi dakstiņiem [Афанасьев, Юрина, 1989]. Zvīņas satur cieta keratīnu, bet tajās nav pigmenta [Dālmāne, 2010].

Mata pamatmasu veido mata garoza, kurā pārragošanas procesi norit intensīvi, bez starpstadijām. Mata garoza sastāv no plakanām raga zvīņām, tikai mata sīpoliņa kakliņa apvidū var būt sastopamas daļēji pārragotas šūnas ar iegareniem kodoliem. Garozas raga zvīņas satur cieta keratīnu, kodolu paliekas plānu plāksnīšu veidā, pigmenta granulas un gāzes pūslīšus. Jo labāk ir attīstīta mata garoza, jo tas ir elastīgāks un izturīgāks [Афанасьев, Юрина, 1989].

Garā matu serde sastāv no poligonālām šūnām, novietotām viena virs otras līdzīgi monētu stabiņiem. Šīs šūnas satur acidofilus spīdīgus trihohialīna graudiņus, sīkus gāzes pūslīšus un nelielu daudzumu pigmenta granulu. Pigmentu ražo mata sīpoliņa melanocīti, kas novietojas apkārt mata kārpiņai [Афанасьев, Юрина, 1989].

Serdes šūnu pārragošana notiek lēni. Tādēļ līdz tauku dziedzeru izvadkanāla līmenim serde sastāv no daļēji pārragotām šūnām ar piknotiskiem kodoliem vai to paliekām, bet pilnīgi pārragotas serdes šūnas novietojas virs šā līmeņa. Novecojošā mata serdes pārragošanas procesi pastiprinās, šūnās samazinās pigmenta daudzums un palielinās gaisa pūslīšu daudzums, kas izpaužas ar matu nosirmošanu [Афанасьев, Юрина, 1989]. Melanīna sintēzes procesā veidojas H₂O₂ un citi brīvie radikāļi, kas pastiprināti pakļauj melanocītus oksidatīvam stresam [Arck et al., 2006]. Oksidatīvajam stresam ir arī zināma nozīme melanocītu disfunkcijas gadījumā, kas rezultējas ar augšanas faktoru, antioksidatīvo fermentu un kofaktoru funkciju, DNS bojājumu

reparācijas procesu un antiapoptozes mehānismu darbības pasliktināšanos. Pakļaujot melanocītus pastāvīgam bojājumam, tas var novest pie melanocītu cilmes šūnu rezervju izsīkuma mata sīpoliņa apvidū. Psihoemocionālais un iekaisuma inducētais oksidatīvais stress var pievienoties endogēnajam oksidatīvajam stresam un tādējādi pārsniegt mata folikula melanocītu antioksidatīvu kapacitāti, paātrinot mata sīpoliņa melanocītu terminālu bojājumu [Arck *et al.*, 2006]. Pastāv tā saucamā matu nosirmošanas brīvo radikāļu teorija. Tās autori izvirza pieņēmumu, ka matu folikulu melanocīti ir ļoti uzņēmīgi pret endogēno oksidatīvo stresu, bet eksogēnais stress (piemēram, psihoemocionālais vai iekaisuma inducētais stress) var pastiprināt oksidatīvā stresa izraisītu slodzi mata sīpoliņa melanocītos. Autori piedāvā priekšlaicīgu un selektīvu mata sīpoliņa melanocītu oksidatīvā stresa izraisītu bojāeju izmantot par vispārējā oksidatīvā stresa līmeņa indikatoru [Arck *et al.*, 2006].



1.3. att. Matu nosirmošanas mehānisms oksidatīvā stresa ietekmē

(adaptēts no Arck *et al.*, 2006)

1.3. attēlā shematiski parādīts iespējamais matu nosirmošanas mehānisms, kura kreisajā pusē attēlots jauna cilvēka mata sīpoliņš ar netraucētu melanīna sintēzi melanocītos un līdzsvarotiem antioksidatīviem mehānismiem, labajā pusē – novecojoša cilvēka mata sīpoliņš ar bojā gājušiem melanocītiem dažādu ārējo un iekšējo faktoru izraisīta oksidatīvā stresa dēļ [Arck *et al.*, 2006].

Mata augšanas matrice ir mata sīpoliņš, ko veido epiteliālas šūnas, kas spēj dalīties. Mata sīpoliņš noteic paša mata un tā saknes epiteliālās maksts augšanu. Mata sīpoliņa barošanu nodrošina mata saistaudu kārpīņas asinsvadi. Matam augot, un mata

sīpoliņa šūnām pakāpeniski pārejot mata serdē, garozā, kutikulā un iekšējā saknes epiteliālajā makstī, šūnas aizvien attālinās no kārpiņas barojošiem asinsvadiem. Līdz ar to šūnās palielinās neatgriezeniskas pārmaiņas un pastiprinās pārragošanas procesi. Jo tālāk šūnas attālinās no barošanas avota, jo vairāk šūnu pārvēršas par raga zvīņām. Tādēļ mata uzbūve dažādā attālumā no mata sīpoliņa ir dažāda. Visintensīvāk pārragošanas process norit mata garozā un kutikulā. Pārragošanas procesā veidojas t.s. cietais keratīns, kas pēc savām fizikālām un ķīmiskām īpašībām atšķiras no ādas epidermas keratīna. Cietais keratīns ir izturīgāks, tas veido arī nagus. Cietais keratīns slikti šķīst ūdenī, skābēs un sārmos; tā sastāvā ir daudz sēru saturošas aminoskābes cisteīna. Cietā keratīna veidošanās procesā nav starpstadiju (t.i., keratohialīna un eleidīna granulu uzkrāšanās). Savukārt, iekšējā epiteliālajā makstī un mata serdē pārragošanas process norit tāpat kā ādas epidermā (t.i., vispirms šūnās veidojas keratohialīna (trihohialīna) granulas, kas pēc tam pārvēršas par keratīnu) [Афанасьев, Юрина, 1989]. Matu veidojoša pamatviela ir keratīns – olbaltumviela, kurā ir daudz sēra (aptuveni 4–5%) un aminoskābes (cistīns ap 14%, leicīns – 14%, glutamīnskābe 12%, tirozīns – 3%). Mati satur arī lipīdus (4–8%), holesterolu (0,1–0,2%), mikroelementus un fermentus [Шапошников, Туманов, 1976].

Matu augšanā izdala trīs fāzes: anagenu, katagenu un telogenu [Tobin, 2008]. Anagenā notiek mata augšana. Katagenā sākas matu nomaiņa ar kārpiņu atrofiju, mata sīpoliņa šūnas zaudē vairošanās spēju un pārragojas – izveidojas mata kolba. Mata augšana apstājas, mata kolba atdalās, virzās uz augšu ārējās epitēlija maksts ietvaros un katagena fāzes beigās izkrīt no mata folikula. Telogena jeb atpūtas fāzē mata folikuls atrodas 1–4 mēnešus. Tai beidzoties, sākas anagena jeb augšanas fāze – tukšajā folikulā sāk veidoties jauna kārpiņa un mata sīpoliņš, kas turpmāk veido jaunu matu [Афанасьев, Юрина, 1989; Dālmane, 2010; Tobin, 2008].

1.3. Jonizējošā radiācija un novecošana

1.3.1. Jonizējošās radiācijas iedarbības mehānismu salīdzinājums ar vispārējiem novecošanas mehānismiem

Kā jau minēts, pašreiz vēl nav vienotas novecošanas teorijas, kas varētu pilnībā izskaidrot novecošanas procesu. Vadošās novecošanas teorijas var apvienot divās lielās grupās: uzkrātas nolietotības teorijas (angl. *accumulated wear and tear*) un ieprogrammētās novecošanas teorijas [Comfort, 1956; Richardson, 2009]. Kaut gan ir

grūti atdalīt iemeslu un sekas, iespējamie novecošanas mehānismi ietver oksidatīvo stresu, somatiskas DNS mutācijas un telomēru saīsināšanos, kuriem pretdarbojas antioksidantu aizsardzība, DNS bojājumu labošanas mehānismi un telomerāze [Richardson, 2009]. Viena no vadošajām novecošanas teorijām – brīvo radikāļu novecošanas teorija [Harman, 1956] – ir cieši saistīta ar jonizējošās radiācijas efektiem organismā, jo jonizējošās radiācijas ietekmē ekstracelulārajā un intracelulārajā telpā notur esošā ūdens veidojas brīvie radikāļi. Jonizējošās radiācijas efekti ir līdzīgi šūnu nolietojuma procesam (angl. *wear and tear*) somatisko mutāciju uzkrāšanās dēļ, kas var novest pie dažādu slimību attīstības, kuras normāli ir saistītas ar novecošanu [Richardson, 2009]. Jāatzīmē, ka lielākā daļa pierādījumu par radiācijas atkarīgu novecošanu ir balstīta uz novērojumiem, kas veikti pēc atombumbu sprādzieniem un lielu devu radiācijas iedarbības, turpretī mazu devu ekspozīcija ir mazāk pētīta un pierādījumi nav tik viennozīmīgi. Novecošanas mehānismu un procesu salīdzinājums ar jonizējošās radiācijas efektiem ir parādīts 1.5. tabulā [Richardson, 2009].

Reaktīvie skābekļa (ROS) un slāpekļa (RNSp) atvasinājumi ir galvenie brīvo radikāļu izraisītā bojājuma avoti. Jonizējošā radiācija izraisa skābekļa un slāpekļa reaktīvo atvasinājumu veidošanos attiecīgo gāzu klātbūtnē. ROS ir neitrofilu un makrofāgu darbības blakusprodukti. Tie veidojas, šūnām piedaloties iekaisuma atbildē, kā arī mitohondriju elpošanas procesā [Beckman, Ames, 1997; Richardson, 2009]. ROS un RNSp uzbrūk makromolekulām, tādējādi radot oksidatīvo stresu – procesu, kas ir iesaistīts daudzu slimību etioloģijā, turklāt pat zemā līmenī atsevišķos orgānos (piemēram, galvassmadzenēs), un iespējams, tas veicina novecošanu [Floyd, 1999]. Novērots, ka paaugstinātais endogēno ROS līmenis šūnās un pastiprinātais oksidatīvais DNS bojājums (piemēram, 8-hidroksideoksiguanozīns – 8-oxo-dG) pavada novecošanas procesu [Lu et al., 1999]. Normālos apstākļos 8-oxo-dG, tāpat kā oksidatīvi bojājumi mitohondriālajā DNS, ir atrodamā 16 reižu augstākā līmenī, nekā kodola DNS, tādējādi tas apstiprina domu, ka mitohondriji novecošanas procesos ir šūnas vājais posms [Richardson, 2009; Richter et al., 1988].

Palielināts oksidatīvais stress vecākā organismā modificē lipīdus, proteīnus un kodola DNS. Pētījumos konstatēta pozitīva asociācija starp vecumu un lipīdu peroksidāciju, t.sk. arī membrānās [Karbownik-Lewinska et al., 2008]. Tāpat tika novērots arī progresējošs oksidatīvais proteīnu bojājums, pieaugot vecumam [Stadtman, 2006]. Oksidatīva stresa, somatisko DNS mutāciju un ģenētiskās nestabilitātes veidošanās procesi ir iesaistīti aterosklerozes patoģenēzē, tādējādi apstiprinot

pieņēmumu, ka jonizējošā radiācija potenciāli var sekmēt aterosklerozes attīstību [Andreassi, 2003; Richardson, 2009].

1.5. tabula

Galveno novecošanas mehānismu un procesu salīdzinājums ar jonizējošās radiācijas iedarbību uz veselību
[Richardson, 2009]

Novcešanas procesi	Novcešanas iemesli	Fizioloģiskais raksturojums	Novcešanas efekti uz veselību	Jonizējošās radiācijas efekti uz veselību
<i>Uzkrātā nolietojšanās (angl. accumulated wear and tear)</i>				
Brīvo radikāļu izraisīts bojājums un oksidatīvais stress	Endogēnie un eksogēnie brīvie radikāļi [Harman, 1956; Harman, 1972]	Proteīnu, lipīdu un DNS bojājums [Beckman, Ames, 1997; Martin, Grotewiel, 2006; Mecocci et al., 1999; Mutlu-Turkoglu et al., 2003; Stadtman, 2006]	Vēzis, katarakta, ateroskleroze un Alcheimera plankumi	Jā: Var izraisīt DNS dubultspirāļu bojājumus, apoptozi un iekaisumu [Hayashi et al., 2005; National Research Council, 2006; Ward et al., 1985]
Mitohondriāls bojājums	Endogēna elektronu noplūde [Harman, 1972]	Mitohondriālās DNS pastiprināta 8-okso-dG bojājumu veidošanās un reparācijas pamazināšanās [Druzhyina et al., 2008]	Vēzis un neurodeģenerācija [Floyd, 1999]	Jā: Gamma staru izraisīts oksidatīvs bojājums mitohondriālajā DNS ir 8 reizes smagāks nekā kodola DNS [Richter et al., 1988]
Dzīvības procesu ātrums	Jo lielāks vielmaiņas procesu ātrums, jo īsāks dzīves ilgums [Pearl, 1928; Lints, 1989]	Oksidatīvais bojājums pastiprinās līdz ar vielmaiņas ātrumu [Adelman et al., 1988]	Kaloriju uzņemšanas ierobežošana pazemina ķermeņa temperatūru un pagarina dzīves ilgumu [Heilbronn et al., 2006]	Nē: Literatūrā nav atrodami dati par radiācijas spējām izmainīt vielmaiņas ātrumu
Telomēru saīsināšanās	Oksidatīvais stress [von Zglinicki, 2002]	Īsas telomēras noved pie replikatīvas novecošanas [Harley, 1997; Takubo et al., 2002]	Sirds un asinsvadu slimības [Epel et al., 2008; Fuster, Andres, 2006]. Segmentāla novecošana dažādu progeriju gadījumā [Hofer et al., 2005].	Neskaidrs: Telomēru garums nemainās [Sgura et al., 2006]. Īsas telomēras palielina jutību pret radiāciju [Goytisolo et al., 2000; M'kacher et al., 2007].

1.5. tabulas turpinājums

Novecošanas procesi	Novecošanas iemesli	Fizioloģiskais raksturojums	Novecošanas efekti uz veselību	Jonizējošās radiācijas efekti uz veselību
<i>Ieprogrammētā novecošana un citi procesi</i>				
Telomēru saīsināšanās	„Mitotiskais pulkstenis” [Hayflick, Moorhead, 1961].	Kā iepriekš	Kā iepriekš	Kā iepriekš
Senilas endokrīnas un autoimūnas reakcijas	Hipotalāma receptoru nejutīgums un pastiprināta autoimunitāte [Dilman, Dean, 1992]	Hiperinsulinēmija, samazināta dabiska un adaptīva imūnā atbilde (angl. <i>immunosenescence</i>) un palielināts autoimūno antivielu daudzums [Dace, Apte, 2008]	Diabēts, autoimūns hipotireoidisms, reimatoīdais artrīts	Nē: Atombumbu sprādzienā izdzīvojušo vidū nenovēro sakarības starp autoimūno hipotireoidismu un reimatoīdo artrītu un radiācijas devu [Preston et al., 2003; Imaizumi et al., 2006]. 2. tipa diabēta pārsniegums tikai pie lielām devām [Hayashi et al., 2003]
Imūnās atbildes pavājināšanās	Hormonu līmenis	Samazināts naivo T šūnu un limfocītu skaits [Kusunoki, Hayashi, 2008]	Vīrusu un bakteriālas infekcijas, piem., pneimonija.	Neskaidrs: Imunoloģiskās novājināšanās pierādījumi atombumbu sprādzienā izdzīvojušajiem [Hayashi et al., 2005; Hayashi et al., 2008; Kusunoki, Hayashi, 2008], taču nav infekciju slimību pārsnieguma [Little, 2009].
„Metabola” novecošana	Metabolais sindroms un TOR signāla pārvades ceļa aktivācija [Blagosklonny, 2008]	Palielināta insulīna rezistence, asins glikoze un leptīns	Diabēts, sirds un asinsvadu slimības, insults, hipertensija un demence	Neskaidrs: Atombumbas sprādzienā izdzīvojušajiem novēro paaugstinātu asinsspiedienu un holesterīnu, aterosklerozi, bet nav diabēta un demences pārsnieguma [Preston et al., 2003; Sasaki et al., 2002; Wong et al., 1999].

Jonizējošā radiācija var veicināt novecošanai raksturīgas pārmaiņas audos – pastiprinātus iekaisuma un fibrozes veidošanās procesus, kuri ir iesaistīti dažu slimību (piemēram, ateroskleroze, artrīts) attīstībā [Richardson, 2009]. Onkoloģijā staru

terapijas pētījumos tika novērota apoptozes, iekaisuma un fibrozes attīstības pastiprināšanās, kā arī lēnāka bojāto audu dzīšana pēc apstarošanas [Rudolph et al., 1988]. Imunoloģiskie novecošanas efekti un jonizējošās radiācijas efekti ir samērā līdzīgi. Atombumbas sprādzienos izdzīvojušo novērojumos atklāts, ka 1 Gy liels apstarojums atbilst cilvēka paātrinātas novecošanas deviņiem gadiem [Hayashi et al., 2008]. Vidējās un augstas jonizējošās radiācijas devas izraisa šūnu nāvi, pro-inflamatoro citokīnu produkciju, fibrozi un aterosklerozi. Turpretī staru terapija ar mazām devām joprojām tiek izmantota, lai ārstētu labdabīgas slimības [Hildebrandt et al., 1998].

Pēdējā laika pētījumos precizēti radiobioloģiskie mehānismi, kuri tiek aktivizēti ar mazām akūtām rentgenstarojuma devām (vai ar mazu devu hronisku radiācijas iedarbību). Noskaidrots, ka šāda mazu devu ekspozīcija, pretēji lielām devām, iedarbina atšķirīgus stresa inducētus signāla pārvades ceļus un aktivizē adaptīvas reakcijas, kas pastiprina antioksidantu aizsardzību un labošanas procesus [Azzam, Little, 2004; Trosko et al., 2005]. Staru terapijas pētījumos novērota gan veselo, gan ļaundabīgi transformēto šūnu priekšlaicīga novecošana pēc apstarošanas ar subcitotoksiskajām jonizējošās radiācijas devām. Šo procesu nosauca par stresa inducētu priekšlaicīgu novecošanu (SIPN) [Suzuki, Boothman, 2008]. Jonizējošā radiācija iedarbina stresa inducētu priekšlaicīgu novecošanu apoptozes vietā, kaut arī parasti apoptoze ir galvenais ieprogrammētās šūnu nāves mehānisms normālās šūnās. Ja šūnas ciklu neatgriezeniski bloķē iedarbināts SIPN mehānisms, šūnas vairs nespēj dalīties, neskatoties uz jebkuriem augšanas faktoru stimuliem. Šūnas, kuras pakļautas SIPN, izrāda novecošanai līdzīgu augšanas apturēšanu ar novecošanai specifisku šūnu morfoloģiju un gēnu ekspresiju [Gadbois et al., 1997]. Ar SIPN novecojošās šūnas paliek metaboliski aktīvas un izdala dažādas vielas. SIPN efekts ir atkarīgs no devas lieluma – augstas devas efektīvāk izraisa SIPN [Suzuki et al., 2001]. Šūnām ar stresa inducētu priekšlaicīgu novecošanu ir daudz kopīgā ar novecojošām šūnām, kuras replikatīvi novecojušas [Suzuki, Boothman, 2008]. Replikatīvas novecošanas process ir ieprogrammēts, to iedarbina telomēru nestabilitāte – tad, kad telomēras garums sasniedz noteiktu limitu. Turpretī SIPN process nav ieprogrammēts un to neiedarbina disfunkcionālas telomēras, bet tā ir reakcija uz noteiktu stresu. Abos gadījumos tiek aktivizēts DNS bojājumu kontrolpunktu aparāts: SIPN gadījumā tas tiek aktivizēts ar neizlabotu DNS bojājumu ārpus telomērām, bet replikatīvas novecošanas gadījumā – ar specifiskiem telomēru galiem. Jonizējošās radiācijas iedarbība izraisa DNS dubultspirāļu bojājumus, kas

izraisa ATM-p53-p21 signāla pārneses ceļa aktivāciju un G1 augšanas „arestu” ar p21 starpniecību. Nedaudz vēlāk pēc radiācijas iedarbības ir novērojama arī p16 signāla pārvades ceļa aktivācija. Normālās šūnās šo ceļu aktivācija pastāv dažas stundas pēc radiācijas iedarbības, bet vēlāk izzūd, taču SIPN bloķētajās šūnās šis pārmaiņas ir vērojamas daudzkārt ilgāk (vismaz 10 dienu pēc apstarojuma). Šie novērojumi apstiprina faktu, ka šūnās, kurās notiek SIPN, persistē jonizējošās radiācijas inducēts DNS bojājums. Turpretī telomēru nestabilitāte nav saistīta ar SIPN indukciju. Pētījumos atklāts, ka SIPN inducētajās šūnās jonizējošās radiācijas inducēti fokusi lokalizējas citās DNS vietās, atšķirīgās no telomēru galiem [*Suzuki et al.*, 2006]. Pētījumos iegūtā telomēru DNS no šūnām, kurās notiek SIPN, nebija novērota telomēru saīsināšanās [*Suzuki et al.*, 2001]. Interesanti, ka jonizējošā radiācija nepaātrina telomēru eroziju. Dažas persistējošas neizlabotas DNS bojājuma vietas spēj inducēt novecošanai līdzīgu augšanas arestu neatkarīgi no telomēru garuma un process tiek vadīts pa ATM-p53 signāla pārvades ceļu. Tiek uzskatīts, ka SIPN ir šūnu nāves forma, kas neatgriezeniski eliminē dalošās šūnas. Tādējādi stresa inducētas priekšlaicīgas novecošanas bioloģiskā jēga ir organisma aizsardzība pret audzēju attīstību. Iespējams, SIPN ir dabisks organisma aizsargmehānisms pret šūnu ļaundabīgu transformāciju, iedarbojoties agresīviem apkārtējās vides faktoriem [*Oh et al.*, 2001; *Toussaint et al.*, 2002; *Suzuki, Boothman*, 2008].

1.3.2. Novecošana jonizējošās radiācijas ietekmē

Jonizējošās radiācijas efekti uz dzīves ilgumu un novecošanu tika aktīvi pētīti 20. gs. 40.–60. gados, taču vienprātība šajā jautājumā tā arī netika panākta [*Henshaw et al.*, 1947; *Mewissen et al.*, 1957; *Richardson*, 2009; *Upton et al.*, 1960]. Netika noskaidrots, vai jonizējošā radiācija spēj paātrināt novecošanas procesu. Tajā laikā starp radiāciju un novecošanu bija atzīta vāja saistība, jo saskaņā ar tā perioda zinātnes atklājumiem, radiācijas efekti, atšķirībā no novecošanas procesa, pārsvarā aprobežojās ar ģenētiskā materiāla bojājumu un šūnu dalīšanās traucējumiem, kādēļ radiācijas kaitīgo iedarbību galvenokārt saistīja ar ļaundabīgo audzēju attīstību [*Finch et al.*, 1975; *Sasaki et al.*, 1991; *Strehler*, 1959]. Turpretī pēdējo gadu desmitu novērojumi parādīja, ka jonizējošās radiācijas iedarbība asociējas ar daudz plašāku slimību spektru, nekā bija domāts agrāk. Liels progress tika panākts arī bioloģisko mehānismu izzināšanā, kuri

izskaidro kumulatīvu kaitīgo faktoru ietekmi uz veselību saistībā ar radiāciju un novecošanu [Richardson, 2009].

Viens no galvenajiem novecošanas efektiem ir eksponenciāli pieaugoša ļaundabīgo audzēju un neoncologisku slimību incidence un mirstība šo slimību dēļ, kā arī audu progresējoša deģenerācija un atrofija. Jonizējošā radiācija kā mutagēnais aģents spēj izraisīt ļaundabīgu audzēju un dažu neoncologisku slimību attīstību, kas bija pierādīts vairākos epidemioloģiskajos pētījumos [Richardson, 2009]. Vēzis, sirds un asinsvadu slimības, demence un 2.tipa cukura diabēts ir biežākās progresējošās ar novecošanu saistītas slimības, kas samazina dzīves ilgumu. Saīsinātais dzīves ilgums novērots vairākos pētījumos radiācijas ietekmē strādājošiem un atombumbu sprādzienos izdzīvojušiem [Anderson, 1973; Becker et al., 2008; Cologne, Preston, 2000]. Visprecīzākie apstaroto cilvēku pētījumi veikti Japānā atombumbu sprādzienos izdzīvojušo populācijās, kur cilvēki bija saņēmuši īslaicīgu lielas devas apstarojumu. Šo cilvēku paredzamais dzīves ilgums samazinājās vidēji par 1,3 gadiem uz 1 Gy, bet saīsināšanās bija daudz ātrāka, ja saņemtā deva pārsniedza 1 Gy [Cologne, Preston, 2000]. Turklāt vairāk nekā 70% zaudētās dzīves bija vēža dēļ. Publicēti arī ziņojumi par dzīves ilguma saīsināšanos ASV radiologu un rādija ciparnīcu krāsotāju populācijā, kas nebija saistīta ar ļaundabīgajiem audzējiem [Anderson, 1973]. Astronautiem kosmiskās radiācijas iedarbība tika atzīta par potenciālu dzīves ilguma saīsināšanās un pastiprinātas ģenētiskas nestabilitātes iemeslu [Jones et al., 2007]. Pētījumos ar dzīvniekiem arī bija novērota dzīves ilguma saīsināšanās dažādā mērā atkarībā no apstarojuma tipa, ilguma un devas lieluma [National Research Council, 2006]. Pētījumos ar pelēm lielu devu apstarojuma izraisīto dzīves saīsināšanos galvenokārt attiecina uz akūtiem radiācijas efektiem (t.sk. infekcijām) un hematoloģisko ļaundabīgo audzēju attīstību īsā laikā pēc apstarošanas. Radiācijas izraisītā dzīves ilguma saīsināšanās cilvēkiem un dažiem lielākiem dzīvniekiem, piemēram, suņiem, ir mazāk manāma, jo tiem ir nosliece attīstīt ļaundabīgus audzējus ar garu latentu periodu [Richardson, 2009]. Jāatzīst, ka, apstarojot peles ar lielām devām, dzīves ilguma saīsināšanās lielākā mērā bija novērojama pelēm, kuras bija apstarotas jaunākā vecumā, salīdzinājumā ar apstarotām vecākām pelēm [Johnson, 1964].

Dati par dzīves ilguma izmaiņām pēc mazu radiācijas devu iedarbības variē. Atsevišķos pētījumos bija novērota pat dzīves ilguma pagarināšanās pelēm pēc 70–140 mGy gadā liela apstarojuma [Caratero et al., 1998]. Tādēļ tika izvirzīts jautājums par radiācijas mazu devu hormētiskiem (jeb labvēlīgiem) efektiem un to mehānismiem

[Azzam, Little, 2004; Crawford, Davies, 1994]. Neraugoties uz daudziem pētījumiem gan ar dzīvniekiem, gan cilvēku populācijām, tieši attiecībā par nelielu devu apstarojuma ietekmi uz cilvēka dzīves ilgumu joprojām paliek daudz neskaidrību. No daudziem pētījumiem skaidrs ir viens, ka cilvēku apstarošana visbiežāk saīsina viņu paredzamo dzīves ilgumu, kaut gan ļaundabīgo audzēju un citu faktoru nozīme priekšlaicīgā novecošanās joprojām paliek neatrisināta [Richardson, 2009].

Atombumbu sprādzienos izdzīvojušo un radioterapijai pakļauto pacientu pētījumos pierādīts, ka jonizējošā radiācija spēj izraisīt ļaundabīgo audzēju veidošanos cilvēkiem [Little et al., 1999; Preston et al., 2003]. Bez ļaundabīgajiem audzējiem radioterapijas pacientu un radiācijas ietekmē nodarbināto pētījumos bija novērota asociācija starp jonizējošās radiācijas iedarbību un kardiovaskulāro slimību attīstību [Cardis et al., 1995; Preston et al., 2003; Richardson, 2009], taču šāda asociācija nebija atklāta cilvēkiem dzīvojošiem teritorijās ar augstu dabisku radioaktīvo fonu [Richardson, 2008]. Atombumbu sprādzienos izdzīvojušajiem novērots plašs sirds un asinsvadu slimību spektrs, kuru attīstība bija atzīta par saistītu ar radiācijas iedarbību [Preston et al., 2003].

Katarakta parasti tiek uzskatīta par klasisku devas atkarīgu jonizējošās radiācijas inducētu slimību, kuras smagums ir tieši saistīts ar saņemtā apstarojuma lielumu. Vienlaikus katarakta pieder arī pie vecuma atkarīgajām slimībām. Nesenie Japānas pētnieku veiktie novērojumi atklāja, ka atombumbu sprādzienos izdzīvojušo vidū radiācijas inducēta katarakta attīstās arī ļoti nelielu apstarojuma devu gadījumā un netika novērots devas sliksnis kataraktas attīstībai [Blakely et al., 2010; Neriishi et al., 2007; Neriishi et al., 2012]. Turklāt līdzīgi novērojumi bija izdarīti aviācijas personāla un astronautu vidū pēc kosmiskās radiācijas iedarbības – viņiem katarakta attīstījās jaunākā vecumā vai biežāk nekā citiem [Jones et al., 2007].

Par vecuma atkarīgām neiroloģiskām slimībām (t.sk. demenci) un jonizējošās radiācijas efektiem uz nervu sistēmu zinātniekiem nav vienota viedokļa – atombumbas sprādzienos izdzīvojušajiem nenovēro palielinātu demences attīstību [Preston et al., 2003; Yamada et al., 1999; Yamada et al., 2009], bet ir pierādījumi par demenci un kognitīvas funkcijas pasliktināšanos pēc galvas apstarojuma radioterapijas sakarā [Schiff, Wen, 2003].

Attiecībā par 2.tipa cukura diabēta attīstību jonizējošās radiācijas ietekmē joprojām pastāv domstarpības – pozitīva asociācija tika konstatēta tikai atombumbu sprādzienos izdzīvojušajiem pēc lielu radiācijas devu iedarbības, pretēji apstarotajiem ar

mazākām devām [*Hayashi et al.*, 2003]. Tāpat nebija novērots mirstības pieaugums ar citām (piemēram, infekciju slimības, Alcheimera slimība) ar vecumu saistītām slimībām, kā arī nebija novērota biežāka osteoporozes un infekciju slimību attīstība atombumbu sprādzienos izdzīvojušajiem [*Little*, 2009; *Shimizu et al.*, 1999], kaut gan imunoloģiskie pētījumi atklāja, ka radiācija paātrina procesus, kas saistīti ar imunoloģisku novecošanu [*Kusunoki, Hayashi*, 2008].

2. DARBA MATERIĀLI UN PĒTĪJUMU METODES

2.1. Darba norise un struktūra

Darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes aģentūrā Darba drošības un vides veselības institūts un VSIA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Aroda un radiācijas medicīnas centra ambulatorajā daļā laika posmā no 2008. līdz 2013. gadam.

Darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda līdzfinansētā projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē”, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009, un nacionālās pētniecības programmas „Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostiskas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai” atbalstu.

Pētījumam iegūta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrības Klīniskās izpētes ētikas komitejas atļauja (atzinums Nr. 260809 – 10L, sk. 2. un 3. pielikumu).

Darbs iekļāva trīs galvenās **grupas pētāmo cilvēku**:

1. Černobiļas AES avārijas seku likvidētāji no Latvijas;
2. cilvēki, kas pakļauti jonizējošā starojuma hroniskai iedarbībai darbā (radiologi diagnosti, radiologu asistenti, rentgenlaboranti, muižā un lidostā strādājošie ar rentgeniekārtām u.c.), vecāki par 40 gadiem ar darba stāžu vismaz 5 gadi kaitīgu faktoru ietekmē;
3. kontroles grupa – iepriekšējām divām grupām atbilstoša vecuma un dzimuma Latvijas iedzīvotāji, kuri darbā un citur savā mūžā netika ilgstoši pakļauti jonizējošās radiācijas iedarbībai, izņemot dabisko radiācijas fonu un nelielus medicīniskus rentgenizmeklējumus.

Pētījuma dalībnieki randomizēti tika atlasīti no cilvēkiem, kuri izgāja medicīnisku izmeklēšanu Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Aroda un radiācijas medicīnas centra ambulatorajā daļā un stacionārā. Sakarā ar cilvēku novecošanas sarežģīto dabu un daudzveidīgajām izpausmēm, kuras nevar raksturot ar vienu parametru, promocijas darba mērķa sasniegšanai tika izvēlētas vairākas **metodes**.

1. Epidemioloģisko rādītāju aprēķini:

- ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības analīze (gan atkarībā no pases vecuma miršanas brīdī, gan pēc galveniem nāves cēloņiem) salīdzinājumā ar vispārējo Latvijas iedzīvotāju populāciju;
- ČAES avārijas seku likvidētāju potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītāja noteikšana un novērtēšana;
- ČAES avārijas seku likvidētāju saslimstības analīze ar vairākām vecumatkarīgām slimībām, t.sk. ar ļaundabīgiem audzējiem, īpaši ievērojot saslimušo vecuma atšķirības.

2. Pētāmo personu **bioloģisko paraugu laboratoriskā analīze:**

- perifērisko asiņu leikocītu telomēru relatīvā garuma noteikšana ar reālā laika kvantitatīvu polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR);
- transformējošā augšanas faktora β (TGF β) līmeņa noteikšana asins serumā ar imūnfermentatīvo ELISA metodi;
- slāpekļa monoksīda (NO) radikāļa un dzelzs līmeņa noteikšana matos ar elektronu paramagnētiskās rezonanses metodi.

Pētījums sastāvēja no vairākiem **posmiem:**

- galveno pētījuma posmu darbības izvērtēšana, kas nepieciešami darba mērķa sasniegšanai, kā arī pētāmā materiāla un mērīšanas metožu pieejamības novērtēšana;
- pētījuma dalībnieku apzināšana, pētāmo grupu izveidošana un materiāla vākšana, iekļaujot aptauju, matu un asins paraugu paņemšanu, ar tai sekojošu asins un seruma iesaldēšanu;
- iegūtā bioloģiskā materiāla analīze, iekļaujot telomēru garuma noteikšanu perifērisko asiņu leikocitārās frakcijas šūnās un mononukleārajās šūnās, transformējošā augšanas faktora β noteikšanu asins serumā, slāpekļa monoksīda un dzelzs līmeņa noteikšanu matos;
- epidemioloģisko rādītāju aprēķiniem nepieciešamo datu iegūšana no Latvijā pieejamām datu bāzēm, datu apstrāde un apkopošana;
- visu rezultātu apkopošana un salīdzinoša statistiskā analīze.

Lai aprēķinātu epidemioloģiskos rādītājus, tika iegūti statistiskie dati no Latvijā esošajām datu bāzēm par ČAES avārijas seku likvidētāju veselības stāvokli un darbu Černobiļā, kā arī Latvijas populāciju kopumā. Pēc tam sekoja iegūto datu apkopošana

un detalizēta analīze, attiecinot epidemioloģisko rādītāju aprēķinus uz objektīvo laboratorisko mērījumu rezultātiem.

Darba realizācijai izmantoti dati no:

- Centrālās statistikas pārvaldes un Latvijas Iedzīvotāju reģistra par saslimstību un mirstību pa vecuma grupām Latvijā dzīvojošajiem;
- LR Slimību profilakses un kontroles centra Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra par saslimstību ar dažādu veidu ļaundabīgiem audzējiem pa vecuma grupām Latvijā.
- Valsts arodslimību un Černobiļas AES avārijas rezultātā radiācijas ietekmei pakļauto personu reģistra par saņemtām apstarojuma devām, atrašanās laiku Černobiļā, nodarbošanās veidu un saslimstību ar vecuma un radiācijas atkarīgām slimībām laikā no 1986. līdz 2011. gadam.

2.2. Telomēru garuma noteikšana

Telomēru garuma noteikšana veikta ar reālā laika kvantitatīvu polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), kas balstās uz spēju kvantitatīvi salīdzināt un novērtēt noteiktas DNS sekvences daudzumu DNS paraugā. Tika pielietota reālā laika PĶR metode, kuru 2002. gadā piedāvāja *Richard M. Cawthon* [Cawthon, 2002]. Telomēru garuma noteikšana veikta sadarbībā ar Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Apvienotās laboratorijas Molekulārās bioloģijas un ģenētikas nodaļu un Rīgas Stradiņa universitātes Onkoloģijas institūtu.

Lai noteiktu jebkura indivīda telomēru garumu ar molekulārās ģenētikas metodēm, ir jāiegūst šā cilvēka DNS saturošu šūnu paraugs – šajā gadījumā tās ir perifērisko asiņu šūnas. Asins paraugi tika paņemti no pētāmo grupu pārstāvjiem ar viņu obligātu rakstisku informētu piekrišanu. Asins tika paņemta no elkoņa bedres vēnas ar EDTA (etilēndiamīntetraetiķskābi) apstrādātajā vakutainerī. Pēc tam no asins paraugiem tika izdalīta DNS. Visiem pētījuma dalībniekiem (kopumā 845 cilvēku: 595 ČAES avārijas seku likvidētāji, 236 kontroles grupas pārstāvji un 14 radiācijas iedarbībai darbā pakļautiem cilvēkiem) tika noteikts telomēru garums perifērisko asiņu leukocitārās frakcijas šūnās, kuras ieguva, centrifugējot asinis un atsūcot šūnas ar automātisko pipeti no leukocītu slāņa. Lai novērtētu telomēru garumu atkarībā no asins šūnu tipa, papildus 36 ČAES avārijas seku likvidētājiem tika noteikts telomēru garums perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās, kas tika salīdzināts ar leukocitārās frakcijas šūnu telomēru garumu.

2.2.1. Mononukleāro šūnu izdalīšana no asinīm

Lai izdalītu mononukleārās šūnas no perifēriskajām asinīm, no vakutainera ar pipeti pārvietoja 2 ml asiņu stobriņā, kam bija pievienoti 2 ml barotnes (10% seruma un antibiotika). Stobriņu noslēdza ar aizbāzni, sajauca un atšķaidītajām asinīm uzslāņoja 4 ml sadalošā šķīduma (izmantoja *Histopaque-1077* šķīdumu ar blīvumu 1,077 g/ml; ražotājs *Sigma-Aldrich, Inc., ASV*). Pēc tam to 30 min centrifugēja ar ātrumu 1500 apgriezienu minūtē. Centrifugēšanas rezultātā stobriņā izveidojās 4 slāņi. No mononukleāro šūnu slāņa ar automātisko pipeti un apļveida kustībām paņēma šūnas un pārvietoja tīrā centrifūgas stobriņā ar iepriekš pievienotajiem 2 ml barotnes, sajauca un centrifugēja 5 min ar ātrumu 1000 apgriezienu minūtē. Pēc tam, nolejot supernatantu, sedimentā palikušās mononukleārās šūnas atšķaidīja ar barotni un turpmāk izmantoja DNS iegūšanai.

2.2.2. DNS parauga sagatavošana

DNS no asins šūnām izdalīja, izmantojot *FlexiGene DNA Kit (205)* (*Qiagen, Diseldorf, Vācija*), pēc ražotāja instrukcijām. Iegūtās DNS kvalitāti pārbaudīja ar 1% agarozes gela elektroforēzi. Gelu pagatavoja no 2 g agarozes un 200 ml 0,5x TBE (*Tris-Borate-EDTA*) bufera. Lai vizualizētu DNS ultravioletajā gaismā, agarozes gelam pievienoja 3 µl etīdija bromīda. Elektroforēzes tanku uzpildīja ar 0,5x TBE buferi un ievietoja gela formu buferī. Paraugus ievietoja sagatavotajā agarozes gelā un elektroforēzē pie 120V sadalīja 20 min. DNS parauga koncentrāciju noteica ar spektrometru *NanoDrop Spectrophotometer ND-1000* (pielikums 4). DNS paraugus uzglabāja 10mM Tris-Cl (*tris(hydroxymethyl)amino methane*), pH=8,5 buferī +4 °C temperatūrā.

Lai veiktu reālā laika PĶR reakciju, paraugus pirms tam atšķaidīja līdz 10 ng/µl lielai koncentrācijai.

2.2.3. References DNS sagatavošana

Vesela indivīda DNS paraugs izvēlēts no populācijas, kas pētāmajai grupai atbilda pēc dzimuma un vecuma, kam anamnēzē nebija onkoloģisku slimību, un kurš nebija papildus pakļauts jonizējošajai radiācijai (izņemot dabisku radiācijas fonu). No šā parauga izveidoja rindu trīskāršu atšķaidījumu ar šādām koncentrācijām: 50 ng/µl, 16,8

ng/μl, 5,25 ng/μl, 1,82 ng/μl. Katrā reālā laika PĶR reakcijā tika amplificēti arī references paraugi.

2.2.4. Reālā laika polimerāzes ķēdes reakcija

PĶR maisījumu sagatavoja atbilstoši 2.1. tabulā parādītajām norādēm. Tika izmantoti divi praimeru pāri (ražotājs *Integrated DNA Technologies (IDT), Inc., ASV*), kuru sekvences parādītas 2.2. tabulā.

2.1.tabula

Reālā laika PĶR maisījuma sastāvs telomēru garuma noteikšanai

Reaģents	Daudzums
10x Taq polimerāzes buferis (<i>Takara, Japāna</i>)	2,50 μl
10 mM dNTP maisījums (<i>Takara, Japāna</i>)	0,20 μl
Praimeris em1109 (10pM)	2,25 μl
Praimeris em1110 (10pM)	2,25 μl
Praimeris em1111 (10pM)	2,25 μl
Praimeris em1112 (10pM)	2,25 μl
SYBR Green (<i>Invitrogen, ASV</i>) (5nM)	2,00 μl
Taq polimerāzes (SPEED STAR, <i>Takara, Japāna</i>)	0,50 U
Destilēts ūdens	9,30 μl

2.2. tabula

Reālā laika polimerāzes ķēdes reakcijā izmantotās praimeru sekvences

telg em1109	5' ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT 3'
telc em1110	5' TGTTAGGTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTAACA 3'
albu em1111	5' CGGCGGCGGGCGGCGGGCTGGGCGGAAATGCTGCACAGA- ATCCTTG 3'
albd em1112	5' GCCCGGCCCGCCGCGCCCGTCCCGCCGAAAAGCATGGTC- GCCTGTT 3'

PQR mēģenēs ievietoja 2 µl atšķaidījuma parauga un 23 µl maisījuma. Katru paraugu lika triplikātā jeb trīs atkārtojumos. PQR mēģenes ievietoja reālā laika PQR amplifikatorā *Rotor-Gene 6000* (Corbett, ASV, pielikums 5) un amplificēja noteiktos, tālāk aprakstītajos apstākļos.

Reālā laika PQR amplifikācijas programma:

1. stadija – 95 °C 15 min;
2. stadija – 2 cikli 94 °C 15 s; 49 °C 15 s;
3. stadija – 32 cikli 94 °C 15 s; 62 °C 10 s; 74 °C 15 s ar signāla nolasīšanu; 84 °C 10 s; 88 °C 15 s ar signāla nolasīšanu.

Pie 74 °C iegūtais signāls ir Ct vērtība no telomēru amplifikācijas produkta, savukārt pie 88 °C iegūtais signāls ir Ct vērtība no vienkopijas gēna, jo šajā temperatūrā telomēru produkts ir pilnībā izkūsis un signālu nedod.

Amplifikācijas rezultātu normalizāciju un analīzi veica ar *Rotorgene 6000 series software 1.7.94* (Corbett, ASV) programmu. References līknes ieguva no references DNS atšķaidījuma rindas paraugiem gan no vienkopijas gēna, gan no telomēru amplifikācijas rezultātiem. Tika nolasīta vienkopijas gēna un telomēru Ct signāla vērtība, kura turpmāk tika izmantota T/S attiecības iegūšanai nosacītajās vienībās U, kas parāda telomēru signāla lielumu attiecībā pret vienkopijas gēna signāla lielumu un raksturo telomēru relatīvo garumu, t.i., jo lielāka ir T/S attiecības vērtība, jo lielāks ir telomēru garums.

2.2.5. Telomēru garuma noteikšanas rezultātu analīze

Mērījumos noteiktās T/S attiecības (telomēru relatīvais garums) tika novērtētas visām pētāmajām grupām atsevišķi un savstarpējā salīdzinājumā. ČAES avārijas seku likvidētāju T/S attiecības salīdzinātas ar kontroles grupas un darbā radiācijas iedarbībai pakļauto cilvēku rādītājiem, ņemot vērā viņu vecumu. Lai novērtētu dažādas intensitātes apstarojuma efektu uz telomēru garumu, ČAES avārijas seku likvidētāji tika sadalīti vairākās apakšgrupās:

- 1) atkarībā no piedalīšanās laika Černobiļas avārijas likvidācijas darbos (pirmajā grupā tie, kuri piedalījās 1986. gadā, bet otrajā – tie, kuri strādāja no 1987. līdz 1991. gadam);

2) atkarībā no veicamajiem darbiem Černobiļā (zemes / dezaktivācijas darbu grupa – cilvēki, kuri veica dezaktivācijas un zemes darbus, un pārējie – tie, kuri veica citus darbus (piemēram, šoferi, celtnieki, virtuves darbinieki);

3) kombinējot iepriekš minētos faktoros, ČAES avārijas seku likvidētāji, kuri piedalījās 1986. gadā un veica dezaktivācijas un zemes darbus, uzskatīti kā augsta riska grupa, bet pārējie – kā zema riska grupa.

ČAES avārijas seku likvidētājiem papildu tika analizēts telomēru garums atkarībā no viņu veselības stāvokļa. Telomēru garumu salīdzināja cilvēkiem ar un bez noteiktās patoloģijas. Novērtētās nozoloģiskās formas bija šādas: katarakta, ļaundabīgie audzēji, neinsulinējamais cukura diabēts, labdabīgas vairogdziedzera slimības, labdabīga prostatas hiperplāzija, osteoporoze, ateroskleroze, koronārā sirds slimība, slodzes stenokardija, miokarda infarkts un cerebrālais infarkts obliterējošas aterosklerozes dēļ. Informācija par slimību esamību tika iegūta no Černobiļas AES avārijas rezultātā radiācijas ietekmei pakļauto personu reģistra.

Visu pētāmo grupu un apakšgrupu personu telomēru garuma rādītāji salīdzināti savā starpā, novērtējot atšķirības starp radiācijai eksponētām grupām un kontroles grupu.

Datu statistiskai analīzei izmantotas adekvātas metodes, ieskaitot neatkarīgu izlašu t-testu, lineāro regresiju, korelāciju analīzi, neparametriskas metodes (Hī kvadrāta un *Mann-Whitney* testu) u.c. Atšķirības uzskatītas par statistiski ticamām pie $p < 0,05$. Aprēķiniem izmantoja datorprogrammas *Microsoft Excel Professional Plus 2010* un *IBM SPSS Statistics 20*. versiju.

2.3. Transformējošā augšanas faktora β (TGF β) noteikšana asins serumā

Transformējošais augšanas faktors β (TGF β) pētāmo indivīdu asins seruma paraugos noteikts ar imūnfermentatīvo ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) metodi, izmantojot standarta testsistēmu *Human TGF- β 1 ELISA Set* (ražotājs *BD Biosciences Pharmingen*, ASV). TGF β noteikšana veikta Rīgas Stradiņa universitātes Starpkatedrālajā imūnģenētikas un klīniskās imunoloģijas laboratorijā.

Imūnfermentatīvās ELISA metodes princips pamatojas uz anti-anti-antigēns-antiviela kompleksa veidošanos, kur specifiskā pret pētāmo antigēnu vērstā anti-antiviela tiek saistīta ar fermentu, rodas iekrāsojums, kura intensitāte ir proporcionāla antigēna daudzumam.

TGFβ noteikšana asins serumā veikta pēc ražotāja instrukcijām. Parauga aktivāciju veica, atšķaidot serumu ar PBS (*phosphate buffered saline*) pH=7,0 šķīdumu proporcijā 1:5, tam pievienojot 1 N HCl šķīdumu 1:25 atšķaidījumā ar sekojošu inkubāciju 60 min 4 ° C temperatūrā. Pēc tam to neitralizēja ar 1 N NaOH šķīdumu atšķaidījumā 1:25 un nekavējoties testēja.

Iepriekš sagatavoja mikroplates, pievienojot katram nodalījumam 100 µl cilvēka anti-TGF-β1 monoklonālo antivielu, kas atšķaidītas ar nātrija karbonāta šķīdumu (0,1 M pie pH=9,5 1:250 atšķaidījumā). Pēc tam plati pārklāja un inkubēja vienas nakts garumā 4 ° C temperatūrā. Tālāk no katra nodalījuma saturu aspirēja un trīs reizes atmazgāja ar vismaz 300 µl mazgāšanas bufera uz vienu nodalījumu. Pēc pēdējās mazgāšanas plati apgrieza un novietoja uz filtpapīra atlikušā šķidruma nosūkšanai. Tālāk mikroplates katram nodalījumam pievienoja ≥200 µl/nodal. šķīdinātāja (PBS ar 10% FBS (*fetal bovine serum*) pie pH=7,0) un vienu stundu inkubēja istabas temperatūrā. Pēc tam saturu aspirēja un mazgāja kā iepriekš. Tālāk sagatavoja standarta atšķaidījumus pēc ražotāja instrukcijām un katram mikroplates nodalījumam pievienoja pa 100 µl standarta, pētāmo paraugu un kontroles šķīdumu, nosedza plati un inkubēja divas stundas istabas temperatūrā. Tad atkal aspirēja saturu un mazgāja kā iepriekš. Vēlāk pievienoja katram nodalījumam 100 µl darba indikatora (indikatorantivielu (*biotinylated anti-human TGF-β1 monoclonal antibody*) + SA_v-HRP (*streptavidin-horseradish peroxidase conjugate*)), nosedza plati un inkubēja vienu stundu istabas temperatūrā. Pēc tam aspirēja saturu un mazgāja kā iepriekš – kopumā 7 reizes. Tālāk pievienoja katram nodalījumam pa 100 µl substrāta šķīduma (TMB (*tetramethylbenzidine*) un ūdeņraža pārskābi attiecībā 1:1), plati inkubēja tumsā bez pārklāšanas 30 min istabas temperatūrā. Tālāk katram nodalījumam pievienoja 50 µl apturēšanas šķīduma (2 N H₂SO₄) un nolasīja absorbciju pie 450 nm 30 min laikā pēc reakcijas apturēšanas. TGFβ līmeņa noteikšanai pēc standarta šķīdumu mērījumiem izveidoja standarta līkni, pēc kuras aprēķināja pētāmo paraugu vērtību, izsakot TGFβ līmeni pg/ml mērvienībās.

Kopumā tika novērtēti 247 paraugi (108 ČAES avārijas seku likvidētāju, 36 darbā radiācijai eksponēto personu un 103 kontroles grupas paraugi). Iegūtie rezultāti salīdzināti starp grupām, atsevišķi vērtētas kritiskās vērtības (virs 8000 pg/ml un paraugus ar ļoti zemu un praktiski nenosakāmu TGFβ līmeni), ņemot vērā pētāmo indivīdu vecumu. Bez tam TGFβ mērījumu rezultāti tika analizēti saistībā ar telomēru relatīvā garuma noteikšanas rezultātiem. Vienlaikus gan TGFβ līmenis, gan leukocītu relatīvais telomēru garums tika noteikts 90 ČAES avārijas seku likvidētājiem, 14

cilvēkiem, kas darbā pakļauti radiācijas iedarbībai, un 39 kontroles grupas pārstāvjiem. Rezultātu statistiskai apstrādei izmantoja atbilstošas statistiskas metodes (neatkarīgu izlašu t-testu, lineāro regresiju, korelāciju analīzi, Hī kvadrāta testu, *Mann-Whitney* testu u.c.) ar datorprogrammu *Microsoft Excel Professional Plus 2010* un *IBM SPSS Statistics 20*. versiju.

2.4. Slāpekļa monoksīda un dzelzs līmeņa noteikšana matos

Darbs izstrādāts sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūtu laikā no 2008. līdz 2012. gadam. Slāpekļa monoksīda un dzelzs līmenis matos tika noteikts ar elektronu paramagnētiskās rezonanses spektroskopijas metodi.

Pētījumā izmantoti 175 cilvēku matu paraugi: 29 cilvēkiem (t.sk. 21 sievietei), kas strādājuši jonizējošās radiācijas ietekmē vismaz 5 gadus, un kuru vidējais vecums bija $53,93 \pm 9,07$ gadi (pirmā grupa, „radiologu grupa”); 58 cilvēkiem (t.sk. 55 vīriešiem) Černobiļas AES avārijas seku likvidētājiem, kuru vidējais vecums bija $54,05 \pm 6,43$ (otrā pētāmā grupa), un 87 cilvēkiem – kontroles grupa, kurā ietilpa 23 vīrieši un 64 sievietes ar vidējo vecumu $53,36 \pm 9,35$ gadi, un kas nebija pakļauti hroniskai jonizējošā starojuma iedarbībai.

Matu parauga ņemšana veikta ar obligātu pētāmā piekrišanu, nogriežot pakauša daļā pēc iespējas tuvāk ādai 2 cm garu un 0,5 cm biezu matu šķipsnu. Lai novērtētu NO radikāļu līmeni, matu paraugu ievietoja insulīna šļircē un tam pievienoja dietilditiokarbamāta (DETK) šķīdumu (40 mg DETK uz 0,4 ml fizioloģiskā šķīduma) NO-radikāļu saistīšanai. Pēc vienas stundas inkubācijas perioda istabas temperatūrā to sasaldēja šķidrā slāpekļī (-196°C). Pēc sasaldēšanas cilindrus ar bioloģisko substrātu izņēma no šļirces un ievietoja Djuāra kvarca traukā ar šķidru slāpekli. Pēc tam paraugu analizēja ar elektronu paramagnētiskās rezonanses spektroskopijas metodi (EPR spektrometrs SE/X 2547, Radiopan, Polija; sk. 6. pielikumu). NO-radikāļu daudzumu noteica pēc slāpekļa tripleta augsto lauku komponentes ($g=2,035$) augstuma, to salīdzinot ar FeS kompleksa ($g=1,94$) signāla augstumu. Mērījumu rezultāti izteikti nosacītās mērvienībās U (ng/g matu). Tipiskas matu paraugu mērījumu līknes parādītas 7. pielikumā. Virknē gadījumu parādījās ne vien NO-Fe-DETK kompleksam raksturīgajie signāli EPR spektrā, bet arī papildu signāli, kas traucēja NO līmeņa noteikšanu. Tādēļ vienlaikus izdarīti arī katra parauga papildu mērījumi, nepievienojot

tiem DETK. Tādējādi iegūti neapstrādātu matu signāli, kurus atņemot varēja iegūt precizētus datus par NO daudzumu paraugā (turpmāk tekstā apzīmēts ar NO’).

Vienlaikus ar slāpekļa monoksīdu tika noteikts arī brīvo dzelzs radikāļu līmenis matos, kura EPR signālus raksturo g-faktora lielumi $g\parallel = 2,3$ un $g\perp = 4,2$. Mērījumu rezultātus izteica nosacītajās mērvienībās U (ng/g matu).

Bez tam veikta arī pētījuma dalībnieku aptauja, kurā bija iekļauti jautājumi par kaitīgiem ieradumiem (smēķēšana, alkohola lietošana), uztura īpatnībām (arī svaigu augļu un dārzeņu lietošana, regulāra vitamīnu, mikroelementu un uztura bagātinātāju lietošana), kā arī dzīves vietu (pilsētas centrā vai zaļajā zonā), matu krāsošanu, mazgāšanu u.c.

Iegūto rezultātu statistiskā apstrāde un grupu salīdzinoša analīze tika veikta ar datorprogrammu *IBM SPSS Statistics 20*. un *Microsoft Excel 14*. versijas palīdzību un atkarībā no datu sadalījuma veida, izmantojot, neatkarīgu izlašu t-testu, lineāro regresiju, Hī kvadrāta metodi. Atšķirības uzskatītas par statistiski ticamām pie $p < 0,05$.

2.5. ČAES avārijas seku likvidētāju onkoloģiskās saslimstības analīze

Retrospektīvajā kohortu pētījumā tika analizēti dati no Latvijas valsts Černobiļas AES avārijas rezultātā radiācijas ietekmei pakļauto personu reģistra par laika posmu no 1986. līdz 2010. gadam. Darbā bija analizēta informācija par 5950 ČAES avārijas seku likvidētājiem, no kuriem 347 šajā laikposmā tika diagnosticēti ļaundabīgie audzēji. To analīze iekļāva ziņas par audzēja lokalizāciju, diagnozes atklāšanas gadu, dokumentētām saņemtām radiācijas devām, piedalīšanās laiku avārijas likvidācijas darbos un vecumu radiācijas ekspozīcijas brīdī. ČAES avārijas seku likvidētāji pēc piedalīšanās laika avārijas likvidācijas darbos tika sadalīti divās apakšgrupās: pirmajā – 1986. gada dalībnieki, otrajā – 1987.–1991. gada dalībnieki. Onkoloģiskās saslimstības analīze veikta pa gadiem, novērtējot dažādu lokalizāciju audzēju biežuma pārmaiņas un saslimstības atšķirības dažādās vecuma grupās un salīdzinātas ar apakšgrupām. Statistiskai analīzei izmantoja datu sadalījumam atbilstošas metodes, t.sk. neatkarīgu izlašu t-testu, korelācijas analīzi un Hī kvadrāta testu. Atšķirības uzskatīja par statistiski ticamām pie $p < 0,05$. Lai salīdzinātu onkoloģisko saslimstību starp apakšgrupām, tika aprēķinātas izredžu attiecības (OR) un 95% ticamības intervāli (95% TI), kā arī incidence atbilstošajā gadā uz 1000 cilvēkiem pēc 7. formulas:

$$\frac{\text{jaunatklāto ļaundabīgo audzēju skaits ČAES avārijas likvidētājiem gadā}}{\text{kopējais izmeklēto ČAES avārijas seku likvidētāju skaits}} \times 1000 \quad (7)$$

Pētījumā sīkāk analizēta ČAES avārijas seku likvidētāju summārā saslimstība ar onkoloģiskām slimībām, kā arī saslimstība ar priekšdziedzera, nieru, urīnpūšļa, kuņģa, mutes dobuma, resnās zarnas, plaušu, balsenes un vairogdziedzera ļaundabīgajiem audzējiem laika posmā no 1998. līdz 2010. gadam. Šajā laika posmā izmeklēto ČAES avārijas seku likvidētāju populācija salīdzināta ar liekai radiācijai neeksponēto Latvijas vīriešu vispārējo populāciju un tās saslimstības rādītājiem ar onkoloģiskajām slimībām atbilstošajās vecuma grupās (dati iegūti no LR Slimību profilakses un kontroles centra Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra (agrāk Latvijas Valsts vēža slimnieku reģistrs) un Centrālā statistikas biroja). Lai iegūtu datus par liekai radiācijai neeksponēto Latvijas vīriešu vispārējo populāciju, no kopējās Latvijas vīriešu populācijas datiem matemātiski atskaitīti ČAES avārijas seku likvidētāju dati. Salīdzinošai analīzei izmantoja netiešās standartizācijas metodi, aprēķinot standartizētās saslimstības rādītāju (SIR) un 95% ticamības intervālu (95% TI) katrā audzēja lokalizācijas un vecuma grupā. Aprēķinus veica, izmantojot datorprogrammu *Microsoft Excel Professional Plus 2010* un *IBM SPSS Statistics 20*. versiju.

2.6. ČAES avārijas seku likvidētāju neonkoloģiskās saslimstības analīze

ČAES avārijas seku likvidētāju neonkoloģiskās saslimstības analīzei tika izmantoti Černobiļas AES avārijas rezultātā radiācijas ietekmei pakļauto personu reģistra dati par avārijas likvidētājiem esošām slimībām, novērtējot pētāmo populāciju šķērsgrīzumā uz 2011. gada 1. janvāri. Analīzei izmantoja datus par dzīvajiem ČAES avārijas seku likvidētājiem uz 2011. gada 1. janvāri, kuri bija izmeklēti VSIA Paula Stradiņa KUS Aroda un radiācijas medicīnas centrā. Lai novērtētu jonizējošās radiācijas dažādas intensitātes iedarbības vēlīnos efektus uz veselību, ČAES avārijas seku likvidētāji sadalīti vairākās apakšgrupās:

1) pēc piedalīšanās laika Černobiļas avārijas likvidācijas darbos (pirmajā grupā tie, kuri piedalījās 1986. gadā, otrajā – tie, kuri strādāja no 1987. līdz 1991. gadam);

2) pēc veicamajiem darbiem Černobiļā (zemes / dezaktivācijas darbu grupā ietilpa cilvēki, kuri veica dezaktivācijas un zemes darbus, bet pārējie veica citus darbus (šoferi, celtnieki, virtuves darbinieki u.c.));

3) kombinējot iepriekš minētos faktoros, ČAES avārijas seku likvidētāji, kuri piedalījās 1986. gadā un veica dezaktivācijas un zemes darbus, tika izdalīti kā augsta riska grupa, bet pārējie – kā zema riska grupa.

Visi dalībnieki vēl papildu tika sadalīti vairākās vecuma grupās (≤ 49 , 50–59, 60–69 un ≥ 70 gadi). Bija aprēķināta biežāko patoloģiju prevalence gan ČAES avārijas seku likvidētājiem kopumā, gan katrā minētajā apakšgrupā pēc 8. formulas:

$$\frac{\text{dzīvo ČAES likv. skaits ar noteiktu slimību attiecīgajā grupā uz 01.01.2011.}}{\text{kopējais dzīvo ČAES likv. skaits attiecīgajā grupā uz 01.01.2011.}} \times 1000 \quad (8)$$

Lai salīdzinātu visizplatītāko patoloģiju biežumu starp grupām, tika aprēķinātas izredžu attiecības (OR) un 95% ticamības intervāli (95% TI). Aprēķini bija veikti, izmantojot datorprogrammas *Microsoft Excel Professional Plus 2010* un *IBM SPSS Statistics 20*. versiju.

2.7. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības analīze

ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības analīzei izmantoti Černobiļas AES avārijas rezultātā radiācijas ietekmei pakļauto personu reģistra dati par laika posmu no 1986. līdz 2010. gadam. Pirms analīzes uzsākšanas reģistra dati tika salīdzināti ar Latvijas Iedzīvotāju reģistra datiem, lai varētu identificēt un precizēt mirušās personas, miršanas datumu un nāves iemeslu. Tehnisku ierobežojumu dēļ reģistru salīdzināšana bija iespējama tikai par laika posmu no 1999. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 1. janvārim. Tādēļ detalizēta mirstības analīze tika veikta par laika posmu no 1999. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 1. janvārim, iekļaujot salīdzinājumu ar Latvijas vīriešu populācijas mirstības radītājiem attiecīgajos gados pa vecuma grupām un biežāko nāves cēloņu grupām (sirds un asinsvadu slimības, onkoloģiskās slimības, ārējās iedarbības sekas jeb negadījumi), un datu analīzi pēc ČAES avārijas seku likvidētāju piedalīšanās laika avārijas likvidācijas darbos, kā arī veiktā darba specifikas. Datu salīdzināšanai ar Latvijas vīriešu populācijas mirstības datiem tika izmantota netiešās standartizācijas

metode, aprēķināts standartizētais mirstības rādītājs (SMR) un 95% ticamības intervāls (95% TI) katrā nāves cēloņu apakšgrupā un vecuma grupās.

Lai noskaidrotu priekšlaicīgas mirstības efektu ČAES avārijas seku likvidētājiem, tika aprēķināti potenciāli zaudētie dzīves gadi (PZDG), t.i., gadi, kurus cilvēks būtu nodzīvojis līdz 65 gadu vecumam, ja nebūtu miris slimības, nelaimes gadījuma vai kāda cita iemesla dēļ. PZDG analizēti pēc vecuma grupām un biežāko nāves cēloņu grupām, kā arī rādītāji tika salīdzināti ar attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu PZDG rādītājiem, izmantojot netiešās standartizācijas metodi. PZDG aprēķināti, pēc 9. formulas [McDonnell S., 1998]:

$$\frac{\sum((64,5 - \text{mirušā vecums gados}) \times \text{mirušo skaits attiecīgajā vecumā})}{\text{personu skaits līdz 65 gadu vecumam}} \times 100\,000 \quad (9)$$

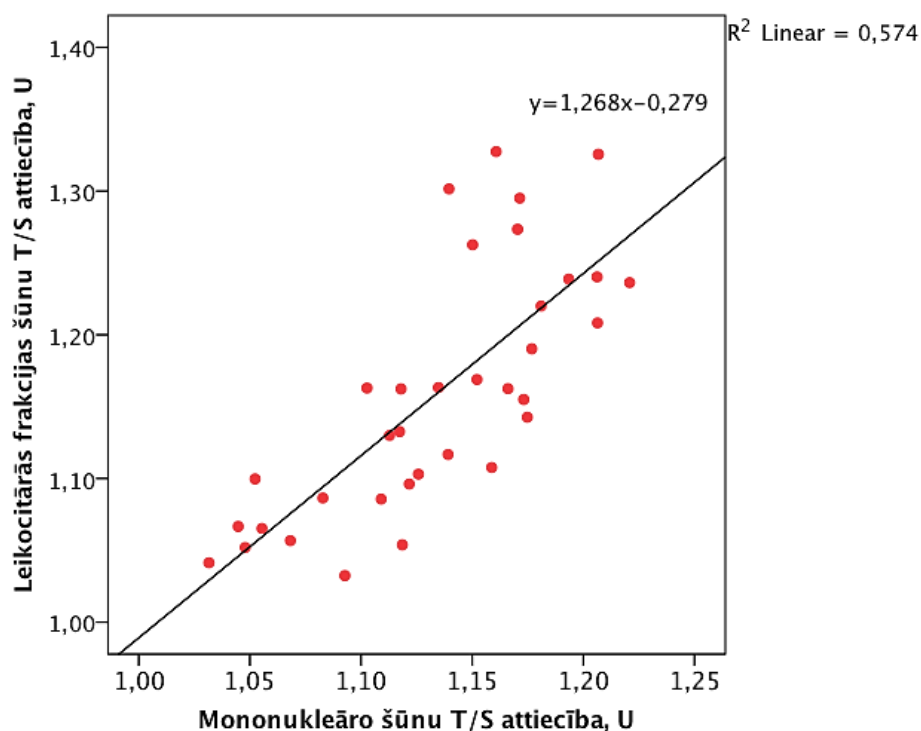
Par laikposmu no 1986. gada 26. aprīļa līdz 1999. gada 1. janvārim tika veikts aprakstošs mirstības rādītāju pētījums, ņemot vērā vecumu un biežākos nāves cēloņus (sirds un asinsvadu slimības, onkoloģiskas slimības, ārējās iedarbības sekas jeb negadījumi).

Lai novērtētu dažādas intensitātes apstarojuma vēlīnu efektu uz mirstības rādītājiem, ČAES avārijas seku likvidētāju grupa sadalīta divās apakšgrupās pēc to piedalīšanās laika avārijas likvidācijas darbos: 1986. gadā (pirmā apakšgrupa) un no 1987. līdz 1991. gadam (otrā apakšgrupa). Mirstība abās apakšgrupās tika salīdzināta, ņemot vērā vecuma atšķirības un galvenos nāves cēloņus. Bija aprēķināta izredžu attiecība (OR) un 95% ticamības intervāli, salīdzinot 1986. gada dalībnieku rādītājus ar 1987.-1991. gada dalībnieku rādītājiem. Statistiskai analīzei tika izmantotas atbilstošas metodes, t.sk. neatkarīgu izlašu t-tests, lineārā regresija un Hī kvadrāta metode. Atšķirības uzskatītas par statistiski ticamām pie $p < 0,05$.

3. REZULTĀTI

3.1. Telomēru garuma novērtēšana

Lai novērtētu, kā atšķiras telomēru garums dažādās DNS saturošajās perifērisko asiņu šūnās, sākumā pilotpētījuma ietvaros 36 ČAES avārijas seku likvidētājiem no perifērisko asiņu paraugiem tika izdalītas mononukleārās šūnas un no tām iegūtajā DNS noteikts telomēru relatīvais garums (T/S attiecība). Mononukleāro šūnu telomēru garums salīdzināts ar šo pašu cilvēku leukocitārās frakcijas telomēru garumu. Tika konstatēts, ka leukocitārās frakcijas telomēru relatīvais garums statistiski ticami korelē ar perifērisko asiņu mononukleāro šūnu telomēru garumu (Spīrmana korelācijas koeficients bija 0,786 un $p < 0,001$). 3.1. attēlā grafiski parādīta sakarība starp mononukleāro šūnu un leukocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvo garumu.



3.1. att. Sakarība starp mononukleāro šūnu un leukocitārās frakcijas telomēru relatīvo garumu (T/S attiecība) ČAES avārijas seku likvidētājiem

Paraugu pāru analīze parādīja, ka leukocitārās frakcijas šūnu telomēru garums ir nedaudz lielāks par mononukleāro šūnu telomēru garumu ($p=0,062$). Tā mononukleāro šūnu T/S attiecību vidējā vērtība bija $1,13 \pm 0,05$ U, bet leukocitārās frakcijas vidējā vērtība bija $1,16 \pm 0,08$ U. Pilotpētījumā iegūtie rezultāti parādīja, ka ne mononukleāro

šūnu, ne leukocitāro šūnu telomēru relatīvais garums būtiski nekorelēja ar pētāmo indivīdu pases vecumu (attiecīgi $p=0,489$ un $p=0,404$). Ņemot vērā, ka mononukleāro šūnu izdalīšana ir darba un laika ietilpīgs process, kam nepieciešams papildu ieguldījums, bet leukocitārās frakcijas šūnas ir vieglāk iegūstamas, to telomēru relatīvais garums statistiski ticami korelē ar mononukleāro šūnu telomēru relatīvo garumu un būtībā atspoguļo kopīgas organisma norišu tendences, turpmāk pētījumā vērtēts perifērisko asiņu tikai leukocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvais garums.

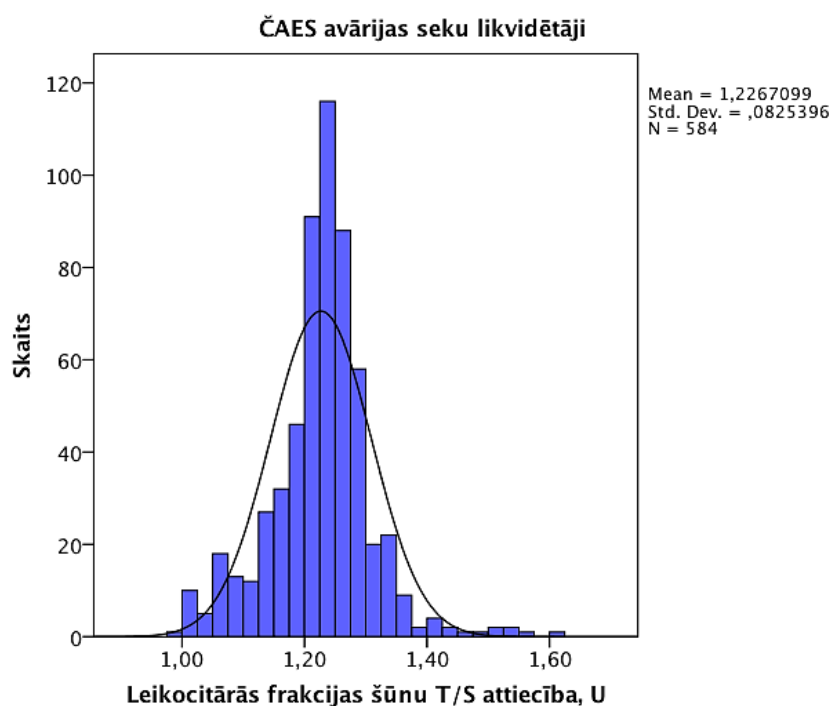
Analizējot 584 ČAES avārijas seku likvidētāju un 236 kontroles grupas paraugus, novērota augsta variabilitāte starp leukocitārās frakcijas T/S indeksa rādītājiem pat viena vecuma cilvēkiem. 3.2. un 3.3. attēlā parādīts T/S attiecības sadalījums attiecīgi ČAES avārijas seku likvidētāju un kontroles grupā.

Pētījumā iekļauto ČAES avārijas seku likvidētāju vecuma struktūra neatšķīrās no kontroles grupas vecuma sadalījuma (neatkarīgu izlašu t-tests neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības $t = -1,084$, $p=0,279$). ČAES avārijas seku likvidētāju vidējais vecums bija $54,95 \pm 6,78$ gadi, bet kontroles grupā tas bija $55,55 \pm 8,07$ gadi.

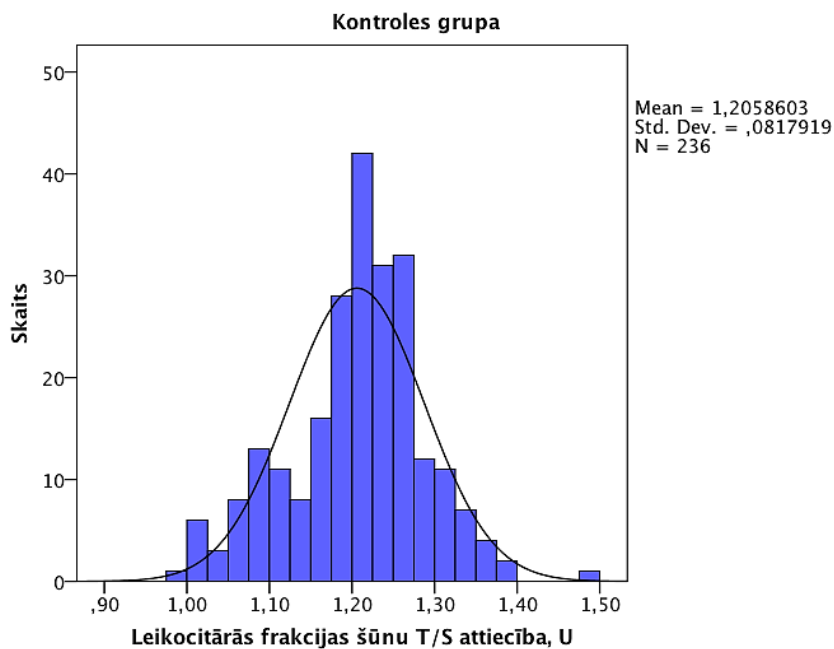
Telomēru relatīvais garums ČAES avārijas seku likvidētājiem bija nedaudz augstāks nekā kontroles grupā ($p=0,001$). ČAES avārijas seku likvidētājiem T/S attiecības mediāna bija 1,23 U (25. un 75. procentiles attiecīgi bija 1,19 un 1,27 U), bet kontroles grupā tā bija 1,21 U (1,16; 1,26) (3.4. attēls).

Analizējot telomēru relatīvo garumu pēc pases vecuma, tika novērotas minimālas telomēru garuma izmaiņas, pieaugot vecumam. ČAES avārijas seku likvidētājiem konstatēta ļoti vāja negatīva T/S attiecības korelācija ar vecumu (Spīrmana korelācijas koeficients $r_s = -0,074$, $p=0,073$), turpretī kontroles grupā relatīvā telomēru garuma izmaiņas līdz ar vecumu praktiski netika novērotas (Spīrmana korelācijas koeficients $r_s = -0,007$, $p=0,920$) (3.5. attēls).

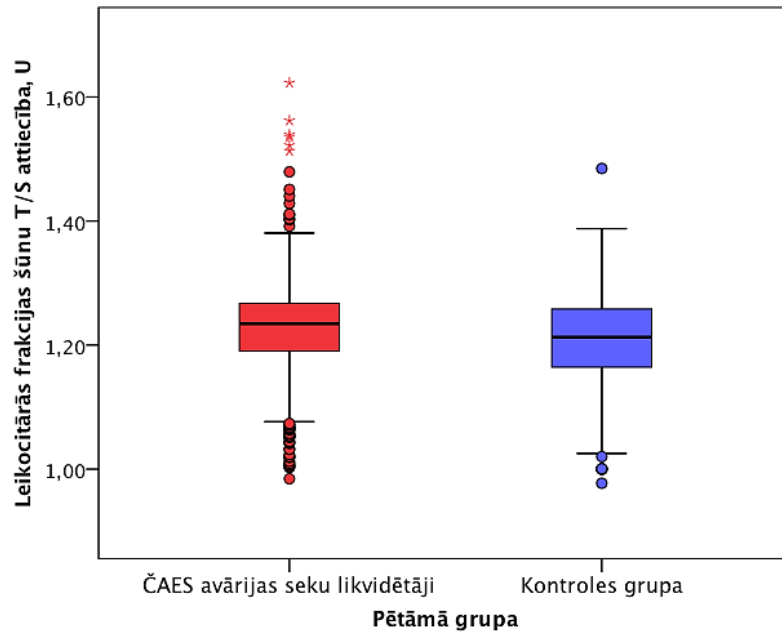
Telomēru relatīvā garuma analīze ČAES avārijas seku likvidētājiem pēc piedalīšanās gada avārijas likvidācijas darbos neuzrādīja būtiskas T/S attiecību atšķirības starp 1986. un 1987.–1991. gada dalībnieku apakšgrupām ($p=0,526$). Abu apakšgrupu T/S indeksa pārmaiņas atkarībā no vecuma bija identiskas tām, ko konstatēja ČAES avārijas seku likvidētāju grupai kopumā, turklāt savstarpēji būtiski neatšķīrās. Salīdzinot šīs apakšgrupas ar kontroli, gan 1986. gada, gan 1987.–1991. gada dalībnieku telomēru relatīvais garums bija statistiski ticami lielāks par kontroles grupas parametriem (3.1. tabula).



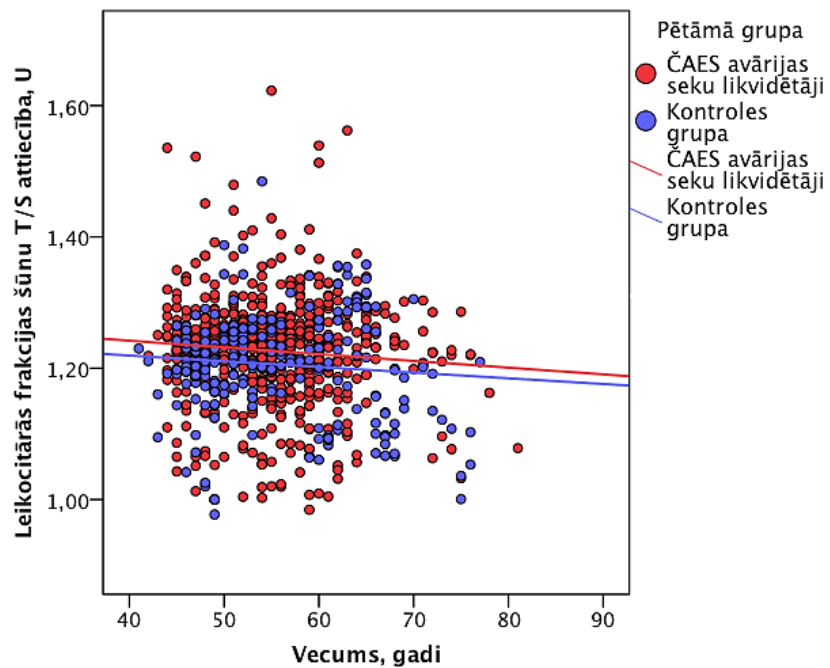
3.2. att. Leikocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvā garuma (T/S attiecība) mērījumu rezultātu sadalījums ČAES avārijas seku likvidētāju grupā



3.3. att. Leikocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvā garuma (T/S attiecība) mērījumu rezultātu sadalījums kontroles grupā



3.4. att. Leikocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvais garums (T/S attiecība) ČAES avārijas seku likvidētājiem un kontroles grupā



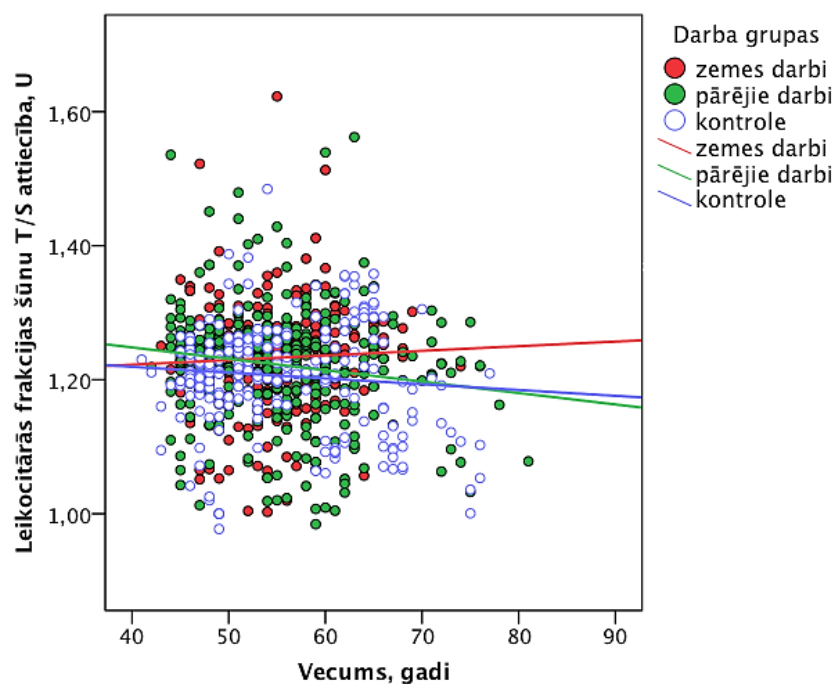
3.5. att. Leikocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvais garums (T/S attiecība) ČAES avārijas seku likvidētājiem un kontroles grupā atkarībā no vecuma

3.1. tabula

T/S attiecību salīdzinājums starp ČAES avārijas seku likvidētāju dažādām apakšgrupām un kontroles grupu

Salīdzināmās grupas	Skaits salīdzināmajās grupās	T/S attiecību vidējais rangs grupās	z vērtība	p vērtība
1986. g. / kontrole	302 / 236	287,71 / 246,20	-3,074	0,002
1987.–1991. g. / kontrole	271 / 236	270,04 / 235,58	-2,641	0,008
1986. g. / 1987.–1991.g.	302 / 271	291,15 / 282,37	-0,634	0,526
Zemes darbu grupa / kontrole	231 / 236	256,49 / 211,99	-3,562	<0,001
Pārējo darbu grupa / kontrole	353 / 236	309,41 / 273,45	-2,513	0,012
Zemes darbu grupa / pārējo darbu grupa	231 / 353	305,31 / 284,12	-1,484	0,138
Augsta riska grupa / kontrole	140 / 236	210,25 / 175,60	-2,989	0,003
Zema riska grupa / kontrole	444 / 236	356,79 / 309,85	-2,967	0,003
Augsta riska grupa / zema riska grupa	140 / 444	305,78 / 288,31	-1,068	0,285

Salīdzinot telomēru relatīvo garumu zemes un dezaktivācijas darbu veicējiem ar pārējo darbu darītājiem, būtiskas atšķirības netika konstatētas, kaut gan zemes darbu grupā telomēru garums bija nedaudz lielāks ($p=0,138$). Turpretī salīdzinājumā ar kontroli abu darbu grupu pārstāvju telomēru garums bija statistiski ticami lielāks par kontroles grupas rādītājiem ($p<0,05$) (3.1. tabula). Turklāt zemes un dezaktivācijas darbu veicējiem atšķirība no kontroles grupas bija vairāk izteikta ($p<0,001$) (3.1. tabula). Zemes un dezaktivācijas darbu grupā novērots neliels telomēru garuma pieaugums līdz ar vecumu (Spīrmana korelācijas koeficients $r_s = 0,060$ un $p=0,362$) atšķirībā no pārējo darbu darītājiem, kuriem bija konstatēta T/S indeksa statistiski ticama negatīva korelācija ar vecumu (Spīrmana korelācijas koeficients bija $r_s = -0,157$ un $p=0,003$), bet kontroles grupā Spīrmana korelācijas koeficients bija $r_s = -0,007$, $p=0,920$ (3.6. attēls).

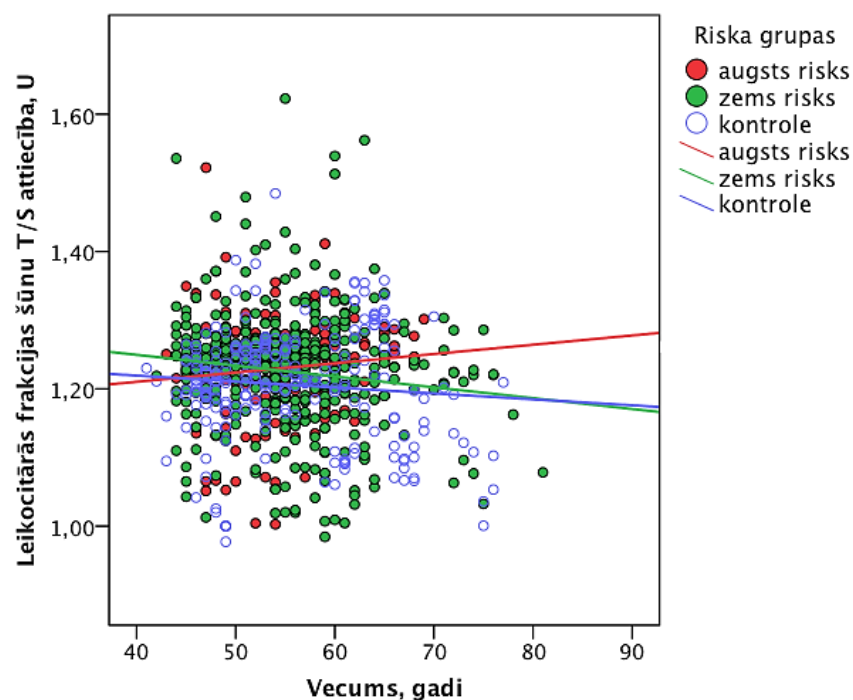


3.6. att. Leikocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvais garums (T/S attiecība) atkarībā no vecuma ČAES avārijas seku likvidētājiem dažādu darbu grupās un kontroles grupā

Apvienojot dalību 1986. gadā un zemes / dezaktivācijas darbu veikšanu vienā augsta riska grupā, bet pārējos ČAES avārijas seku likvidētājus iedalot zema riska grupā, konstatēts, ka telomēru relatīvais garums augsta riska grupā ir lielāks nekā zema riska grupā ($p=0,285$), turklāt abu riska grupu telomēru garums bija statistiski ticami lielāks par kontroles grupas rādītājiem ($p<0,01$; 3.1. tabula). Jāatzīmē, ka augsta riska grupā šī atšķirība no kontroles bija vairāk izteikta. Analizējot telomēru garuma atšķirības šajās apakšgrupās atkarībā no vecuma, konstatēts, ka augsta riska grupā novērojama pozitīva korelācija ar vecumu (Spīrmana korelācijas koeficients $r_s = 0,104$ un $p=0,222$), bet zema riska grupā – negatīva statistiski ticama korelācija (Spīrmana korelācijas koeficients $r_s = -0,142$ un $p=0,003$), kas ir atspoguļots 3.7. attēlā.

Neraugoties uz minētajām atšķirībām starp apakšgrupām, RTL analīze saistībā ar dokumentētajām radiācijas devām ļāva konstatēt tikai ļoti vāju nenoīmīgu korelāciju starp telomēru garumu un ČAES avārijas seku likvidētāju saņemtajām apstarojuma devām (Spīrmana korelācijas koeficients $r_s = 0,051$, $p=0,349$).

ČAES avārijas seku likvidētāju veselības stāvokļa analīze telomēru garuma kontekstā uzrādījusi atšķirības starp telomēru garumu cilvēkiem, kuri sirgst ar dažādām ar vecumu saistītām slimībām salīdzinājumā ar tiem, kuriem šādu slimību nav (3.2. tabula).



3.7. att. Leikocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvais garums (T/S attiecība) atkarībā no vecuma ČAES avārijas seku likvidētājiem dažāda riska grupās un kontroles grupā

3.2. tabula

T/S attiecību salīdzinājums ČAES avārijas seku likvidētājiem slimojošiem un neslimojošiem ar noteiktām slimībām

Salīdzināmās grupas	Skaits salīdzināmajās grupās	T/S attiecību vidējais rangs grupās	z vērtība	P vērtība
Īaundabīgs audzējs ir / nav	52 / 514	325,35 / 279,27	-1,936	0,053
Neinsulinējama cukura diabēts ir / nav	56 / 510	260,27 / 286,05	-1,120	0,263
Vairogdziedzera labdabīgas slimības ir / nav	276 / 290	285,62 / 281,48	-0,301	0,763
Labdabīga prostatas hiperplāzija ir / nav	100 / 466	286,83 / 282,79	-0,224	0,823
Osteoporozē ir / nav	41 / 525	263,37 / 285,07	-0,819	0,413
Senila katarakta ir / nav	221 / 345	269,83 / 292,26	-1,591	0,112
Aterosklerozē ir / nav	90 / 476	268,62 / 286,31	-0,941	0,347
Hroniska koronārā sirds slimība un stenokardija ir / nav	145 / 421	260,95 / 291,27	-1,925	0,054

Avārijas likvidācijas darbu dalībniekiem ar proliferatīvajām slimībām, kā piemēram, ar ļaundabīgiem audzējiem, novērots lielāks leukocitārās frakcijas šūnu telomēru garums, nekā ČAES avārijas seku likvidētājiem, kam audzēju nebija (3.2. tabula). Vairogdziedzera labdabīgu slimību un labdabīgas prostatas hiperplāzijas gadījumā telomēru garums praktiski neatšķīrās no cilvēkiem bez attiecīgām patoloģijām. Turpretī cilvēkiem ar vecuma atkarīgām deģeneratīvām slimībām (piemēram, osteoporozi, senilo kataraktu, aterosklerozi, koronāro sirds slimību (KSS) un stenokardiju) telomēru garums bija daudz īsāks, nekā cilvēkiem, kas ar tām neslimoja. Īpaši liela starpība novērota cilvēkiem ar KSS, stenokardiju un kataraktu, tomēr atšķirības nebija statistiski ticamas.

Telomēru garuma analīze saistībā ar dažādu veselības traucējumu esamību ČAES avārijas seku likvidētājiem netika veikta salīdzinājumā ar kontroles grupu, jo par kontroles grupas dalībnieku veselības stāvokli nebija tik izsmeļošu datu, kā labi izmeklētajiem ČAES avārijas seku likvidētājiem.

Turpmākai analīzei ČAES avārijas seku likvidētāji pēc telomēru garuma tika sadalīti divās grupās: pirmajā – dalībnieki, kuru leukocitārās frakcijas T/S attiecība bija virs mediānas vērtības, otrajā – zem mediānas vērtības. Attiecīgajās apakšgrupās tika analizētas izredzes saslimt ar noteiktu patoloģiju garo telomēru īpašniekiem salīdzinājumā ar īso telomēru īpašniekiem. Analīzes rezultāti atspoguļoti 3.3. tabulā.

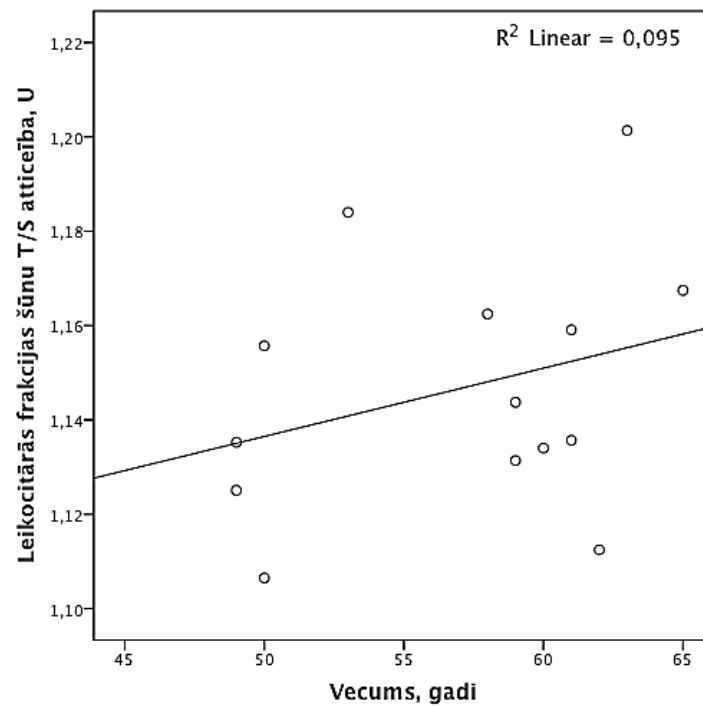
Garā telomēru īpašniekiem izredzes attīstīties ļaundabīgiem audzējiem bija statistiski ticami 1,88 reizes lielākas, nekā īso telomēru īpašniekiem (3.3. tabula). Turpretī īso telomēru īpašniekiem salīdzinājumā ar garo telomēru īpašniekiem bija 2,75 reizes lielākas izredzes (95% TI (0,70; 10,73)) saslimt ar miokarda infarktu vai smagu koronāro patoloģiju, 1,44 reizes (95% TI (0,98; 2,10)) – ar hronisko koronāro sirds slimību un stenokardiju, 1,40 reizes (95% TI (0,89; 2,19)) – ar aterosklerozi, 1,37 reizes (95% TI (0,72; 2,59)) – ar osteoporozi, 1,29 reizes (95% TI (0,92; 1,81)) – ar senilo kataraktu. Taču šie parametri nebija statistiski ticami (3.3. tabulā šo parametru salīdzinājums parādīts apgrieztā veidā, salīdzinot garo telomēru īpašnieku rādītājus ar īso telomēru īpašnieku rādītājiem).

**Dažādu patoloģiju sastopamības biežuma salīdzinājums ČAES avārijas
seku likvidētājiem ar garām telomērām (virs mediānas vērtības) salīdzinājumā ar
īsām telomērām (zem mediānas vērtības)**

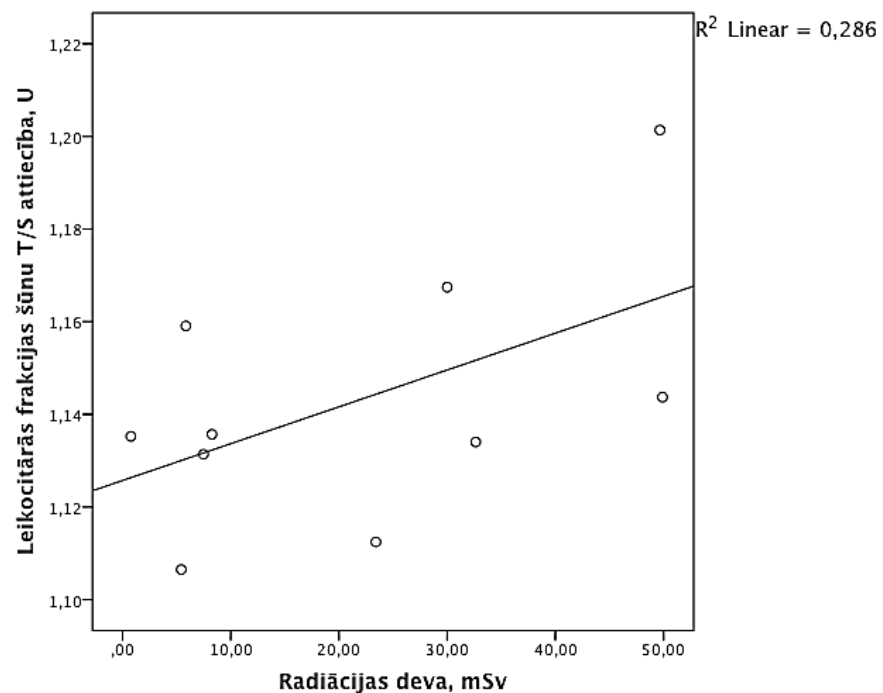
Patoloģija	Skaitis garo telomēru grupā	Skaitis īso telomēru grupā	OR	95% TI
Ļaundabīgs audzējs	35	17	1,88	1,02-3,45
Neinsulinējamais cukura diabēts	28	28	0,85	0,48-1,48
Vairogdziedzera labdabīgas slimības	148	128	1,00	0,72-1,39
Labdabīga prostatas hiperplāzija	51	49	0,88	0,57-1,36
Osteoporoze	19	22	0,73	0,39-1,38
Senila katarakta	110	111	0,78	0,55-1,09
Ateroskleroze	42	48	0,72	0,46-1,13
Hroniska koronārā sirds slimība un stenokardija	68	77	0,70	0,48-1,02
Miokarda infarkts, smaga koronārā patoloģija	3	7	0,36	0,09-1,42

Lai novērtētu cita veida jonizējošās radiācijas ietekmi uz telomēru garumu, salīdzinājumam izvēlēta neliela grupa cilvēku (n=14), kuri darbā ilgstoši (vismaz 5 gadus) bijuši pakļauti radiācijas ietekmei. Šajā grupā iekļauti šādu profesiju pārstāvji: radiologu asistenti, radiologi diagnosti, medicīnas inženieri, muitas uzraugi, kuri darbā galvenokārt ir pakļauti ilgstošai intermitējošai rentgenstarojuma iedarbībai. Darba stāža mediāna radiācijas ietekmē bija 24 gadi (25. un 75. percentiles attiecīgi bija 8,5 un 32,5 gadi). Šajā periodā saņemtās radiācijas devas mediāna bija 15,84 mSv (5,74; 36,90). Šo cilvēku vecuma struktūra bija tuva ČAES avārijas seku likvidētāju un kontroles grupas vecumu sadalījumam (neatkarīgu izlašu t-tests neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības, $p=0,487$). Radiologu grupā kopumā tika konstatētas statistiski ticami īsākas telomēras, nekā ČAES avārijas seku likvidētāju grupā ($p<0,001$) un kontroles grupā ($p<0,001$). Turklāt tika novērota vāja pozitīva korelācija starp radiologu vecumu un telomēru relatīvu garumu (Spīrmana korelācijas koeficients $r_s = 0,351$ un $p=0,219$), kā arī saņemto radiācijas devu ($r_s = 0,455$, $p=0,187$). Iespējams, ka šādi rezultāti iegūti nepietiekama radiologu grupas dalībnieku skaita dēļ. 3.8. un 3.9. attēlā grafiski parādīti

radiologu telomēru garuma mērījumu rezultāti atkarībā no vecuma un saņemtās apstarojuma devas.



3.8. att. Leikocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvais garums (T/S attiecība) radiologu grupā atkarībā no vecuma



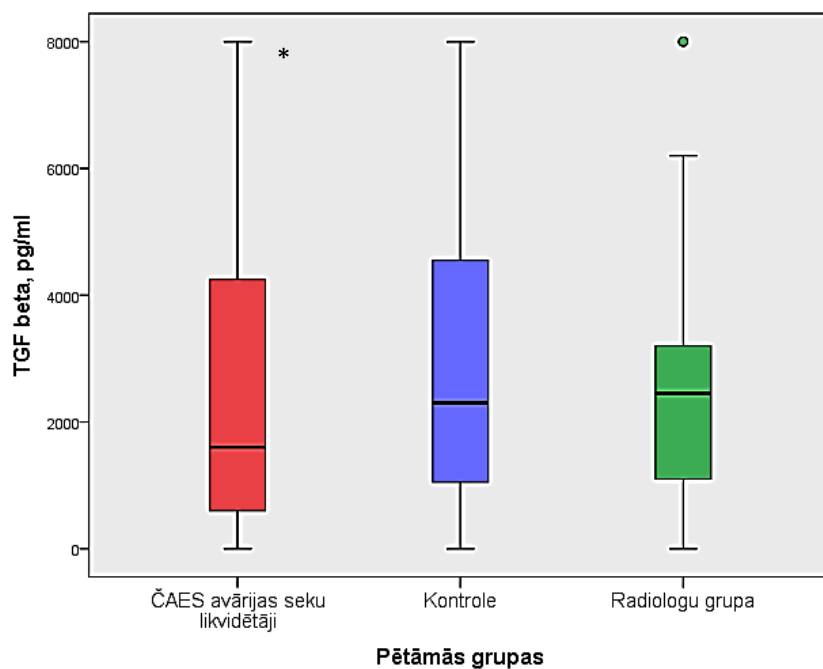
3.9. att. Leikocitārās frakcijas šūnu telomēru relatīvais garums (T/S attiecība) radiologu grupā atkarībā no saņemtās apstarojuma devas

3.2. Transformējošā augšanas faktora β (TGF β) līmeņa novērtēšana

TGF β līmenis kopumā novērtēts 247 asins seruma paraugos – 108 ČAES avārijas seku likvidētājiem, 36 radiācijas ietekmei darbā ilgstoši pakļautajām personām un 103 kontroles grupas pārstāvjiem. Visu pētāmo grupu dalībnieku vecuma struktūra būtiski neatšķīrās (neatkarīgu izlašu t-tests neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības, $p>0,05$): vidējais vecums ČAES avārijas seku likvidētāju grupā bija $54,95 \pm 6,76$ gadi, radiologu grupā – $54,67 \pm 7,71$, bet kontroles grupā – $55,45 \pm 7,80$ gadi.

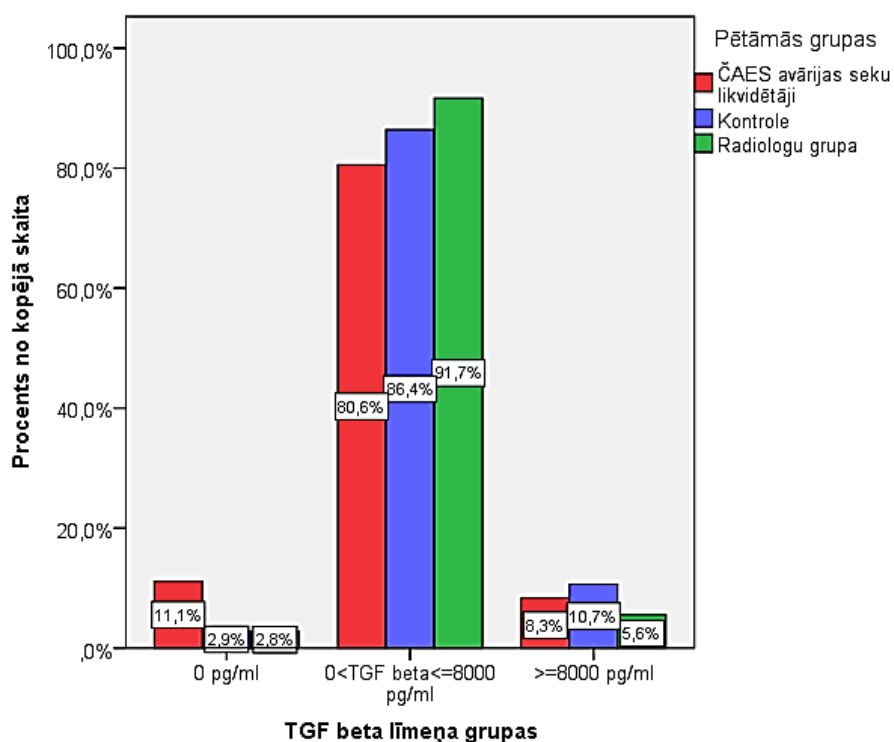
ČAES avārijas seku likvidētājiem TGF β līmenis bija statistiski ticami zemāks nekā kontroles grupā ($p=0,036$). Turklāt ČAES avārijas seku likvidētāju TGF β līmenis bija zemāks arī par radiologu grupā noteikto, taču šī starpība nebija statistiski ticama ($p=0,199$). ČAES avārijas seku likvidētājiem TGF β līmeņa mediāna bija 1600 pg/ml (25. un 75. procentiles attiecīgi bija 600 un 4250 pg/ml). Radiologu grupā TGF β līmenis bija ļoti tuvs kontroles grupas rādītājiem – tas bija nedaudz augstāks nekā kontroles grupā, tomēr starpība nebija statistiski ticama ($p=0,695$). Radiologu grupā TGF β līmeņa mediāna izrādījās 2450 pg/ml (1100; 3200), bet kontroles grupā – 2300 pg/ml (1000; 4600). Turklāt 11,1% ČAES avārijas seku likvidētāju TGF β līmenis nebija nosakāms (0 pg/ml), bet radiologu grupā tas nebija nosakāms 2,8% gadījumu un kontroles grupā – 2,9% gadījumu ($p>0,05$). Ļoti augsts TGF β līmenis (≥ 8000 pg/ml) – 10,7% gadījumu – bija kontroles grupā, 5,6% – radiologu grupā, bet ČAES avārijas seku likvidētāju grupā – 8,3% gadījumu ($p>0,05$). Grafiski TGF β noteikšanas rezultāti dažādās pētāmajās grupās, izslēdzot ekstrēmas vērtības, atspoguļoti 3.10. attēlā. TGF β mērījumu procentuālais sadalījums, izdalot ekstrēmo vērtību grupas, parādīts 3.11. attēlā.

Vērtējot TGF β līmeņa izmaiņas atkarībā no dalībnieku vecuma, netika konstatēta statistiski ticama korelācija starp TGF β līmeni asins serumā un vecumu ($p>0,05$). Pat viena vecuma cilvēkiem bija vērojama augsta TGF β līmeņa variabilitāte, kas ietekmēja rezultātu ticamību. Taču ČAES avārijas seku likvidētājiem bija novērota tendence uz zemāku TGF β līmeni vecākā vecumā, tāda pati, bet mazāk izteikta tendence – arī radiologu grupā. Turpretī kontroles grupā novērota TGF β līmeņa paaugstināšanās līdz ar vecumu ($p>0,05$). Mērījumu un novērtēšanas rezultāti atspoguļoti 3.12. attēlā un 3.4. tabulā.

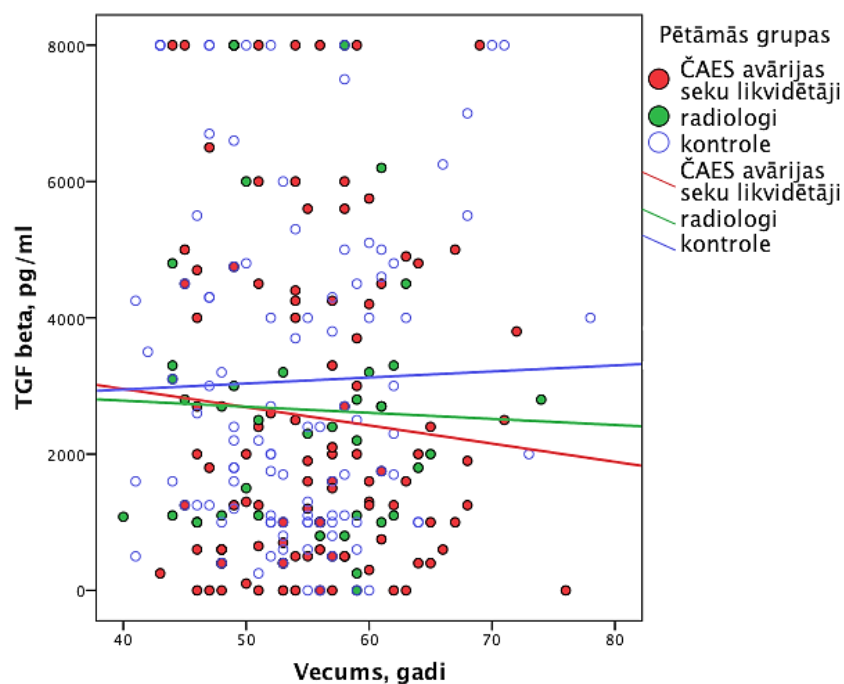


3.10. att. TGFβ līmenis dažādu pētāmo grupu dalībnieku asins serumā, neņemot vērā ekstrēmās vērtības (pg/ml)

* p < 0,05



3.11. att. TGFβ līmeņa grupu procentuālais sastāvs dažādās pētāmajās grupās, izdalot atsevišķi ekstrēmo vērtību grupas (pg/ml)



3.12. att. TGFβ līmenis asins serumā dažādu grupu pārstāvjiem atkarībā no izmeklētās personas vecuma (pg/ml)

3.4. tabula
TGFβ līmeņa atkarība no vecuma – regresijas un korelācijas analīzes
atspoguļojums dažādās pētāmajās grupās

Pētāmā grupa	Lineārās regresijas vienādojums	Determinācijas koeficients	Spīrmana korelācijas koeficients r_s	p vērtība
ČAES avārijas seku likvidētāji	$y = -26,722x + 4024,357$	$R^2 = 0,006$	-0,012	0,905
Radiologi	$y = -8,913x + 3140,850$	$R^2 = 0,001$	-0,038	0,827
Kontrole	$y = 8,841x + 2594,314$	$R^2 = 0,001$	-0,033	0,743

Analizējot atsevišķi ČAES avārijas seku likvidētāju grupu saistību ar piedalīšanās laiku un likvidācijas darbu specifiku, tika konstatētas atšķirības starp apakšgrupām. 1986. gada avārijas seku likvidētājiem konstatēts augstāks TGFβ līmenis, nekā 1987.–1991. gada dalībniekiem ($p=0,092$). Zemes darbu grupā TGFβ līmenis bija augstāks nekā pārējo darbu grupā ($p=0,601$). Kombinējot abus faktorus, augsta riska grupā TGFβ līmenis bija statistiski ticami augstāks, nekā zema riska grupā ($p=0,047$). Salīdzinošas analīzes rezultāti parādīti 3.5. tabulā.

3.5. tabula

**TGFβ līmeņa salīdzinājums starp ČAES avārijas seku likvidētāju
apakšgrupām atkarībā no piedalīšanās laika un veiktajiem darbiem Černobilā**

Salīdzināmās grupas	Skaitis salīdzināmajās grupās	TGFβ līmeņa vidējais rangs grupās	z	p vērtība
1986. g. / 1987.–1991.g.	46 / 41	48,30 / 39,17	- 1,687	0,092
Zemes darbu grupa / pārējo darbu grupa	29 / 49	41,24 / 38,47	- 0,523	0,601
Augsta riska grupa / zema riska grupa	20 / 77	60,10 / 46,12	- 1,983	0,047

3.6. tabula

**TGFβ līmeņa salīdzinājums starp ČAES avārijas seku likvidētāju
apakšgrupām atkarībā no noteiktu slimību esamības**

Salīdzināmās grupas	Skaitis salīdzināmajās grupās	TGFβ līmeņa vidējais rangs grupās	z	p vērtība
Ļaundabīgs audzējs ir / nav	8 / 83	62,56 / 44,40	- 1,860	0,063
Neinsulinējama cukura diabēts ir / nav	11 / 80	34,82 / 47,54	- 1,500	0,134
Vairogdziedzera labdabīgas slimības ir / nav	43 / 48	49,88 / 42,52	- 1,330	0,184
Labdabīga prostatas hiperplāzija ir / nav	21 / 70	48,69 / 45,19	- 0,533	0,594
Osteoporoze ir / nav	7 / 84	55,64 / 45,20	- 1,007	0,314
Senīla katarakta ir / nav	29 / 62	39,14 / 49,21	- 1,698	0,090
Ateroskleroze ir / nav	14 / 77	35,96 / 47,82	- 1,548	0,122
Hroniska koronārā sirds slimība un stenokardija ir / nav	25 / 66	44,16 / 46,70	- 0,410	0,682

Izmeklēto ČAES avārijas seku likvidētāju TGFβ līmeņa analīze atkarībā no viņu veselības stāvokļa atklāja, ka būtiski augstāks TGFβ līmenis novērots cilvēkiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē salīdzinājumā ar cilvēkiem, kam ļaundabīgais audzējs nav bijis (p=0,063). Turpretī zemāks TGFβ līmenis novērots ČAES avārijas seku likvidētājiem ar aterosklerozi (p=0,122), senilu kataraktu (p=0,090), neinsulinējamo cukura diabētu (p=0,134) un hronisku koronāru sirds slimību un stenokardiju (p=0,682) salīdzinājumā ar cilvēkiem bez attiecīgajām patoloģijām. ČAES avārijas seku

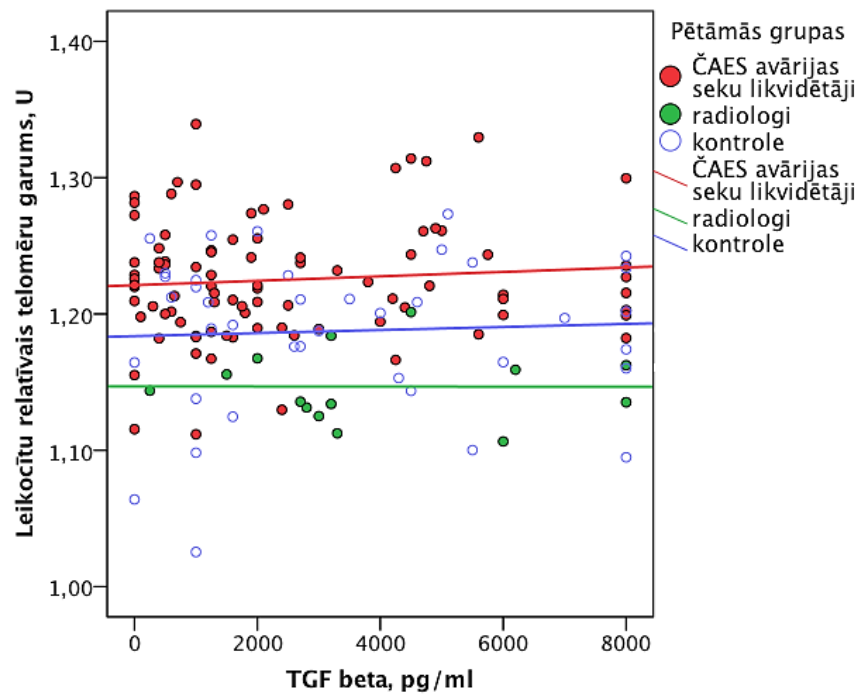
likvidētājiem ar labdabīgām vairogdziedzera slimībām un labdabīgu prostatas hiperplāziju TGFβ līmenis bija nedaudz augstāks nekā cilvēkiem, kam šo slimību nebija, taču starpība nebija statistiski ticama ($p>0,05$). Vīriešiem ar osteoporozi TGFβ līmenis izrādījies nedaudz augstāks nekā cilvēkiem, kam osteoporozes nebija ($p=0,314$). TGFβ līmeņa analīzes apkopojums ČAES avārijas seku likvidētājiem parādīts 3.6. tabulā, kur TGFβ līmenis salīdzināts cilvēkiem ar noteiktu patoloģiju esamību un cilvēkiem bez tām.

Ņemot vērā konstatētās atšķirības TGFβ līmenī un telomēru garumā starp dažādām pētāmajām grupām, tika nolemts veikt abu šo parametru vienlaicīgu analīzi. TGFβ līmenis un leukocītu telomēru relatīvais garums tika vienlaikus noteikts 90 ČAES avārijas seku likvidētāju, 14 radiācijas iedarbībai darbā pakļauto cilvēku un 39 kontroles grupas pārstāvjiem. Šo atlašu vecuma struktūrā netika atklātas būtiskas atšķirības ($p>0,05$). Nevienā no pētāmajām grupām TGFβ līmenis nekorelēja ar telomēru relatīvo garumu ($p>0,1$). No izvēlētajiem ČAES avārijas seku likvidētājiem 8 cilvēkiem anamnēzē bija ļaundabīgs audzējs – tieši šajā grupā novērota vāja pozitīva korelācija starp TGFβ līmeni un RTL ($r_s = 0,429$, $p=0,289$). Turklāt ČAES avārijas seku likvidētājiem ar labdabīgu prostatas hiperplāziju TGFβ līmenis statistiski ticami pozitīvi korelēja ar telomēru relatīvo garumu ($r_s = 0,544$, $p = 0,029$). Turpretī cilvēkiem ar aterosklerozi novērota vāja negatīva korelācija starp TGFβ līmeni un RTL ($r = -0,282$, $p = 0,351$). Pārējās slimību grupās būtiska korelācija netika novērota. Korelāciju analīzes rezultāti ir apkopoti 3.7. tabulā, bet grafiski mērījumu rezultāti atspoguļoti vairākos (3.13.–3.16.) attēlos.

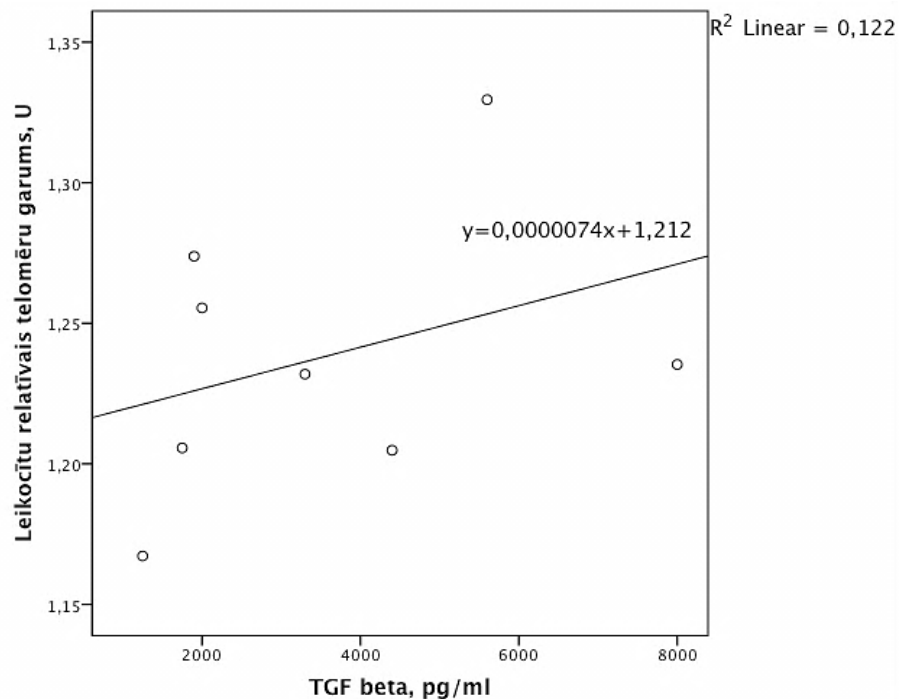
3.7. tabula

**TGFβ līmeņa un leukocītu relatīva telomēru garuma korelāciju analīzes
rezultāti dažādās pētāmajās grupās**

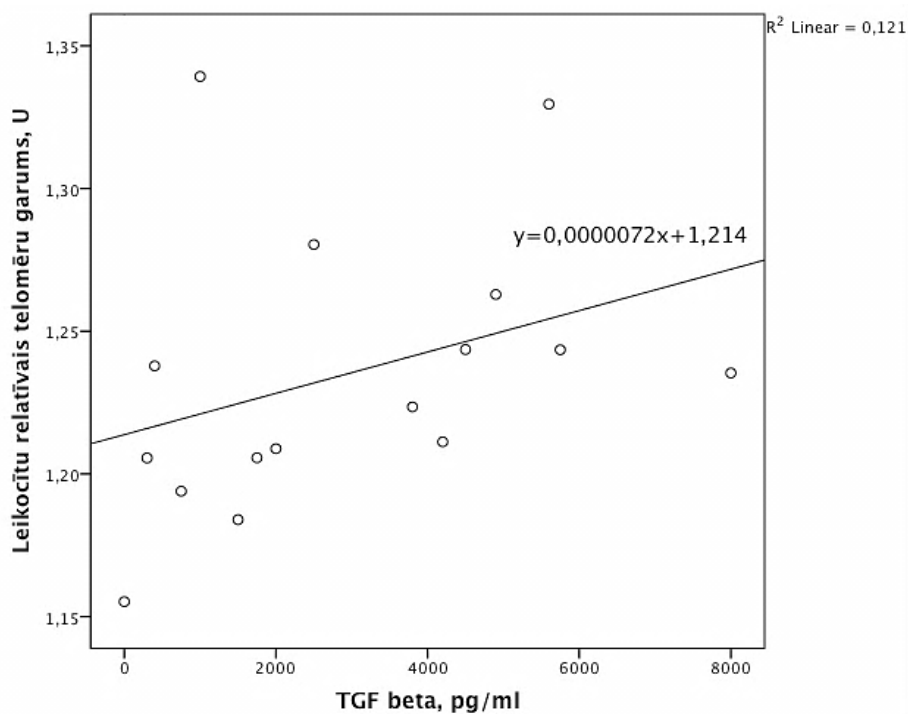
Pētāmā grupa	n	Spīrmana korelācijas koeficients r_s	p vērtība
ČAES avārijas seku likvidētāji	90	0,037	0,729
Radiologu grupa	14	- 0,026	0,929
Kontroles grupa	39	0,008	0,961
ČAES avārijas seku likvidētāji ar ļaundabīgo audzēju anamnēzē	8	0,429	0,289
ČAES avārijas seku likvidētāji ar labdabīgu prostatas hiperplāziju	16	0,544	0,029
ČAES avārijas seku likvidētāji ar aterosklerozi	13	-0,282	0,351



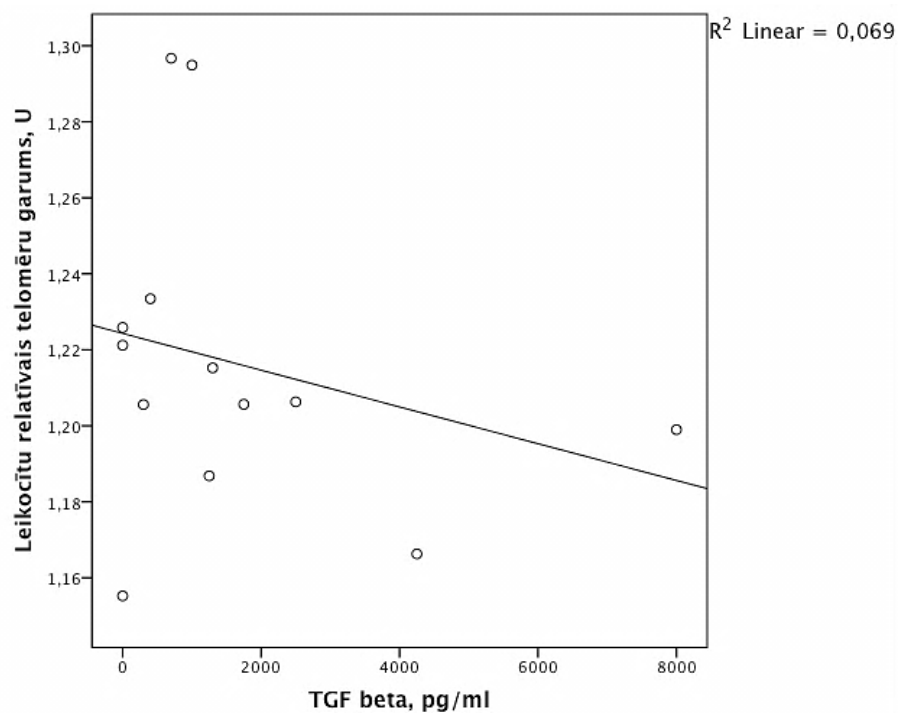
3.13. att. Relatīvais telomēru garums (U) atkarībā no izmeklētās personas TGFβ līmeņa asins serumā (pg/ml) dažādās pētāmajās grupās



3.14. att. Relatīvais telomēru garums (U) atkarībā no izmeklētās personas TGFβ līmeņa asins serumā (pg/ml) ČAES avārijas seku likvidētājiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē



3.15. att. Relatīvais telomēru garums (U) atkarībā no izmeklētās personas TGFβ līmeņa asins serumā (pg/ml) ČAES avārijas seku likvidētājiem ar labdabīgu prostatas hiperplāziju



3.16. att. Relatīvais telomēru garums (U) atkarībā no izmeklētās personas TGFβ līmeņa asins serumā (pg/ml) ČAES avārijas seku likvidētājiem ar aterosklerozi

3.3. Slāpekļa monoksīda un dzelzs līmenis matos

Pētītai radiologu grupai saņemtā radiācijas deva bija no 0,56 līdz 74,79 mSv (mediāna 15,1 mSv), bet darba stāžs radiācijas ietekmē – no 5 līdz 41 gadam (mediāna 18 gadi). Šajā grupā sieviešu (n=21) vidējais vecums bija $55,19 \pm 9,78$ gadi, savukārt vīriešu (n=8) vidējais vecums – $50,63 \pm 6,21$ gadi. Sievietēm vidējā saņemtā radiācijas deva bija augstāka nekā vīriešiem (sievietēm mediāna 17,18 mSv (25. un 75. procentiles attiecīgi 5,85 un 32,64 mSv), vīriešiem mediāna – 5,42 mSv (0,79 mSv; 12,80 mSv). Arī darba stāžs radiācijas ietekmē sievietēm bija lielāks (sievietēm mediāna 22 gadi (25. un 75. procentiles – 13,5 un 30,5 gadi), bet vīriešiem mediāna 10 gadi (procentiles attiecīgi 5,15 un 25,25 gadi)). Analizējot radiologu grupas pārstāvjus pēc piederības pie noteiktām profesijām, konstatēts, ka 37,9% bija radiologu asistenti, 30,7% – tehniskais un zinātniskais personāls, 10,3% – radiologi diagnosti un 10,3% muitas un lidostas kontroles darbinieki. Radiologu grupā saņemto radiācijas devu lielums statistiski ticami korelēja ar darba stāžu radiācijas ietekmē ($r_s = 0,507$, $p=0,011$). ČAES avārijas seku likvidētāju grupā dokumentētās saņemtās radiācijas devas bija no 6 līdz 250 mSv (mediāna 130 mSv). Šās grupas vīriešu (n=55) vidējais vecums bija $54,11 \pm 6,38$ gadi, bet sieviešu (n=3) – $53,00 \pm 8,89$ gadi (43, 56 un 60 gadi). Kontroles grupā sieviešu (n=64) vidējais vecums bija $53,11 \pm 9,39$ gadi, bet vīriešu (n=23) vidējais vecums – $54,04 \pm 9,42$ gadi.

Tika novērota cieša statistiski ticama korelācija starp slāpekļa monoksīda (NO) un precizētā slāpekļa monoksīda (NO') līmeni matos, gan vērtējot kopumā ($r_s = 0,768$, $p<0,001$), gan pēc dzimumiem (sievietēm $r_s = 0,647$, $p<0,001$; vīriešiem $r_s = 0,768$, $p<0,001$) un pētāmajām grupām (ČAES avārijas seku likvidētājiem $r_s = 0,699$, $p<0,001$; radiologiem $r_s = 0,926$, $p<0,001$; kontroles grupā $r_s = 0,668$, $p<0,001$).

NO un NO' radikāļu līmeņu mediānas vīriešiem un sievietēm atkarībā no piederības pie pētāmajām grupām parādītas 8. pielikuma tabulā. Radiologu grupā NO līmeņa mediāna bija 17,40 U, precizētā NO līmeņa (NO') mediāna – 28,10 U. Savukārt ČAES avārijas seku likvidētāju grupā NO mediāna bija 30,20 U, bet NO' – 42,60 U. Kontroles grupā NO līmenis bija vidēji zemāks nekā abās iepriekšējās grupās – mediāna 12,50 U, taču NO' mediāna bija 29,15 U. Salīdzinot abas grupas, atrasts statistiski ticami augstāks NO līmenis, tāpat arī NO', ČAES avārijas seku likvidētāju matos nekā kontroles grupā (NO: $z = -5,515$, $p<0,001$; NO': $z = -2,785$, $p=0,005$) un nekā radiologu

grupā (NO: $z = -3,206$, $p=0,001$; NO': $z = -2,851$, $p=0,004$). Radiologu grupā NO līmenis bija nedaudz augstāks nekā kontroles grupā ($z = -1,658$, $p=0,097$), turpretī NO' bija minimāli zemāks nekā kontroles grupā ($z = -0,501$, $p=0,616$).

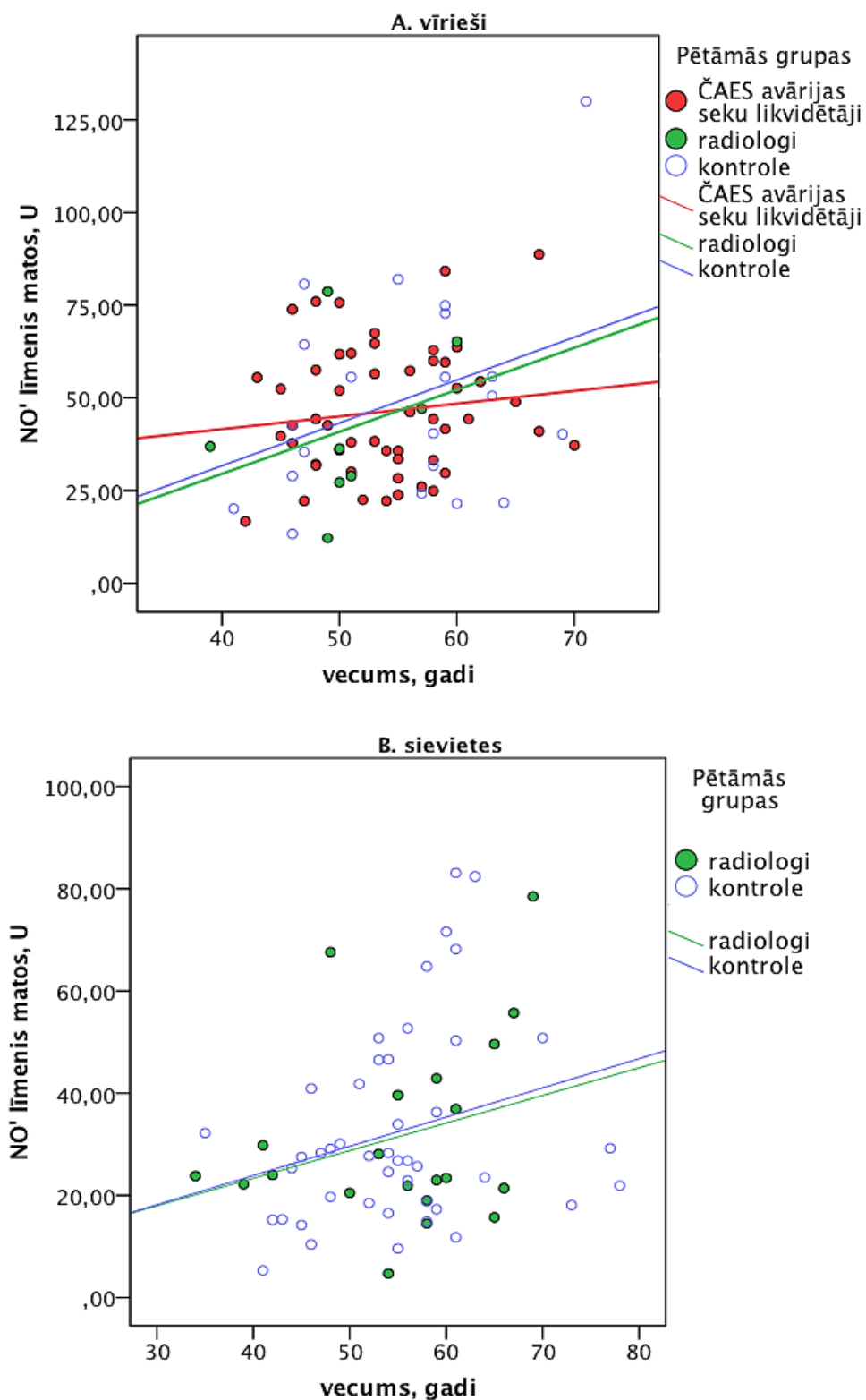
Analizējot NO-radikāļu līmeni matos, konstatētas būtiskas atšķirības starp dzimumiem, neatkarīgi no viņu piederības pie pētāmās grupas ($p<0,001$). Kopumā sievietēm NO līmenis bija būtiski zemāks, NO mediāna – 12,34 U (25. un 75. percentiles attiecīgi 8,45 un 18,03 U), kā arī NO' – 26,80 U (19,20 U; 41,35 U). Turpretī vīriešiem kopumā NO līmenis bija būtiski augstāks – mediāna 30,20 U (19,03 U; 38,85 U), bet NO' – 42,65 U (31,78 U; 59,70 U). Turklāt precizētais NO' radikāļu līmenis matos statistiski ticami korelēja ar dzelzs jonu līmeni matos, ko raksturo EPR signāls pie $g = 4,2$ ($r_s = 0,311$, $p<0,001$). Arī kopējais NO līmenis uzrādīja statistiski ticamu, bet vājāku korelāciju ($r_s = 0,219$, $p=0,008$). Ņemot vērā šo atradni un pētāmo grupu dažādo vīriešu un sieviešu skaitu, turpmāk NO līmenis tika vērtēts atsevišķi sievietēm un vīriešiem.

Kā redzams 8. pielikuma tabulā, visās pētāmajās grupās vidējais NO un NO' līmenis matos sievietēm ir zemāks nekā vīriešiem. Arī reģistrētais dzelzs jonu līmenis gan pie $g = 4,2$, gan pie $g = 2,3$ sievietēm vidēji bija zemāks nekā vīriešiem visās pētāmajās grupās, izņemot radiologu grupu, kur sievietēm dzelzs līmenis bija nedaudz augstāks nekā vīriešiem.

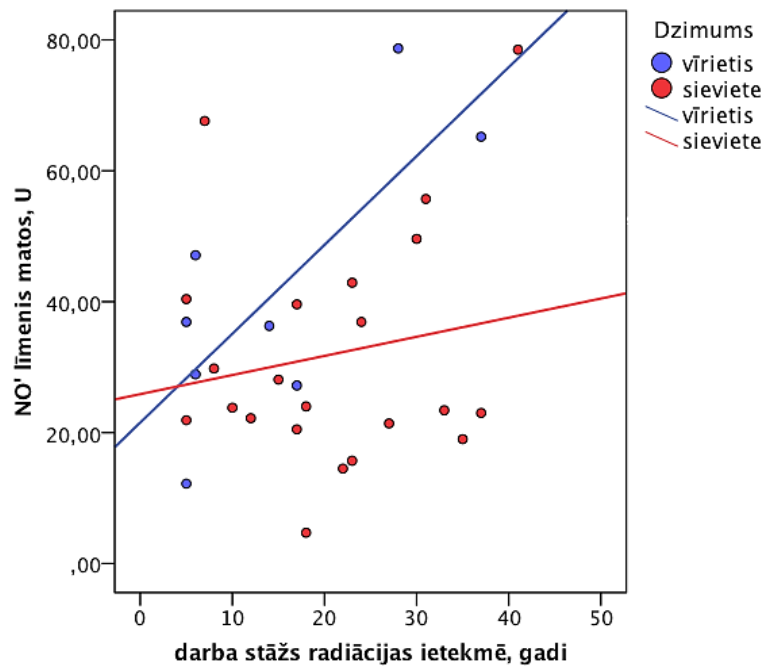
Salīdzinot grupas savā starpā pēc kopējā NO līmeņa, statistiski ticama ($p=0,042$) atšķirība konstatēta radiologu grupas un kontroles grupas sievietēm (radiologu grupā NO līmenis bija augstāks). Savukārt radiologu grupas vīriešiem statistiski ticami zemāks bija dzelzs līmenis pie $g = 2,3$ salīdzinājumā ar ČAES avārijas seku likvidētāju grupas vīriešiem ($p=0,030$). Atšķirības starp pārējām grupām, tāpat kā parametriem, nebija statistiski ticamas.

Vērtējot NO' līmeni matos, neliela pozitīva statistiski ticama korelācija konstatēta atkarībā no vecuma, gan analizējot abus dzimumus kopā ($r = 0,220$, $p=0,007$), gan atsevišķi pēc dzimumiem (vīriešiem $r = 0,249$, $p=0,024$, sievietēm $r = 0,272$, $p=0,024$). Arī kopējā NO līmenis korelē ar vecumu gan abiem dzimumiem kopā ($r = 0,230$, $p=0,002$), gan sievietēm ($r = 0,316$, $p=0,003$), turpretī vīriešiem statistiski ticamas NO korelācijas ar vecumu netika atrastas. Visciešākā NO līmeņa korelācija ar vecumu konstatēta kontroles grupas sievietēm. Vismazāk NO un NO' līmenis bija saistīts ar vecumu ČAES avārijas seku likvidētāju grupā (gan vīriešiem, gan sievietēm),

kas praktiski nepalielinājās līdz ar vecumu. Grafiski NO' līmeņa svārstības saistībā ar vecumu dažādu pētāmo grupu un dzimumu pārstāvjiem parādītas 3.17. attēlā.



3.17. att. Precizētā slāpekļa monoksīda (NO') līmeņa rādītāji matos atkarībā no vecuma dažādu pētāmo grupu un dzimumu pārstāvjiem, izteikti nosacītajās vienībās (U) A – vīrieši, B – sievietes (ČAES avārijas seku likvidētājas-sievietes nav parādītas)



3.18. att. Precizētais slāpekļa monoksīda (NO') līmenis matos atkarībā no darba stāža radiācijas ietekmē radiologu grupas dažādu dzimumu pārstāvjiem, izteikts nosacītajās vienībās (U)

3.18. attēlā redzams, ka radiologu grupā vīriešiem NO' līmenis strauji palielinās, pieaugot darba stāžam radiācijas ietekmē, turpretī sievietēm šis kāpums nav tik izteikts. Konstatēta cieša statistiski ticama pozitīva gan NO ($r = 0,758$, $p=0,029$), gan NO' ($r = 0,761$, $p=0,028$) līmeņa korelācija ar darba stāžu radiācijas ietekmē radiologu grupas vīriešiem. Turpretī sievietēm šāda korelācija netika atrasta.

ČAES avārijas seku likvidētāju grupā NO un NO' līmenis matos nekorelēja ar saņemtajām dokumentētajām radiācijas devām.

Analizējot NO un NO' līmeni matos atkarībā no smēķēšanas, netika konstatētas būtiskas atšķirības starp smēķētājiem un nesmēķētājiem, gan vērtējot attiecīgā dzimuma pārstāvjus kopā, gan pēc piederības konkrētai pētāmajai grupai. Tika konstatēts, ka bieža uzturēšanās smēķējošo vidū būtiski neietekmēja NO un NO' līmeni matos.

Vērtējot NO un NO' līmeni atkarībā no respondentu dzīvesvietas (pilsētas centrā, pilsētas zaļajā zonā vai ārpus pilsētas), netika konstatētas būtiskas atšķirības starp grupām, gan analizējot kopumā, gan pēc dzimumiem, kaut gan pilsētas centra iemītniekiem NO un NO' līmenis matos bija vidēji augstāks nekā zaļo zonu iedzīvotājiem ($p>0,05$).

Svaigu augļu un dārzeņu regulāra lietošana uzturā būtiski neietekmēja NO un NO' līmeni matos visu pētāmo grupu dzimumu pārstāvjiem. Arī vitamīnu preparātu

regulāra lietošana neietekmēja NO un NO' līmeņa pārmaiņas matos salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuri vitamīnus nebija lietojuši. Turpretī mikroelementu regulāriem lietotājiem vīriešiem NO un NO' līmenis matos vidēji bija augstāks nekā nelietotājiem ($p > 0,05$), kaut gan sievietēm, kas regulāri lieto mikroelementus, NO un NO' līmenis bija statistiski ticami zemāks nekā tām, kuras papildu nebija lietojušas mikroelementus ($p < 0,05$). Šī parādība bija īpaši manāma sievietēm radiologu grupā ($p < 0,05$), turklāt šās grupas sievietēm bija arī statistiski ticami zemāks dzelzs līmenis matos, gan pie $g = 4,2$, gan pie $g = 2,3$ ($p < 0,05$). Iespējams, ka tas saistīts ar dzelzs deficītu šīm sievietēm, kura dēļ viņas bija regulāri lietojušas mikroelementus saturošus preparātus.

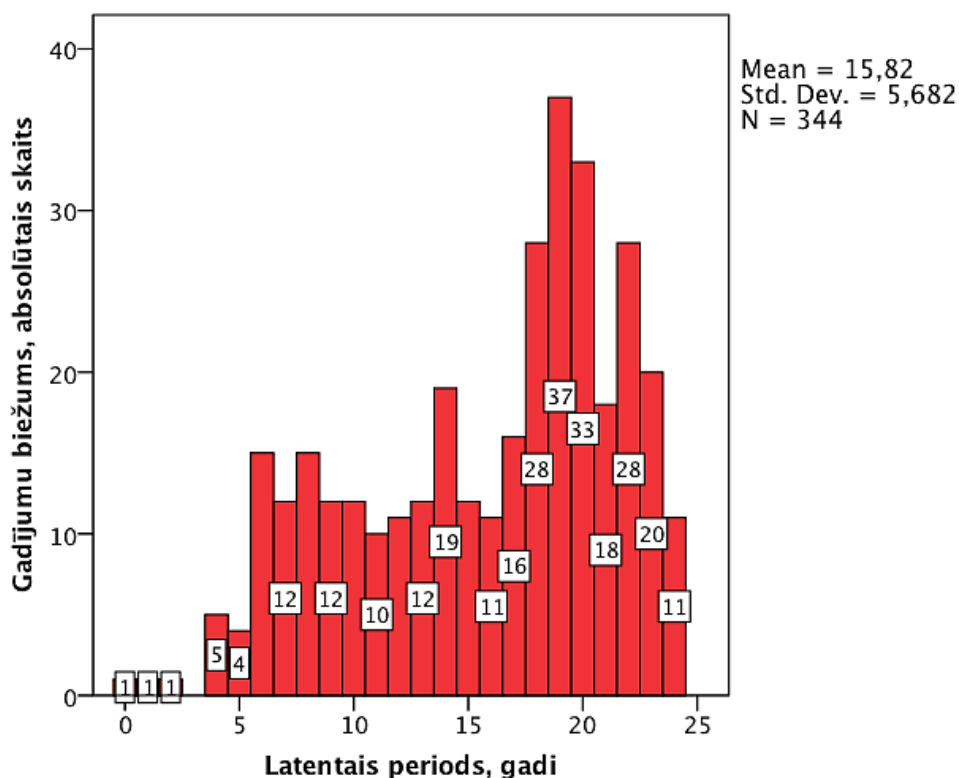
Cilvēku vidū, kuri bija regulāri lietojuši vai nelietojuši uztura bagātinātājus, vislielākā atšķirība bija ČAES avārijas seku likvidētājiem, uztura bagātinātājus regulāri lietojušajiem vīriešiem un sievietēm NO līmenis matos bija daudz augstāks nekā nelietotājiem ($p < 0,001$), turpretī pārējo grupu pārstāvjiem uztura bagātinātāju lietotājiem NO un NO' līmenis vidēji bija zemāks nekā nelietotājiem ($p > 0,05$).

Pārsteidzoši, ka krāsoto matu īpašniekiem NO un NO' līmenis matos konstatēts statistiski ticami zemāks, nekā nekrāsotajos matos ($p < 0,001$) neatkarīgi no dzimuma un pētāmās grupas, bet dzelzs līmeni matos tas būtiski neietekmēja. Jāatzīmē, ka mati analīzei bija ņemti pēc iespējas tuvāk ādai, kur matu pamatnes ātrāk nomainās, ataugot pēc krāsošanas, un kur varēja sagaidīt, ka mats būs vismazāk ietekmēts. Turpretī pretblaugznu šampūna lietošana būtiski nemainīja NO un NO' līmeni matos, kaut gan pētījumā noteiktais NO līmenis pretblaugznu šampūna lietotājiem bija nedaudz zemāks, nekā nelietotājiem ($p > 0,05$). Šajā gadījumā gan jāatzīmē, ka pretblaugznu šampūna lietotājiem biežāk nekā nelietotājiem EPR mērījumos tika reģistrēti augstas intensitātes papildu signāli, kas izkropļoja NO mērījumus, tāpēc šie dati tika izslēgti no turpmākas analīzes.

3.4. ČAES avārijas seku likvidētāju onkoloģiskā saslimstība

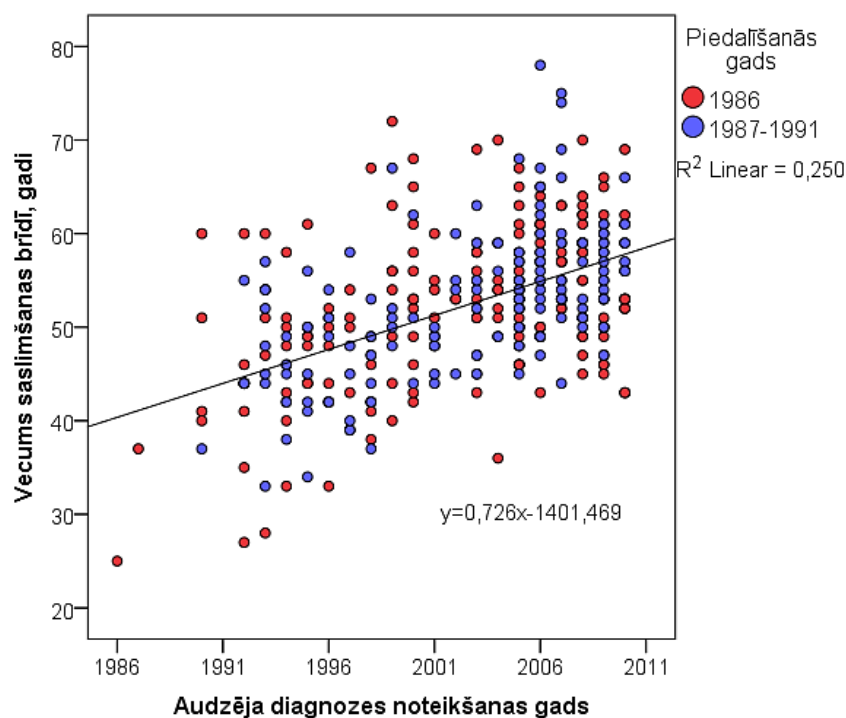
Kopumā tika analizēti 5950 ČAES avārijas seku likvidētāju dati. Viņu vidējais vecums avārijas likvidācijas darbu laikā bija $32,09 \pm 7,36$ gadi. 55% no viņiem avārijas likvidācijas darbos piedalījās 1986. gadā, bet pārējie 45% – no 1987. līdz 1991. gadam (galvenokārt 1987.–1988.g.). Šo 5950 avārijas seku likvidētāju vidū laikā no 1986. līdz 2010. gadam tika diagnosticēti 347 ļaundabīgo audzēju gadījumi jeb onkoloģiska slimība konstatēta katram 17. avārijas likvidētājam. Turklāt 8 cilvēkiem bija konstatēti

divi histoloģiski atšķirīgas izcelsmes ļaundabīgie audzēji ar dažu gadu intervālu. Vismaz 40% no visiem ar ļaundabīgiem audzējiem saslimušajiem pacientiem jau ir miruši. Vidējais vecums audzēja diagnosticēšanas brīdī bija $52,5 \pm 8,1$ gadi, bet radiācijas ekspozīcijas brīdī – $36,8 \pm 7,3$ gadi. Neliela saslimstības palielināšanās pēc ekspozīcijas radiācijai bija vērojama pēc četriem gadiem, bet nozīmīgs onkoloģiskās saslimstības pieaugums sākas pēc 16 gadu ilga latentā perioda (3.19. attēls).



3.19. att. Ļaundabīgo audzēju attīstības latentā perioda biežums ČAES avārijas seku likvidētājiem pēc ekspozīcijas radiācijai Černobiļā

Pacientiem ar jaunatklātajiem ļaundabīgajiem audzējiem dominējošais vecums pakāpeniski pieaug laika gaitā (3.20. attēls) un statistiski ticami korelēja ar latento periodu pēc radiācijas ekspozīcijas (Pīrsona korelācijas koeficients $r = 0,502$ un $p < 0,001$).



3.20. att. Ar ļaundabīgiem audzējiem saslimušo ČAES avārijas seku likvidētāju vecums diagnozes noteikšanas brīdī pa gadiem, uzrādot likvidācijas darbos piedalīšanās laika grupu (references līnija parādīta abām grupām kopā)

Ļaundabīgo audzēju incidence pakāpeniski pieauga no 0,84 uz 1000 cilvēku 1990. gadā līdz 6,68 uz 1000 likvidētāju 2009. gadā. Īpaši straujš saslimstības kāpums novērots no 2003. gada ar maksimumu 2005. gadā, kad tas sasniedza 8,37 gadījumus uz 1000 avārijas seku likvidētāju. Ļaundabīgo audzēju prevalence dzīvo ČAES avārijas seku likvidētāju vidū (vērtējot uz 2011. gada 1. janvāri) bija 49 gadījumi uz 1000 cilvēku. Turklāt 1986. gada dalībniekiem prevalence bija augstāka (53 gadījumi uz 1000), nekā 1987.–1991. gada dalībnieku vidū (45 gadījumi uz 1000) – OR 1,17 (95% TI (0,88; 1,57)). Pirmo vietu saslimstības struktūrā ieņēma uroģenitālās sistēmas ļaundabīgie audzēji (prostata – 78 gadījumi, nieru – 22, urīnpūšļa – 13, sēklinieku – 5 gadījumi), jeb 34,1% no visiem ļaundabīgiem audzējiem. Lielāks uroģenitālo audzēju incidences pieaugums bija novērojams no 2000. gada.

Dokumentētā saņemtā radiācijas deva bija pieejama tikai 51,5% ČAES avārijas seku likvidētāju ar neoplazmām. Devas mediāna bija 110,0 mSv (25. un 75. procentiles – attiecīgi bija 72,2 un 180,0 mSv). Turklāt radiācijas devas mediāna kopējā ČAES avārijas seku likvidētāju populācijā bija līdzīga – 113,0 mSv (80,0; 190,0). 53,4% likvidētāju ar neoplazmām piedalījās ČAES avārijas darbos 1986. gadā. Turklāt 40,9% viņu strādāja uzreiz pēc katastrofas, t.s. joda perioda laikā. 1986. gada dalībnieku ar

neoplazmām radiācijas dokumentēto devu mediāna bija 155,0 mSv (25. un 75. procentiles bija attiecīgi 107,5 un 200,0 mSv), kas bija statistiski ticami augstāka ($p < 0,001$) par 1987.–1991. gada ar audzējiem saslimušo dalībnieku saņemtajām devām (mediāna 84,35 mSv (46,4; 100,0)).

Izredzes attīstīties ļaundabīgiem audzējiem 1986. gada dalībniekiem bija praktiski vienādas salīdzinājumā ar 1987.–1991. gada dalībniekiem (OR 1,05 un 95% TI (0,84; 1,31)). Dažādu lokalizāciju ļaundabīgo audzēju attīstības izredžu attiecību analīze, salīdzinot 1986. gada dalībniekus ar 1987.–1991. gada dalībniekiem, parādīja, ka vairumā gadījumu lielāks risks ir personām, kas piedalījās likvidācijas darbā 1986. gadā, taču starpība nebija statistiski būtiska. Izredzes saslimt 1986. gada dalībniekiem ar dažādu lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem salīdzinājumā ar pārējo gadu dalībniekiem parādītas 3.8. tabulā. Īpaši augsts risks 1986. gada dalībniekiem bija saslimt ar hematoloģiskām malignitātēm, vairogdziedzera, aknu, aizkuņģa dziedzera, nieru, urīnpūšļa un galvas smadzeņu ļaundabīgiem audzējiem, kā arī attīstīties nezināmas izcelsmes metastāzēm. Pārsteidzoši, ka izredzes attīstīties resnās un taisnās zarnas ļaundabīgiem veidojumiem 1986. gada dalībniekiem bija pretējas – būtiski zemākas nekā 1987.–1991. gada dalībniekiem (OR 0,39, 95% TI (0,16; 0,95)).

3.8. tabula

Izredzes saslimt ar dažādu lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem 1986. gada ČAES avārijas seku likvidētājiem salīdzinājumā ar 1987.–1991. gada dalībniekiem (audzēju absolūtais skaits, izredžu attiecības (OR) un 95% ticamības intervāli (95% TI))

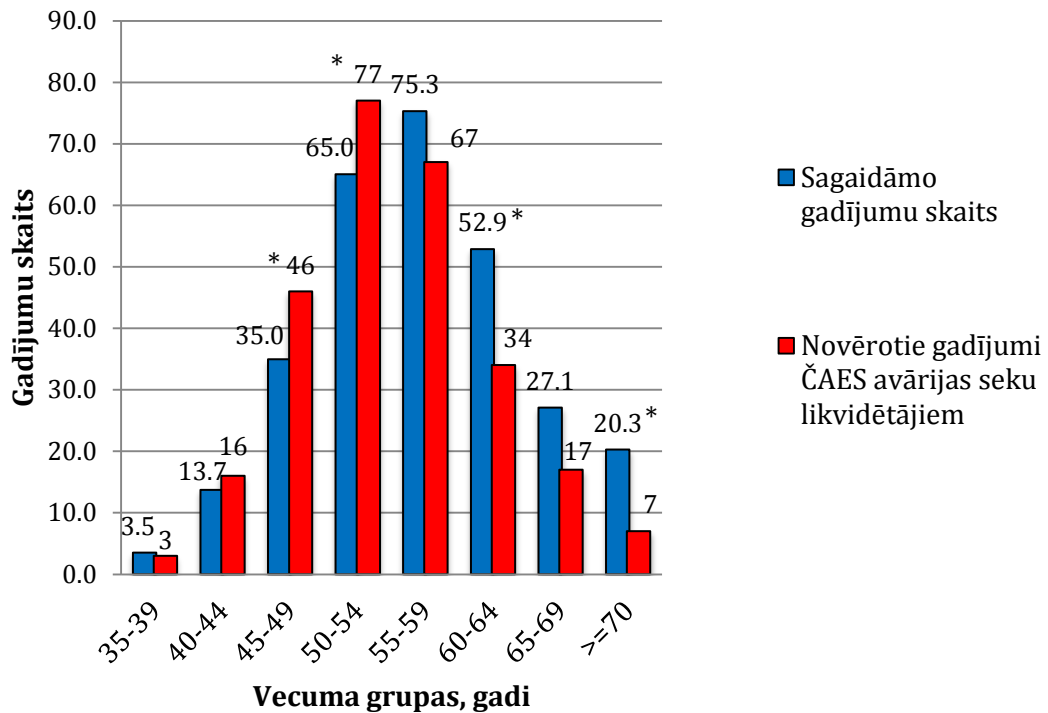
Ļaundabīgā audzēja lokalizācija	Absolūtais skaits			OR	95% TI
	1986.g.	1987.–1991.g.	Kopā		
Galvas smadzenes	8	5	13	1,33	0,44-4,08
Kuņģa un zarnu trakts:	46	42	88	0,91	0,60-1,39
mute, mēle, lūpas, rīkle	15	11	26	1,14	0,52-2,48
kuņģis	17	14	31	1,01	0,50-2,05
aknas	4	1	5	3,33	0,37-29,84
aizkuņģa dziedzeris	3	1	4	2,50	0,26-24,04
resnā un taisnā zarna	7	15	22	0,39	0,16-0,95

3.8. tabulas turpinājums

Ļaundabīgā audzēja lokalizācija	Absolūtais skaits			OR	95% TI
	1986.g.	1987.–1991.g.	Kopā		
Elpošanas sistēma:	35	28	63	1,04	0,63-1,72
plaušas	26	21	47	1,03	0,58-1,84
balsene	9	7	16	1,07	0,40-2,88
Uroģenitālā sistēma:	66	51	117	1,08	0,75-1,56
nieres	13	8	21	1,35	0,56-3,27
urīnpūslis	8	5	13	1,33	0,44-4,08
prostata	41	35	76	0,98	0,62-1,54
sēklinieki	2	2	4	0,83	0,12-5,91
dzimumloceklis	2	1	3	1,67	0,15-18,38
Vairogdziedzeris	6	2	8	2,50	0,50-12,40
Hematoloģiskas ļaundabīgas slimības	11	4	15	2,29	0,73-7,21
Nezināmas izcelsmes metastāzes	6	2	8	2,50	0,50-12,40
Kopā	187	149	336	1,05	0,84-1,31

Veikta arī ČAES avārijas seku likvidētāju saslimstības ar ļaundabīgiem audzējiem analīze, salīdzinot to ar netiešās standartizācijas metodi ar attiecīgā vecuma liekai jonizējošajai radiācijai neeksponētu Latvijas vīriešu populāciju. Detalizētāk analizēts laikposms no 1998. līdz 2010. gadam. Kopējā ČAES avārijas seku likvidētāju onkosaslimstība šajā laikposmā izrādījās ļoti tuva populācijas rādītājiem, pat nedaudz zemāka par Latvijas vīriešu rādītājiem. ČAES avārijas seku likvidētājiem no 1998. līdz 2010. gadam bija novēroti 267 ļaundabīgo audzēju gadījumi pret 292,8 sagaidāmajiem (SIR 0,91 un 95% TI (0,81; 1,03)). Taču vislielākās atšķirības bija saslimušo vecuma starpībā un lokalizācijas biežumā. No visiem šajā laikperiodā atklātajiem ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem 78% bija vecumā līdz 60 gadiem un tikai 22% – vecumā virs 60 gadiem. Turpretī vispārējā Latvijas vīriešu populācijā onkosaslimstība sāk strauji pieaugt pēc 55 gadu vecuma, sasniedzot maksimumu no 65 līdz 74 gadu vecumam. Visaugstākā saslimstība ar ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem novērota vecumā no 40 līdz 54 gadiem, kad tā statistiski ticami pārsniedza Latvijas vīriešu rādītājus (SIR 1,22 un 95% TI (1,03; 1,44)). Jāatzīmē, ka sākot no 60 gadu vecuma, onkosaslimstība ČAES avārijas seku

likvidētāju vidū bija statistiski ticami zemāka par Latvijas rādītājiem. Tā, piemēram, vecuma grupā no 60 līdz 64 gadiem kopējās onkoloģiskās slimības SIR bija 0,64 ar 95% TI (0,45; 0,90), bet vecuma grupā virs 70 gadiem – SIR bija pat 0,34 (95% TI (0,14; 0,71)). Grafiski kopējās onkoloģiskās slimības salīdzinājums starp abām populācijām ir redzams 3.21. attēlā.



3.21. att. Kopējā saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem salīdzinājumā ar attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu populāciju pa vecuma grupām (no 1998. līdz 2010. gadam)

* statistiski ticama atšķirība

Analizējot onkoloģiskās slimības pēc lokalizācijas, visbiežāk tika novērotas būtiskas atšķirības no vispārējās populācijas (3.9. tabula un 9. pielikums). ČAES avārijas seku likvidētājiem visaugstākā izrādījusies saslimstība ar prostatas ļaundabīgiem audzējiem, kura statistiski ticami vairāk nekā divas reizes pārsniegusi Latvijas vīriešu populācijas rādītājus analizētajā laikposmā (SIR 2,44 un 95% TI (1,93; 3,06)). Turklāt, sadalot pa vecuma grupām, tā bijusi vēl augstāka tieši jauniem vīriešiem. Vecuma grupā no 45 līdz 49 gadiem saslimstība ar prostatas vēzi ČAES avārijas seku likvidētājiem vairāk nekā 6 reizes pārsniedza attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu parametrus (SIR 6,25 un 95% TI (2,01; 14,59)), 50–54 gadu vecuma grupā– SIR 5,53 (95% TI (3,42; 8,45)), bet 55–59 gadu grupā – SIR 3,53 (95% TI (2,38; 5,04)). Sākot no 60 gadu vecuma, saslimstība ar

prostatas vēzi ČAES avārijas seku likvidētājiem kļuva tieši otrādi – zemāka par Latvijas populācijas rādītājiem. Pārsteidzoši, ka Latvijas vispārējās populācijās saslimstība ar prostatas vēzi sāka būtiski pieaugt no 60 gadu vecuma, sasniedzot maksimumu no 65 līdz 74 gadiem. Jāatzīmē, ka saslimstība ar prostatas vēzi ČAES avārijas seku likvidētājiem būtiski sāka pieaugt no 2003. gada (t.i., 17 gadu pēc Černobiļas avārijas), kad gada laikā tika atklāti 9 prostatas vēža gadījumi, un sasniedza maksimumu 2006. gadā (t.i., 20 gadu pēc avārijas), kad atklāja 16 gadījumu, tādējādi pārsniedzot Latvijas populācijas rādītājus tajā gadā vairāk nekā piecas reizes (SIR 5,52 un 95% TI (3,15; 8,96)). Turklāt atsevišķos gados noteiktās vecuma grupās saslimstība bija vēl augstāka nekā populācijā. Tā, piemēram, 2005. gadā 45–49 gadu vecuma grupā SIR bija sasniedzis pat 194,3 (95% TI (39,05; 567,63)), kad visi Latvijā šajā gadā un šajā vecuma grupā atklātie prostatas vēža gadījumi bija tieši ČAES avārijas seku likvidētājiem. Tātad laikposmā no 2003. līdz 2007. gadam saslimstība ar prostatas vēzi ČAES avārijas seku likvidētājiem bija stabili statistiski ticami no divām līdz piecām reizēm augstāka nekā vispārējā populācijā. Tikai 2010. gadā saslimstība nedaudz samazinājās, kad gada laikā bija atklāti tikai 5 prostatas vēža gadījumi, taču trīs no tiem tomēr 55-59 gadu vecuma grupā.

Saslimstība ar citiem uroģenitālās sistēmas ļaundabīgiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem kopumā nepārsniedz Latvijas vīriešu parametrus (3.9. tabula un 9. pielikums). Saslimstība ar nieru ļaundabīgajiem audzējiem bija ļoti tuva vispārējās populācijas rādītājiem (SIR 1,07 un 95% TI (0,64; 1,67)) – 19 novēroto gadījumu pret 17,8 sagaidāmajiem. Taču lielākā daļa konstatēto audzēju bija attīstījusies ČAES avārijas seku likvidētājiem līdz 49 gadu vecumam, tādējādi 45–49 gadu vecuma grupā tā statistiski ticami gandrīz trīs reizes pārsniedza attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu rādītājus (SIR 2,96 un 95% TI (1,28; 5,84)). Arī saslimstība ar urīnpūšļa ļaundabīgajiem audzējiem kopumā bija zemāka nekā populācijā (SIR 0,76 un 95% TI (0,38; 1,36)), bet vecumā līdz 49 gadiem tā pārsniedza vispārējās populācijas rādītājus, tomēr atšķirība nebija statistiski ticama (45–49 gadu vecuma grupā SIR bija 2,05 un 95% TI (0,41; 6,00)). Turpretī ČAES avārijas seku likvidētājiem vecākiem par 50 gadiem saslimstība ar urīnpūšļa vēzi bija zemāka par vispārējās populācijas rādītājiem.

Otrajā vietā pēc rādītāju pārsnieguma salīdzinājumā ar vispārējo Latvijas populāciju bija saslimstība ar vairogdziedzera ļaundabīgajiem audzējiem, kaut gan kopumā analizētajā laikperiodā ČAES avārijas seku likvidētājiem tika konstatēti tikai 4

gadījumi (pa vienam gadījumam 1998., 1999., 2001. un 2010. gadā). Tomēr ņemot vērā, ka vairogdziedzera vēzis ir samērā reta patoloģija vīriešiem, SIR kopumā sasniedza 2,08 (95% TI (0,56; 5,33)), turklāt 40–44 gadu vecuma grupā saslimstība statistiski ticami būtiski pārsniedza attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu rādītājus, SIR uzkāpjot līdz 14,29 (95% TI (2,87; 41,74)). No 2002. līdz 2009. gadam netika konstatēts neviens vairogdziedzera vēža gadījums, un tikai 2010. gadā tika atklāts viens sporādiskais gadījums 60–64 gadu vecuma grupā.

3.9. tabula

Černobiļas AES avārijas seku likvidētāju saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem salīdzinājumā ar attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu populācijas saslimstību laikposmā no 1998. līdz 2010. gadam (standartizētie saslimstības rādītāji un 95% ticamības intervāli)

Ļaundabīgo audzēju lokalizācija	SSK-10	Konstatēto gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Sagaidāmo gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SIR	95% TI
Prostata	C61	77	31,5	2,44*	1,93-3,06
Urīnpūslis	C66, C67	11	14,5	0,76	0,38-1,36
Nieres	C64, C65	19	17,8	1,07	0,64-1,67
Vairogdziedzeris	C73	4	1,9	2,10	0,56-5,33
Mutes dobums	C00-C06	12	7,0	1,70	0,89-3,01
Resnā zarna	C18-C21	17	24,2	0,70	0,41-1,12
Kuņģis	C16	25	24,1	1,04	0,67-1,53
Plaušas	C33, C34	35	62,6	0,56*	0,39-0,78
Balsene	C32	8	11,5	0,70	0,30-1,37
CNS	C70-C72	5	7,3	0,70	0,22-1,60
Visu lokalizāciju ļaundabīgie audzēji		267	292,8	0,90	0,81-1,03

* statistiski ticama atšķirība

Nākamās biežākās ļaundabīgas slimības ČAES avārijas seku likvidētājiem pēc salīdzinošas analīzes rezultātiem izrādījušies mutes dobuma ļaundabīgi audzēji, sasniedzot analizētajā laika periodā SIR 1,72 (95% TI (0,89; 3,01)). Turklāt saslimstība ar šiem audzējiem būtiski pieaug no 2003. gada, kad gada laikā atklāti trīs mutes dobuma vēži (2003. gadā SIR 5,88 un 95% TI (1,18; 17,19)). Sākot no 2005. gada, ČAES avārijas seku likvidētājiem praktiski katru gadu konstatēts vismaz viens mutes dobuma ļaundabīga audzēja gadījums, sasniedzot maksimumu 2009. gadā, kad tika atklāti četri gadījumi, no kuriem trīs 55–59 gadu vecuma grupā (attiecīgi SIR 33,33 un 95% TI (6,70; 97,39)). Kopumā laikposmā no 2003. līdz 2010. gadam, apvienojot visas vecuma grupas, ČAES avārijas seku likvidētāju saslimstība ar mutes dobuma ļaundabīgajiem audzējiem statistiski ticami pārsniedza Latvijas populācijas rādītājus vairāk nekā divas reizes (SIR 2,47 un 95% TI (1,28; 4,32)).

Saslimstībā ar citiem gremošanas trakta ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem analizētajā laikposmā netika novērots pārsniegums (3.9. tabula un 9. pielikums). Saslimstība ar kuņģa ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem bija praktiski vienāda ar Latvijas vispārējās populācijas saslimstību (SIR 1,04 un 95% TI (0,67; 1,53)). Maksimāla saslimstība novērota vecuma grupās no 40 līdz 49 gadiem – 11 gadījumu pret 4,6 sagaidāmajiem (SIR 2,39 un 95% TI (1,19; 4,28)). Turpretī vecākajās grupās saslimstība ar kuņģa vēzi bija mazāka nekā vispārējā populācijā, taču starpība nebija statistiski ticama. Bet saslimstība ar kolorektāliem vēžiem ČAES avārijas seku likvidētājiem bija zemāka nekā vispārējās populācijas visās vecuma grupās (SIR 0,70 un 95% TI (0,41; 1,12)), taču šis rādītājs nebija statistiski ticams. Kopumā analizētajā laikā tika atklāti 17 kolorektāla vēža gadījumu pret 24,2 sagaidāmajiem.

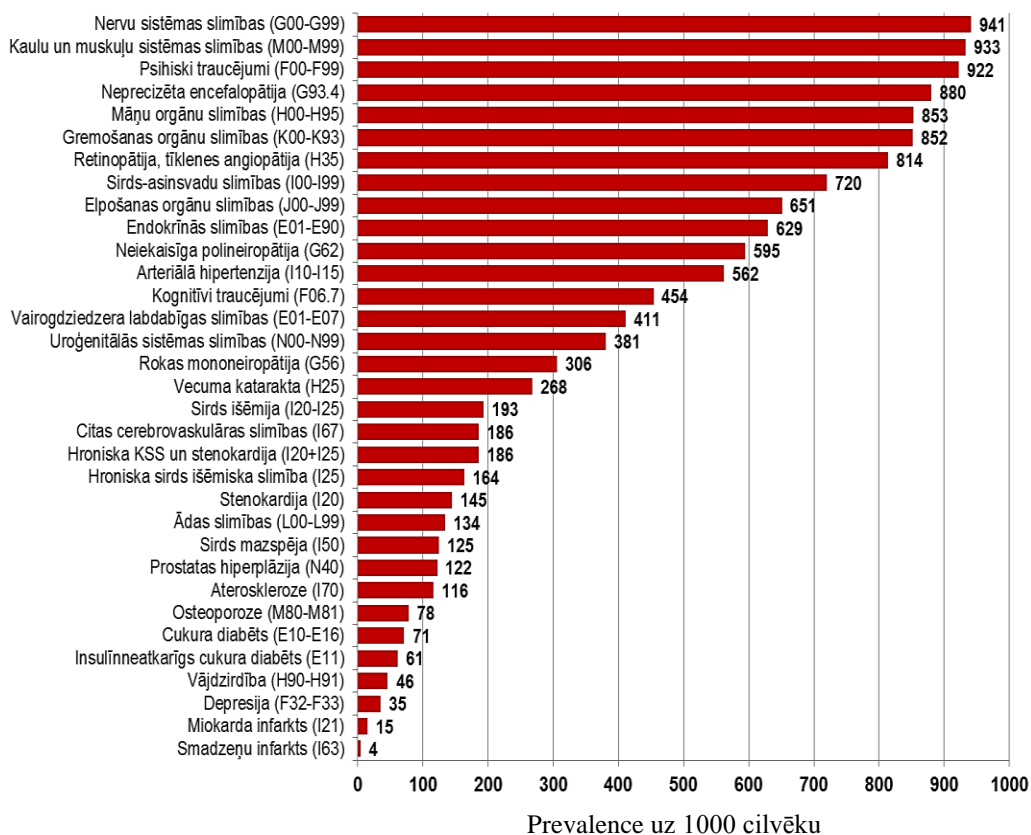
Saslimstība ar plaušu ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem analizētajā laikposmā arī bija gandrīz divreiz zemāka nekā populācijā (SIR 0,56 un 95% TI (0,39; 0,78)) visās vecuma grupās – novēroti 35 gadījumi pret 62,5 sagaidāmajiem. Tāpat arī saslimstība ar balsenes ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētāju vidū bija zem attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu rādītājiem (SIR 0,70 un 95% TI (0,30; 1,37)).

Saslimstība ar galvas smadzeņu ļaundabīgajiem audzējiem analizētajā laikā ČAES avārijas seku likvidētājiem bija salīdzinoši zema un kopumā nepārsniedza attiecīgā vecuma Latvijas populācijas rādītājus (SIR 0,69 un 95% TI (0,22; 1,60)) – novēroti 5 gadījumi pret 7,3 sagaidāmajiem. Taču jāatzīmē, ka visi šajā laikposmā

saslimušie bija vecumā līdz 54 gadiem, un 50-54 gadu vecuma grupā ČAES avārijas seku likvidētāju saslimstība divas reizes pārsniedza dotās vecuma kategorijas Latvijas populācijas parametrus (SIR 2,06 un 95% TI (0,55; 5,28)).

3.5. ČAES avārijas seku likvidētāju neonkoloģiskā saslimstība

Prevalences analīzē tika novērtēti 3993 ČAES avārijas seku likvidētāju veselības stāvokļa dati, t.i., cilvēku, kuri 2011. gada 1. janvārī bija dzīvi un iepriekšējos gados izmeklēti Aroda un radiācijas medicīnas centrā. Novērtēto personu vecuma mediāna bija 54 gadi (25. un 75. procentiles attiecīgi bija 49 un 59 gadi). No viņiem 2171 cilvēks piedalījās avārijas likvidācijas darbos 1986. gadā. Dotās grupas vecuma mediāna bija 53 gadi (48; 59). 1822 cilvēki piedalījās laika periodā no 1987. līdz 1991. gadam - vecuma mediāna bija 54 gadi (49; 59). ČAES avārijas seku likvidētāju visbiežāko hronisko slimību prevalence (2011. gada sākumā) kopumā un, iedalot to pēc avārijas likvidācijas darbu laika, parādīta 3.22. attēlā un 10. pielikuma 1. tabulā.



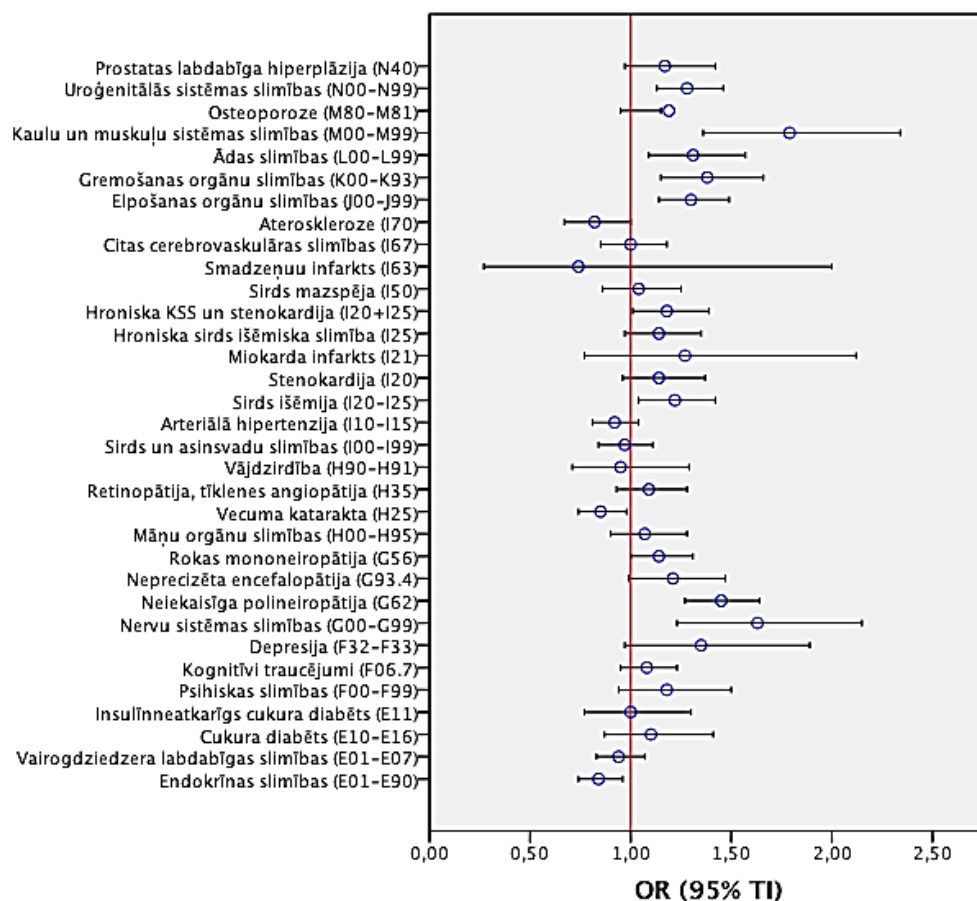
3.22. att. Biežāko neonkoloģisko hronisko slimību prevalence dzīvo ČAES avārijas seku likvidētāju vidū uz 2011. gada 1. janvāri (prevalence uz 1000 cilvēku)

Pirmo vietu saslimstības struktūrā ieņēma nervu sistēmas slimības (941 gadījums uz 1000 cilvēku), otrajā vietā – kaulu un muskuļu sistēmas slimības (933 uz 1000), bet trešajā vietā – psihiskie traucējumi (922 uz 1000). Tālāk seko maņu orgānu, gremošanas orgānu un sirds un asinsvadu sistēmas slimības. Praktiski visiem ČAES avārijas seku likvidētājiem bija vairākas slimības vienlaicīgi. 10. pielikuma 1. tabulā redzams ka, starp abām ČAES avārijas seku likvidētāju darba laika grupām nebija vērojama būtiska atšķirība saslimstības ziņā, izņemot depresiju (OR 0,71 un 95% TI (0,51; 0,99)), vecuma kataraktu (OR 0,69 un 95% TI (0,60; 0,79)) un citas cerebrovaskulāras slimības (OR 0,83 un 95% TI (0,70; 0,97)), kuras statistiski ticami biežāk tika novērotas 1987.–1991. gada dalībniekiem salīdzinājumā ar 1986. gada dalībniekiem. Pārējās slimības sastopamas abās grupās aptuveni vienādi bieži – atšķirības starp apakšgrupām nebija statistiski ticamas.

Iedalot likvidētājus pēc darba veida Černobiļas avārijas likvidācijas laikā, 1694 veica zemes un dezaktivācijas darbus, bet 2299 – pārējos (no radioaktīvā piesārņojuma viedokļa „tīrākus”) darbus. Turklāt viņu vecuma struktūrā nebija konstatētas būtiskas atšķirības ($p > 0,05$). ČAES avārijas seku likvidētāju biežāko neoncologisko slimību prevalence 2011. gada sākumā, iedalot pēc darba veida, parādīta 10. pielikuma 2. tabulā.

Pēc aprēķinu rezultātu apkopojuma 10. pielikuma 2. tabulā var secināt, ka iedalījums pēc darba veida Černobiļā atklāj vairāk statistiski ticamu atšķirību starp apakšgrupām nekā iedalījums pēc piedalīšanās laika. Zemes un dezaktivācijas darbu grupā novērotas statistiski ticami lielākas izredzes (3.23. attēls) attīstīties nervu sistēmas slimībām (OR 1,63 un 95% TI (1,23; 2,15)), to skaitā neiekaisīgajai polineuropātijai (OR 1,45 un 95% TI (1,27; 1,64)) un rokas mononeuropātijai (OR 1,14 un 95% TI (1,0; 1,31)). Statistiski ticami lielākās izredzes attīstīties zemes darbu grupā bija arī sirds išēmijai (OR 1,22 un 95% TI (1,04; 1,42)), elpošanas orgānu slimībām (OR 1,30 un 95% TI (1,14; 1,49)), gremošanas orgānu slimībām (OR 1,38 un 95% TI (1,15; 1,66)), ādas slimībām (OR 1,31 un 95% TI (1,09; 1,57)), kaulu un muskuļu sistēmas slimībām (OR 1,79 un 95% TI (1,36; 2,34)), kā arī uroģenitālās sistēmas slimībām (OR 1,28 un 95% TI (1,13; 1,46)). Turpretī pārējo darbu grupā statistiski ticami lielākas izredzes bija attīstīties endokrīnām slimībām (OR 0,84 un 95% TI (0,74; 0,96)) un vecuma kataraktai (OR 0,85 un 95% TI (0,74; 0,98))¹.

¹ Parādītās izredžu attiecības (OR) aprēķinātas, salīdzinot zemes darbu grupu pret pārējo darbu grupu



3.23. att. ČAES avārijas seku likvidētāju izredzes saslimt ar biežākām neoncologiskām hroniskām slimībām, salīdzinot zemes/dezaktivācijas darbu veicējus ar pārējo darbu veicējiem (OR un 95% TI)

Analīzē iekļaujot gan veikto darbu veidus ČAES avārijas likvidācijas laikā, gan piedalīšanās gadus, visi dalībnieki tika iedalīti augsta un zema riska grupā. Augsta riska grupā ietilpa cilvēki (n=1047), kuri piedalījās likvidācijā 1986. gadā un veica zemes un dezaktivācijas darbus. Viņu vecuma mediāna bija 53 gadi (25. un 75. procentiles attiecīgi – 49 un 59 gadi) un moda 46 gadi. Zema riska grupā iekļauti cilvēki, kuri piedalījās 1987.–1991. gadā un veica pārējos darbus (n=2946), viņu vecuma mediāna bija 55 gadi (50; 59), bet moda 53 gadi. Saslimstības salīdzinošās analīzes rezultāti, iedalot pēc riska grupām, ir parādīti 10. pielikuma 3. tabulā, kur izredžu attiecības attīstīties noteiktai slimībai aprēķinātas, attiecinot augsta riska grupu pret zema riska grupu. 10. pielikuma 3. tabulā redzams, ka iegūtie rezultāti ir diezgan tuvi tiem, kādi bija iegūti, iedalot ČAES avārijas seku likvidētājus pēc darba veida. Tomēr, izvērtējot prevalences rādītājus apakšgrupās, izrādījās, ka sirds išēmijas prevalence augsta riska grupā ir bijusi 212 gadījumu uz 1000 (zemes darbu grupā tā bija 210 gadījumu uz 1000, bet 1986. gada grupā – 190 gadījumu uz 1000). Tāpat arī hroniskas KSS un

stenokardijas prevalence augsta riska grupā ir bijusi 201 gadījums uz 1000 (zemes darbu grupā – 200 gadījumu uz 1000, bet 1986. gada grupā – 183 gadījumi uz 1000).

Ņemot vērā, ka vislielākās statistiski ticamas prevalences atšķirības konstatētas dažāda darba veida grupās, turpmākā analīze pēc vecuma grupām tika veikta, salīdzinot zemes darbu veicēju prevalences rādītājus ar pārējo darbu veicējiem. Salīdzinošas analīzes rezultāti ir apkopoti 10. pielikuma 4. tabulā. Kā redzams, analizējot prevalences atšķirības starp zemes darbu veicējiem un pārējo darbu darītājiem pēc vecuma grupām, ir atrastas būtiskas atšķirības starp apakšgrupām. Neskatoties uz to, ka abās darba grupās cukura diabēts ir sastopams aptuveni vienādi bieži, vecuma grupā zem 49 gadiem cukura diabēta prevalence zemes darbu grupā ir statistiski ticami divas reizes lielākā nekā pārējo darbu grupā (OR 2,09 un 95% TI (1,05; 4,15)). Arī insulīnneatkarīgā diabēta prevalence šajā vecuma grupā ir būtiski augstākā nekā pārējo darbu grupā, bet starpība nav statistiski ticama (OR 1,57 un 95% TI (0,76; 3,25)). Turpretī vairogdziedzera labdabīgas slimības biežāk sastopamas pārējo darbu grupā praktiski visās vecuma grupās, bet atšķirības nav statistiski ticamas.

Vērtējot izredzes attīstīties psihiskiem traucējumiem, zemes darbu grupas darbiniekiem ir statistiski ticami lielākās izredzes saslimt ar depresiju 60-69 gadu vecumā (OR 2,93 un 95% TI (1,41; 6,09)), bet mazākā mērā – vecumā zem 49 gadiem (OR 2,01 un 95% TI (0,92; 4,37)), nekā pārējo darbu grupas darbiniekiem. Lielākas izredzes attīstīties nervu sistēmas slimībām ir zemes darbu veicējiem visās vecuma grupās, turklāt jaunākā vecumā tās ir būtiski lielākas nekā pārējo darbu grupā. Turpretī izredzes attīstīties vecuma kataraktai ir lielākas tieši pārējo darbu grupā, turklāt izredzes pieauga līdz ar vecumu, tomēr starpība nebija statistiski ticama. Interesanti, ka izredzes iegūt vājdzirdību bija lielākas zemes darbu veicējiem jaunākiem par 49 gadiem salīdzinājumā ar pārējo darbu darītājiem (OR 1,49 un 95% TI (0,65; 3,41)).

No visām sirds un asinsvadu slimībām lielākās izredzes attīstīties arteriālai hipertensijai, aterosklerozei un smadzeņu infarktā bija novērotas pārējo darbu grupā, gk. jaunākā vecumā, turpretī zemes darbu grupā biežākas bija pārējās išēmiskās sirds slimības, turklāt statistiski ticami biežāk jaunākā vecumā (zem 59 gadiem). Piemēram, izredzes attīstīties miokarda infarktā zemes darbu darītājiem jaunākiem par 49 gadiem ir gandrīz trīs reizes lielākas nekā pārējo darbu veicējiem (OR 2,73 un 95% TI (0,50; 14,96)).

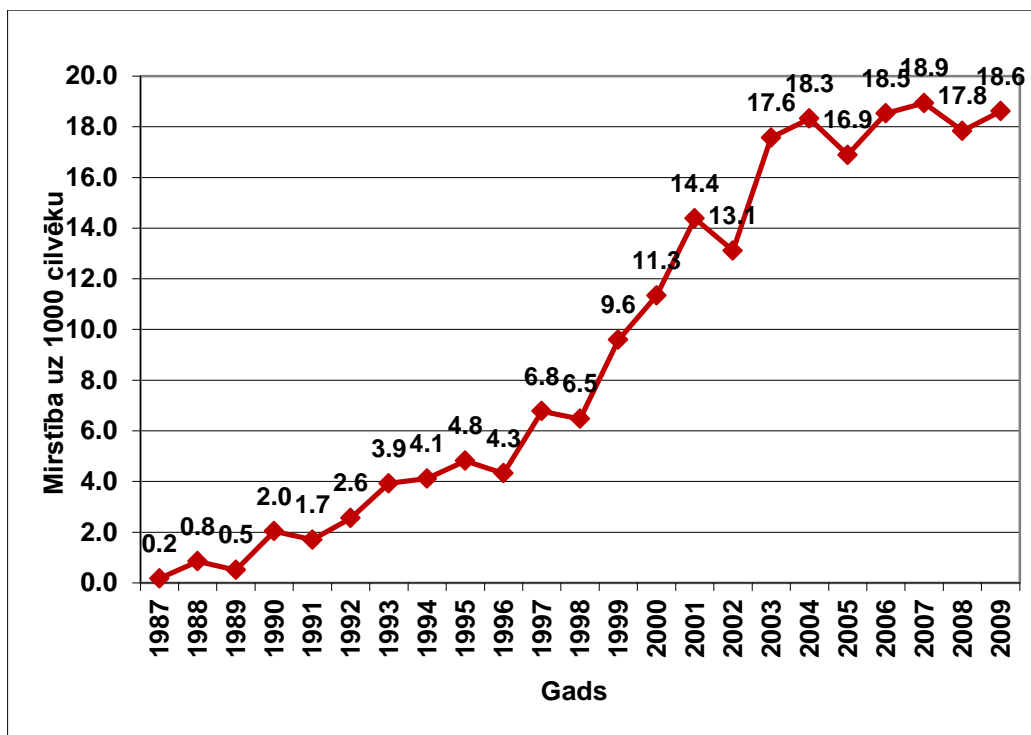
Izredzes attīstīties elpošanas orgānu slimībām ir lielākas arī zemes darbu darītājiem ar statistiski ticamām atšķirībām no 50 līdz 59 gadu vecumam (OR 1,46 un

95% TI (1,21; 1,77)) un vecumā virs 70 gadiem (OR 6,12 un 95% TI (1,33; 28,16)). Izredzes iegūt gremošanas orgānu slimību jaunākajā vecumā arī ir augstākas zemes darbu darītājiem. Maksimālas izredzes attīstīties ādas slimībām zemes darbu darītājiem bijušas no 50 līdz 59 gadu vecumam (OR 1,56 un 95% TI (1,21; 2,02)). Kaulu un muskuļu sistēmas slimības ir daudz biežāk novērotas zemes un dezaktivācijas darbu veicējiem jaunākiem par 49 gadiem (OR 1,93 un 95% TI (1,22; 3,04)), kā arī vecumā no 50 līdz 59 gadiem (OR 1,93 un 95% TI (1,28; 2,90)) salīdzinājumā ar pārējo darbu darītājiem. Turklāt izredzes attīstīties osteoporozei zemes darbu veicējiem pieaug līdz ar vecumu. Izredzes attīstīties uroģenitālās sistēmas slimībām zemes darbu grupā statistiski ticami pārsniedz pārējo darbu darītāju grupu vecumā no 50 līdz 59 gadiem (OR 1,35 un 95% TI (1,13; 1,62)), to skaitā izredzes attīstīties prostatas hiperplāzijai pārsniedz pārējo darbu grupu vecumā no 50 līdz 69 gadiem, taču šīs atšķirības nebija statistiski ticamas.

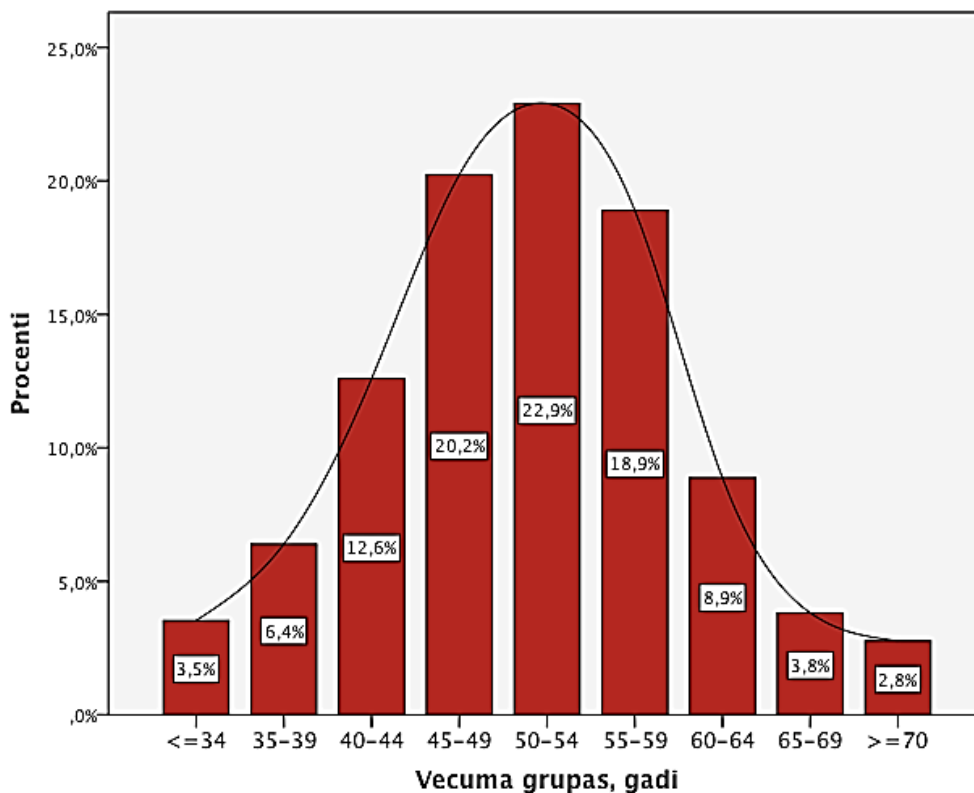
3.6. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība

Kopumā laikposmā no 1986. gada 26. aprīļa līdz 2010. gada 1. janvārim no 6004 Latvijas ČAES avārijas seku likvidētājiem miruši bija 1018 cilvēki, t.i. 17% avārijas likvidētāju nepilnu 24 gadu laikā; pirmais nāves gadījums konstatēts 1987. gadā. Turpmāk ik gadu nāves gadījumu skaits pakāpeniski pieauga, sasniedzot maksimumu 2004. gadā, kad gada laikā miruši 84 cilvēki. Analizējot ČAES avārijas seku likvidētāju kopējo mirstību uz 1000 cilvēku, konstatēts, ka 1987. gadā mirstība bija 0,2 gadījumi uz 1000 ČAES avārijas seku likvidētāju, bet 2009. gadā tā sasniedza jau 18,6 gadījumus uz 1000, t.i., pieauga 93 reizes (3.24. attēls).

ČAES avārijas seku likvidētāju vidējais vecums avārijas likvidācijas brīdī bijis $32,09 \pm 7,36$ gadi, bet 2009. gadā dzīvo likvidētāju vidējais vecums bija $53,93 \pm 7,07$ gadi. Savukārt miršanas vecums šajā laikposmā svārstījās no 24 līdz 89 gadiem (vidēji $51,03 \pm 9,11$ gadi), no tiem 84,5% nomira, nesasniedzot 59 gadu vecumu (3.25. attēls), turklāt no 1987. līdz 1999. gadam vidējais miršanas vecums bija no 40 līdz 45 gadiem.



3.24. att. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības dinamika no 1987. līdz 2009. gadam (nāves gadījumu skaits uz 1000 cilvēku)



3.25. att. 1987.-2009. gadā mirušo ČAES avārijas seku likvidētāju sadalījums pa vecuma grupām (procenti no kopējā mirušo skaita)

Salīdzinot mirstību laikposmā no 1987. līdz 2009. gadam starp 1986. un 1987.–1991. gada avārijas seku likvidētājiem, konstatēts, ka kopumā izredzes nomirt abu grupu pārstāvjiem bija praktiski vienādas (OR 0,93, 95% TI (0,80; 1,08)). Abās grupās vidējais miršanas vecums laikposmā no 1987. līdz 2009. gadam būtiski neatšķīrās. Taču, analizējot viņu vecumu starojuma ekspozīcijas laikā, tika konstatēts, ka vislielākās izredzes mirt bija gados jauniem 1986. gada dalībniekiem, kas piedalījās avārijas likvidācijas darbos vecumā līdz 29 gadiem (OR 1,14, 95% TI (0,81; 1,61)), no 30 līdz 39 gadiem (OR 1,16, 95% TI (0,94; 1,43)) un no 40 līdz 49 gadiem (OR 1,17, 95% TI (0,83; 1,65)). Savukārt no tiem, kuri ekspozīcijas brīdī bija vecāki par 50 gadiem, 2,8 reizes lielākas izredzes nomirt bija tieši 1987.–1991. gada dalībniekiem (OR 0,36, 95% TI (0,14; 0,87), salīdzinot 1986. gada avārijas likvidētājus ar 1987.–1991. gada dalībniekiem).

Sadalot visus mirušos ČAES avārijas seku likvidētājus pēc latentā perioda no radiācijas ekspozīcijas līdz nāvei un salīdzinot 1986. gada dalībniekus ar 1987.–1991. gada dalībniekiem, secināts, ka statistiski ticami ātrāk pēc radiācijas ekspozīcijas bija miruši tieši 1987.–1991. gada likvidētāji (pēc 10–19 gadu latentā perioda). Savukārt 1986. gada dalībnieku mirstība statistiski ticami pārsniedza 1987.–1991. gada dalībnieku rādītājus pēc 20 gadu gara latentā perioda (3.10. tabula). Īpaši nozīmīgas atšķirības bija vērojamas gados jaunu dalībnieku vidū. Jāatzīmē, ka 10–19 gadus pēc radiācijas ekspozīcijas 1986. gada dalībnieku grupā bija vērojams mazāks vidējais miršanas vecums nekā 1987.–1991. gada dalībniekiem ($p < 0,05$). 3.26. attēlā parādīts mirušo ČAES avārijas seku likvidētāju sadalījums pēc vecuma radiācijas ekspozīcijas brīdī un latentā perioda no ekspozīcijas līdz nāvei.

Runājot par ČAES avārijas seku likvidētāju vecumu jonizējošās radiācijas iedarbības kontekstā, jāatceras, ka unikālas radiācijas ekspozīcijas ziņā tā ir slēgta kohorta, kura ar laiku noveco un izmirst. Tādēļ pieaugot likvidētāju vecumam, var sagaidīt mirstības pieaugumu. Svarīgi ir radiācijas iedarbībai eksponētās populācijas mirstību analizēt salīdzinājumā ar attiecīga vecuma Latvijas vīriešu populāciju.

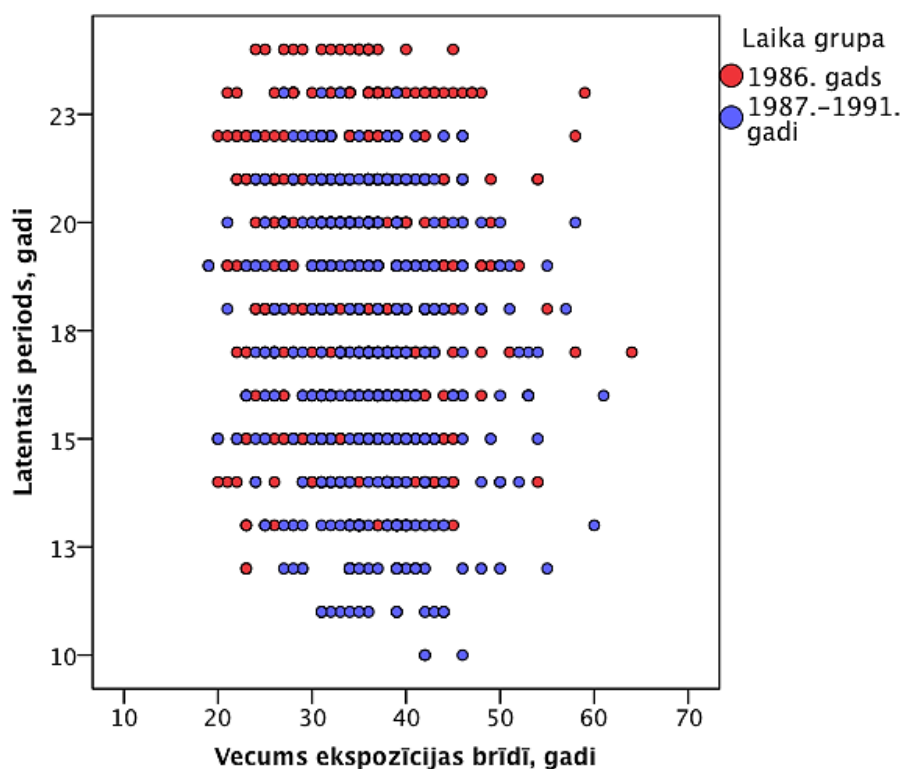
Analizējot detalizētāk datus par laikposmu no 1999. līdz 2009. gadam (3.11. tabula), varam konstatēt, ka 1999. gadā miršanas vecuma mediāna bija 50 gadu (25. un 75. procentiles attiecīgi bija 42 un 53 gadi), bet 2009. gadā šie rādītāji bija attiecīgi 57 gadi (54 un 62 gadi).

1986. un 1987.–1991. gada ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības salīdzinājums atkarībā no latentā perioda garuma no radiācijas ekspozīcijas līdz miršanai un vecuma ekspozīcijas brīdī laikposmā no 1987. līdz 2009. gadam

Vecums radiācijas ekspozīcijas brīdī, gadi	Latentais periods, gadi					
	10-14		15-19		≥20	
	OR [†]	95% TI	OR [†]	95% TI	OR [†]	95% TI
≤29	0,77	0,34-1,75	0,85	0,53-1,36	1,97*	1,08-3,64
30-39	0,47*	0,29-0,79	1,28	0,96-1,72	1,47*	1,06-2,03
40-49	0,70	0,37-1,32	0,85	0,54-1,34	3,03*	1,58-6,05
≥50	0,17	0,02-1,51	0,31*	0,10-0,93	2,46	0,43-14,15
Kopā	0,48*	0,34-0,67	0,86	0,70-1,06	1,51*	1,18-1,94

[†] 1986. gada rādītāji salīdzināti ar 1987.–1991. gada dalībnieku rādītājiem

* statistiski ticama atšķirība

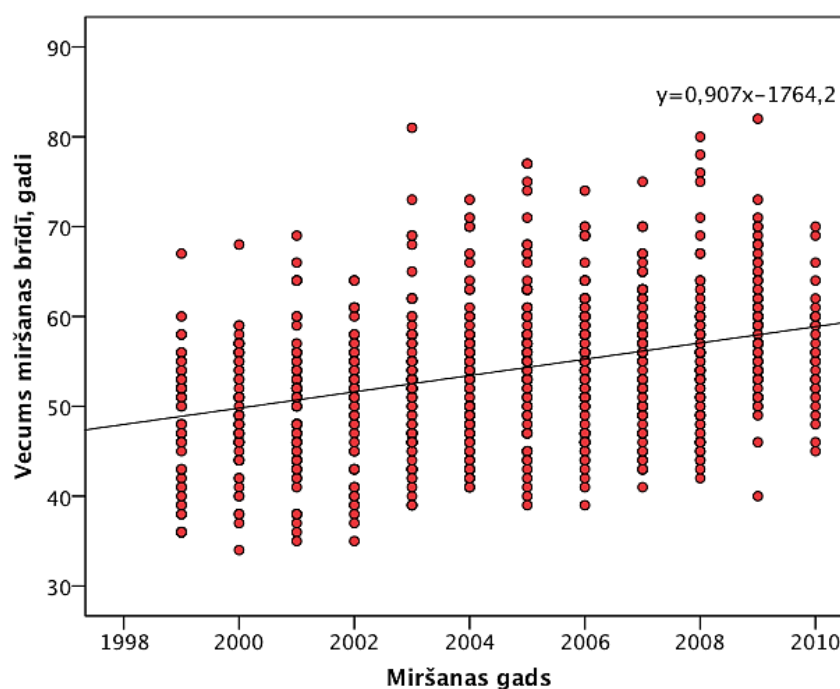


3.26. att. 1987.–2009. gadā mirušo ČAES avārijas seku likvidētāju sadalījums pēc vecuma radiācijas ekspozīcijas brīdī un latentā perioda no radiācijas iedarbības līdz miršanai (gadi), kā arī atkarībā no piedalīšanās gada avārijas likvidācijas darbos

**ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības rādītāju un miršanas vecuma
dinamika laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam**

Gads	Miruso skaits	Miršanas vecums		Procentiles			Vidējais vecums	Mirstība uz 1000 cilvēku
		minimālais	maksimālais	25.	50.	75.		
1999	47	36	67	42	50	53	48,39	9,6
2000	55	34	68	46	49	55	49,43	11,3
2001	69	35	69	45	50	54	49,81	14,4
2002	62	35	64	46	52	55	50,80	13,1
2003	82	39	81	46	52	55	51,84	17,6
2004	84	41	73	47	52	57	52,59	18,3
2005	76	39	77	50	55	61	55,80	16,9
2006	82	39	74	49	55	60	54,61	18,5
2007	83	41	75	50	55	59	54,96	18,9
2008	77	42	80	49	54	59	55,13	17,8
2009	79	40	82	54	57	62	58,35	18,6

ČAES avārijas seku likvidētāju miršanas vecuma regresijas analīze atkarībā no miršanas gada parādīja statistiski ticamu miršanas vecuma pieaugumu ar katru nākamo gadu (regresijas vienādojums $y = 0,907x - 1764,177$, Pīrsona korelācijas koeficients $r = 0,345$, $p < 0,001$). 3.27. attēlā atspoguļots ČAES avārijas seku likvidētāju miršanas vecums pa gadiem.



3.27. att. ČAES avārijas seku likvidētāju miršanas vecums pa gadiem

Salīdzinot ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības rādītājus ar Latvijas vīriešu populāciju no 1999. līdz 2009. gadam ar netiešās standartizācijas metodi, tika konstatēts, ka kopējās mirstības parametri šajā laikposmā ir ļoti līdzīgi – standartizētais mirstības rādītājs (SMR) ir 1,00 (95% TI (0,99; 1,18)), taču vislielākā starpība ir mirušo cilvēku vecuma atšķirībās. Vecumā no 45 līdz 59 gadiem ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība kopumā laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam nedaudz pārsniedza Latvijas vīriešu mirstību attiecīgajā vecuma grupā (SMR 1,10 un 95% TI (0,99; 1,18)). Turklāt analizējot standartizētus mirstības rādītājus atsevišķi pa gadiem un vecuma grupām, konstatēts, ka šie parametri laika gaitā mainās. Piemēram, no 1999. līdz 2003. gadam 35–39 gadu vecuma grupā ČAES avārijas seku likvidētāju novērotā mirstība pārsniedza sagaidāmo vidēji 1,2 reizes, taču atšķirības nebija statistiski ticamas. Savukārt, 2006. gadā šajā pašā vecuma grupā (35–39 gadi) SMR bija 2,0 (95% TI (0,03; 10,91)). Vēlākajos gados šāda mirstības palielināšanās salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populācijas rādītājiem novirzījās uz vecuma grupu no 40 līdz 54 gadiem. 2008. gadā vecuma grupā no 45 līdz 49 gadiem ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība pārsniedza sagaidāmo 1,6 reizes (95% TI (0,93; 2,56)), bet 2009. gadā 50–54 gadu vecumā – 1,5 reizes (95% TI (0,97; 2,30)). Vienlaikus vecumā līdz 50 gadiem 2009. gadā mirstība bija jau samazinājusies. 2009. gadā ČAES avārijas seku likvidētājiem vecuma grupā no 40 līdz 44 gadiem SMR bija 0,60 un 95% TI (0,01; 3,50), bet 45–49 gadu vecuma grupā – SMR bija 0,20 (95% TI (0,03; 0,86)).

Jāatzīmē, ka ČAES avārijas seku likvidētājiem, kas bija vecāki par 60 gadiem, mirstība kopumā bija pat zemāka nekā Latvijas vīriešu populācijā. Tā, piemēram, laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam, vecuma grupā no 60 līdz 64 gadiem ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība bija statistiski ticami zemāka par attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu mirstību (SMR 0,80 un 95% TI (0,64; 0,99)). To varētu izskaidrot ar nelielu likvidētāju skaitu šajās vecuma grupās, jo, kā jau minēts, likvidētāju vidējais vecums 2009. gadā bija 58 gadi. Tādēļ var sagaidīt, ka pēc dažiem gadiem, novecojot avārijas seku novēršanas dalībniekiem, tieši vecuma grupās pēc 60 gadiem sāks pieaugt mirstība.

3.12. tabulā ir apkopoti standartizētie mirstības rādītāji ČAES avārijas seku likvidētājiem pa gadiem un vecuma grupām. Statistiski ticamas atšķirības no attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu populācijas atzīmētas ar zvaigznīti (*).

**ČAES avārijas seku likvidētāju standartizētie mirstības rādītāji (SMR)
salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populāciju no 1999. līdz 2009. gadam pa vecuma
grupām**

Vecuma grupas	Gadi											Summāri par periodu
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
30-34	-	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4
35-39	1,1	0,5	1,1	1,2	1,2	-	1,0	2,0	-	-	-	0,9
40-44	0,6	0,7	0,9	0,8	1,2	1,5	0,8	0,7	1,1	1,3	0,6	0,9
45-49	0,7	1,3	1,2	0,6	1,6*	1,5	0,8	1,1	1,2	1,6*	0,2*	1,1
50-54	1,4	0,7	1,3	1,2	1,3	1,1	0,8	1,0	1,0	1,1	1,5*	1,1
55-59	0,8	1,6	0,7	1,1	1,1	1,2	1,2	1,0	1,2	0,9	1,0	1,1
60-64	0,3	-	0,9	0,9	0,7	0,8	1,1	1,1	0,7	0,6	1,0	0,8*
65-69	0,5	0,5	0,9	-	1,2	0,5	1,1	0,7	1,0	0,4	1,2	0,8
70-74	-	-	-	-	0,5	1,7	0,8	1,0	0,6	0,3	1,0	0,6
75-79	-	-	-	-	-	-	1,8	-	0,5	1,6	-	0,6
80+	-	-	-	-	3,2	-	-	-	-	0,6	0,5	0,4
summāri visām vecuma grupām	0,8	0,9	1,0	0,9	1,2*	1,2	1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	1,0

* statistiski ticamas atšķirības

Vienlaikus analizējot potenciāli zaudētos dzīves gadus (PZDG), noskaidrots, ka kopumā laikā no 1999. līdz 2009. gadam PZDG rādītājs bija praktiski vienāds ar Latvijas vīriešu populācijas rādītājiem (9702 novērotie PZDG pret 9530 sagaidāmo PZDG), taču, tāpat kā situācijā ar standartizētas mirstības rādītājiem, būtiskākā starpība bija vecuma grupās. Vecuma grupā no 45 līdz 49 gadiem ČAES avārijas seku likvidētāju PZDG rādītājs bija statistiski ticami nedaudz augstāks par Latvijas vīriešu populācijas rādītājiem (SIR 1,10 un 95% TI (1,03-1,08)). PZDG rādītāju izmaiņu tendences ČAES avārijas seku likvidētājiem salīdzinājumā ar attiecīga vecuma Latvijas vīriešiem bija līdzīgas SMR atšķirību tendencēm, taču vairumā gadījumu ļāva noskaidrot statistiski ticamas atšķirības. ČAES avārijas seku likvidētāju PZDG rādītāju salīdzinājuma rezultāti ar Latvijas vīriešu populāciju, izmantojot netiešās standartizācijas metodi, atspoguļotas 3.13. tabulā, kur parādīti standartizētie incidences rādītāji, kas aprēķināti pēc PZDG novērotiem un sagaidāmiem lielumiem; statistiski ticamas atšķirības atzīmētas ar zvaigznīti (*).

**ČAES avārijas seku likvidētāju potenciāli zaudēto dzīves gadu
salīdzinājums ar Latvijas vīriešu populāciju no 1999. līdz 2009. gadam pa vecuma
grupām (standartizētie incidences rādītāji (SIR), kas aprēķināti pēc potenciāli
zaudēto dzīves gadu novērotiem un sagaidāmiem lielumiem)**

Vecuma grupas	Gadi											Summāri par periodu
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
30-34	-	1,5*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4*
35-39	1,2*	0,5*	1,2*	1,3*	1,2*	-	0,9	2,0*	-	-	-	1,0
40-44	0,6*	0,8*	1,0	0,8*	1,2*	1,5*	0,8*	0,7*	1,2	1,3*	0,6*	0,9*
45-49	0,6*	1,2*	1,1	0,5*	1,5*	1,5*	0,8*	1,1	1,2*	1,6*	0,2*	1,0
50-54	1,3*	0,6*	1,3*	1,2*	1,3*	1,1	0,8*	1,0	1,0	1,1	1,6*	1,1*
55-59	0,9	1,8*	0,7*	1,0	1,0	1,2	1,1	0,9	1,2*	0,9	1,0	1,1*
60-64	0,3*	-	1,0	1,0	0,8	0,9	1,2	1,2	0,7*	0,6*	1,0	0,8*
summāri visām vecuma grupām	0,8*	0,9*	1,1*	0,9*	1,3*	1,2*	0,9*	1,0	1,1*	1,2*	1,0	1,0*

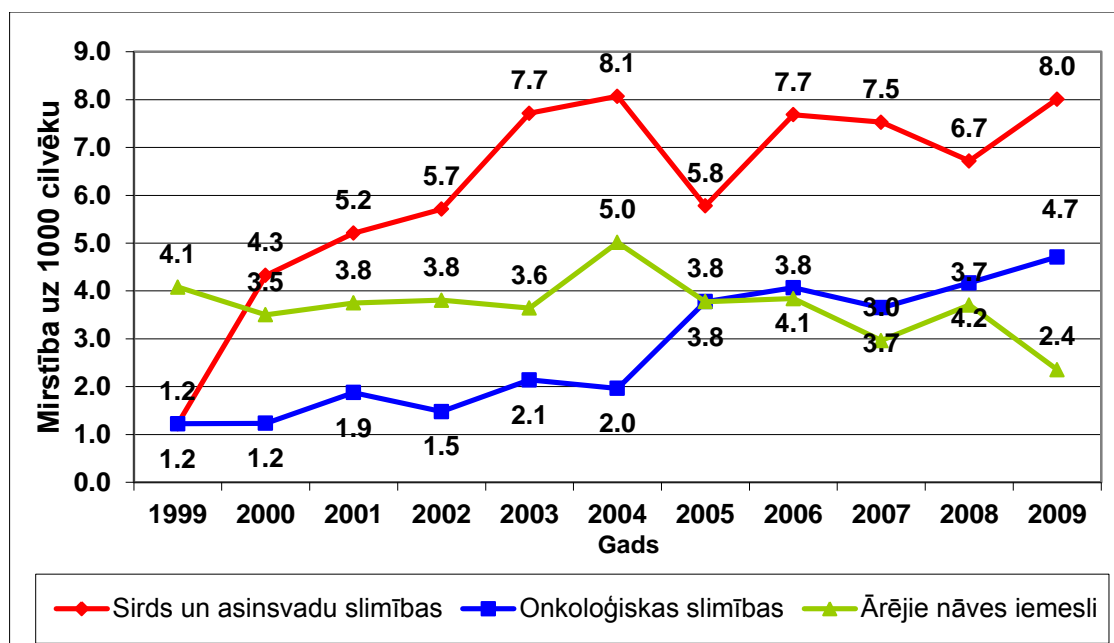
* statistiski ticamas atšķirības

PZDG analīze statistiski ticami apliecināja, ka laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam ČAES avārijas seku likvidētāju vidū dominēja jaunu darbspējīga vecuma vīriešu mirstība. Turklāt vecākā gadagājuma ČAES avārijas seku likvidētāju PZDG nepārsniedza attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu rādītājus. Agrīnās nāves kritiskais vecums no 1999. līdz 2006. gadam bija no 35 līdz 39 gadiem, bet atsevišķos gados arī no 40 līdz 59 gadiem, kad PZDG pārsniedza Latvijas vīriešu rādītājus. Sākot no 2003. gada, kritiskais vecums pakāpeniski noslīdēja uz vecāko cilvēku pusi, un 2009. gadā tas bija 50–54 gadi. Turklāt 2009. gadā vecuma grupās līdz 50 gadiem PZDG rādītāji ČAES avārijas seku likvidētājiem bija statistiski ticami zemāki par Latvijas vīriešu populācijas rādītājiem. Tas varētu būt saistīts ar likvidētāju novecošanu laika gaitā un dalībnieku skaita samazināšanos jaunākajās vecuma grupās.

Kopumā mirstības un PZDG analīze parādīja, ka t.s. mirstības pīķi netieši atspoguļo ČAES avārijas likvidētāju vidējo vecumu attiecīgajā gadā, kad dominējošā vecuma grupā mirstības rādītāji pārsniedz Latvijas vīriešu populācijas parametrus. Tādējādi tuvākajā laikā varētu sagaidīt, ka likvidētājiem novecojot, mirstības pīķi būs novērojami 50 gadu un vecākiem cilvēkiem.

Nāves cēloņu analīze parādīja, ka laika gaitā ČAES avārijas seku likvidētāju miršanas cēloņu struktūra ir būtiski mainījusies. Piemēram, tūlīt pēc darbiem Černobiļā

dominēja ārējie nāves faktori (ceļu satiksmes nelaimes gadījumi, pašnāvība, nejauša saindēšanās ar alkoholu, noslīkšana un citi), laika gaitā šo faktoru īpatsvars samazinājās, bet pieauga mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām un ļaundabīgiem audzējiem. Mirstība, ko izraisīja ārējie faktori, līdz 2000. gadam ieņēma pirmo vietu mirstības struktūrā. Pēc 2000. gada pirmajā vietā izvirzījās sirds un asinsvadu slimības, sasniedzot 8 gadījumus uz 1000 cilvēku 2009. gadā. Otrajā vietā mirstības struktūrā 2009. gadā bija onkoloģiskās slimības, sasniedzot 4,7 gadījumus uz 1000, bet trešajā vietā palika ārējie faktori (2,4 gadījumi uz 1000). 3.28. attēlā grafiski parādīta mirstības dinamika atkarībā no galveniem nāves cēloņiem.



3.28. att. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības dinamika pēc galvenajiem nāves cēloņiem laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam (nāves gadījumu skaits uz 1000 cilvēku)

Kopumā laikposmā no 1987. līdz 2009. gadam no visiem mirušajiem ČAES avārijas seku likvidētājiem (303 cilvēki) ar sirds un asinsvadu slimībām miruši 48,6%, no ārējās iedarbības – 29,6% (185 cilvēki), bet ar ļaundabīgiem audzējiem – 21,8% (136 cilvēki). Starp biežākajām sirds un asinsvadu slimībām, kas bijušas par iemeslu ČAES avārijas seku likvidētāju nāvei, minama aterosklerotiskā kardiopātija, akūts miokarda infarkts, kardiomiopātija, smadzeņu infarkts. Biežākie ārējās iedarbības faktori bija pašnāvība, ceļu satiksmes negadījumi, nejauša saindēšanās ar alkoholu, vardarbīgi uzbrukumi. Starp biežākām nāvējošām onkoloģiskām slimībām var minēt

plaušu un kuņģa ļaundabīgos audzējus. Turklāt starp mirušajiem ar ļaundabīgajiem audzējiem pēdējos gados pieaudzis to cilvēku skaits, kuri sen nebija griezušies pie ārsta izmeklēšanai Aroda un radiācijas medicīnas centrā. Līdzīga situācija, tikai izteikta mazākā mērā, ir arī ar sirds un asinsvadu slimībām.

Analizējot nāves cēloņus atkarībā no piedalīšanās gada avārijas likvidācijas darbos, konstatēts, ka izredzes nomirt no ārējo faktoru iedarbības ir vienādas gan 1986., gan 1987.–1991. gada dalībniekiem (OR 1,03; 95% TI (0,77; 1,38)). Līdzīgas izredzes ir abu grupu pārstāvjiem nomirt ar sirds un asinsvadu slimībām (OR 0,97; 95% TI (0,77; 1,22)). Savukārt izredzes nomirt ar ļaundabīgo audzēju 1987.–1991. gada dalībniekiem ir 1,19 reizes lielākas nekā 1986. gada dalībniekiem (OR 0,84; 95% TI (0,60; 1,18)), salīdzinot 1986. gada dalībnieku parametrus ar 1987.–1991. gada dalībniekiem). Turklāt ārējo faktoru iedarbības dēļ 1986. gada dalībnieki mira statistiski ticami jaunākā vecumā nekā 1987.–1991. gada dalībnieki ($p < 0,01$). Onkoloģisko un sirds un asinsvadu slimību grupās vidējais miršanas vecums atkarībā no radiācijas ekspozīcijas gada būtiski neatšķīrās. Izrādījās, ka gados jaunākiem 1986. gada dalībniekiem ir lielākas izredzes nomirt gan ar sirds un asinsvadu slimībām, gan ar ļaundabīgiem audzējiem, gan no ārējo faktoru iedarbības salīdzinājumā ar 1987.–1991. gada dalībniekiem (3.14. tabula). Taču vecākiem dalībniekiem otrādi – lielākas izredzes nomirt no jebkura minētā cēloņa ir tieši 1987.–1991. gada dalībniekiem salīdzinājumā ar 1986. gada dalībniekiem.

3.14. tabula

1986. un 1987.–1991. gada ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības salīdzinājums atkarībā no nāves cēloņa un vecuma radiācijas ekspozīcijas brīdī laikposmā no 1987. līdz 2009. gadam

Vecums radiācijas ekspozīcijas laikā, gadi	Galveno nāves cēloņu grupas					
	Sirds un asinsvadu slimības		Ļaundabīgie audzēji		Ārējo faktoru iedarbība	
	OR [†]	95% TI	OR [†]	95% TI	OR [†]	95% TI
≤29	1,27	0,68-2,42	1,96	0,42-9,10	1,73	0,91-3,28
30-39	1,22	0,88-1,68	1,15	0,74-1,79	1,07	0,71-1,62
40-49	1,33	0,82-2,15	1,08	0,54-2,15	0,71	0,33-1,52
≥50	0,42	0,13-1,30	0,46	0,11-1,90	0,27	0,03-2,55
Kopā	0,97	0,77-1,22	0,84	0,60-1,18	1,03	0,77-1,38

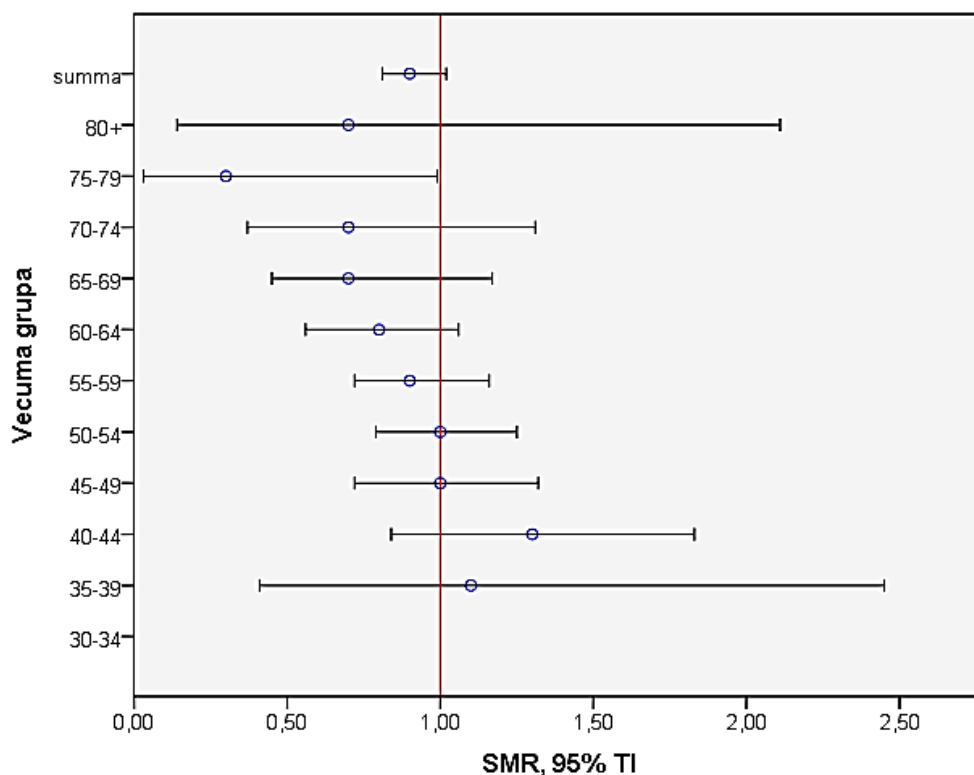
[†] 1986. gada rādītāji salīdzināti ar 1987.–1991. gada dalībnieku rādītājiem

ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības salīdzinājums pēc galvenajiem nāves cēloņiem ar Latvijas vīriešu populācijas datiem laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam, izmantojot netiešās standartizācijas metodi, parādīja, ka kopumā abu grupu rādītāji ir diezgan līdzīgi (3.15. tabula). ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām kopumā šajā laika periodā bija tādā pašā līmenī kā vispārējai populācijai (SMR 1,0 un 95% TI (0,97; 1,04)). Taču no 1999. gada līdz 2009. gadam novērotas mirstības svārstības, piemēram, 1999. gadā mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām bija statistiski ticami zemāka par Latvijas vīriešu populāciju (SMR 0,3 un 95% TI (0,11; 0,68)), bet nākamajos gados tā pieauga, pat pārsniedzot vispārējās populācijas rādītājus (2003. gadā SMR ir bijis 1,3 un 95% TI (0,93; 1,83), 2004. gadā – SMR 1,3 un 95% TI (0,88; 1,72)), bet vēlākajos gados tā nostabilizējās līdz vidējiem populācijas rādītājiem. Savukārt vislielākās atšķirības no populācijas bija dažādās vecuma grupās. Par kardiovaskulārās mirstības riska grupu šajā laikposmā bija kļuvuši ČAES avārijas seku likvidētāji vecumā no 35 līdz 44 gadiem (SMR 1,2 un 95% TI (0,86; 1,73)), turpretī vecāku par 55 gadiem ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība bija pat zemāka nekā vispārējā populācijā (3.29. attēls un 11. pielikuma 1. tabula). Līdzīgas sakarības atklātas, analizējot potenciāli zaudētos dzīves gadus sirds un asinsvadu slimību dēļ, uzrādot statistiski ticamas atšķirības no vispārējās populācijas pa vecuma grupām (11. pielikuma 2. tabula)

3.15. tabula

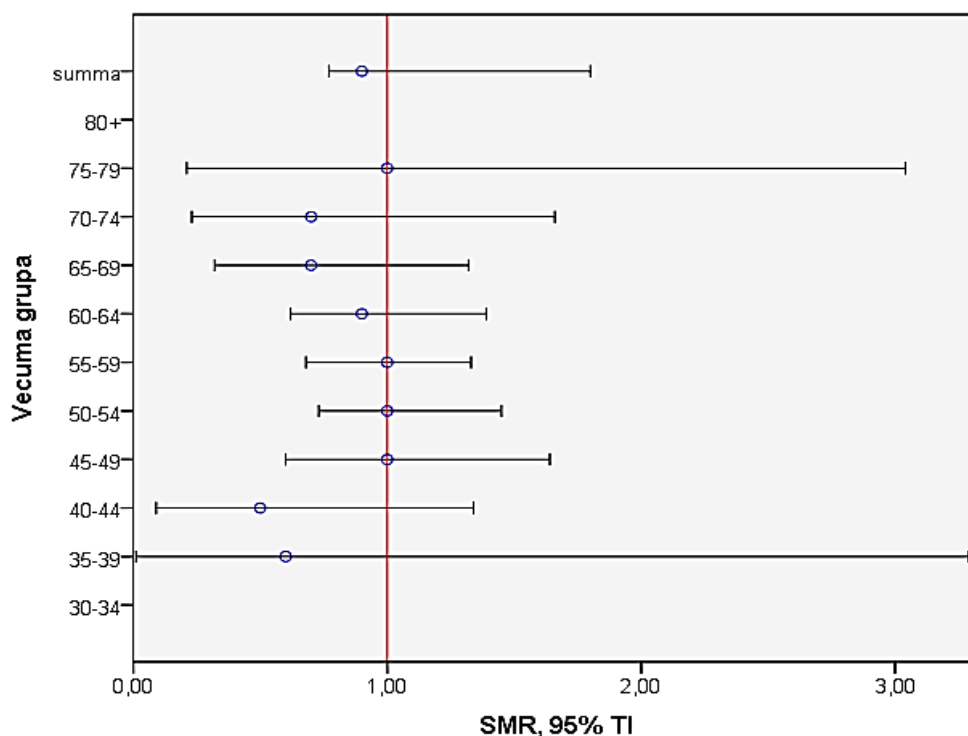
ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populāciju no 1999. līdz 2009. gadam pēc galveniem nāves cēloņiem (standartizētie mirstības rādītāji un 95% ticamības intervāli)

Nāves cēloņu grupa	Sagaidāmo gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Konstatēto gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SMR	95% TI
Sirds un asinsvadu slimības	331,54	303	0,9	0,81-1,02
Ļaundabīgie audzēji	148,29	136	0,9	0,77-1,80
Ārējo faktoru iedarbība	186,26	185	1,0	0,86-1,15
Kopā	816,76	798	1,0	0,91-1,05



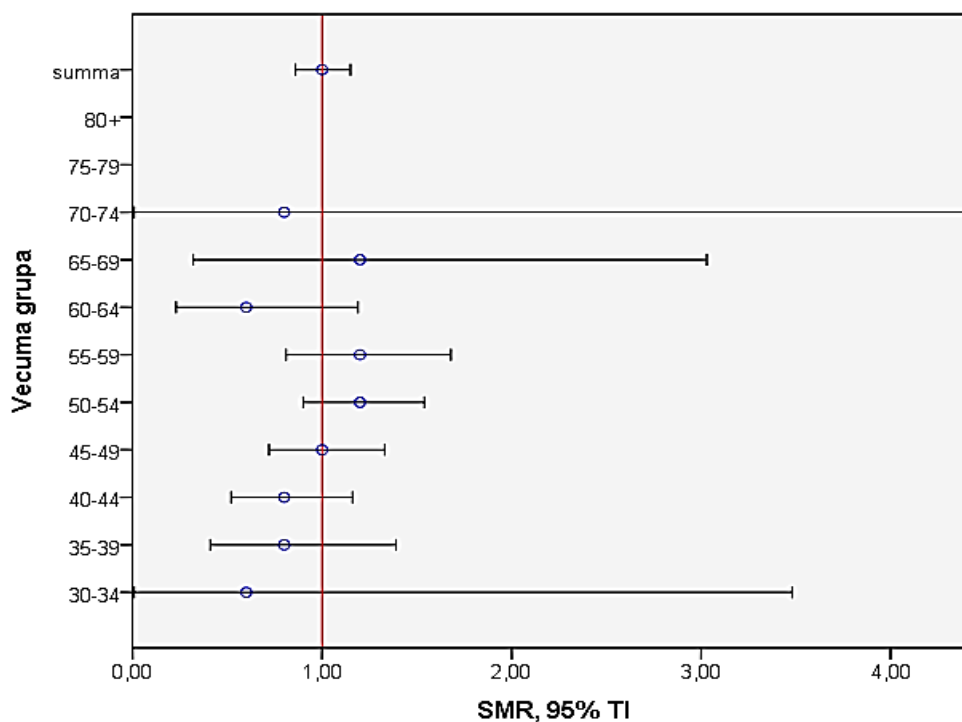
3.29. att. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populāciju no 1999. līdz 2009. gadam pa vecuma grupām (SMR un 95% TI)

ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība ar ļaundabīgiem audzējiem laika periodā no 1999. līdz 2009. gadam izrādījusies zemāka par Latvijas vīriešu mirstības parametriem (SMR 0,9 un 95% TI (0,77; 1,80)), taču atšķirība nebija statistiski ticama. 1999. gadā ČAES avārijas seku likvidētāju onkoloģiskā mirstība bijusi pat 1,7 reizes zemāka par populācijas rādītājiem (SMR 0,6 un 95% TI (0,23; 1,38)), bet laika gaitā tā pakāpeniski pieauga, sasniedzot SMR 1,3 (95% TI (0,76; 1,96)) 2006. gadā. Turpmākajos gados ČAES avārijas likvidētāju mirstība bija tuvu populācijas rādītājiem. Analizējot onkoloģisko mirstību pēc vecuma grupām, viszemākā mirstība ČAES avārijas likvidētājiem bija vecumā zem 45 gadiem un virs 60 gadiem. Vecumā no 45 līdz 59 gadiem un no 75 līdz 79 gadiem likvidētāju onkoloģiskā mirstība bija vienāda ar populācijas rādītājiem (3.30. attēls un 11. pielikuma 3. tabula). Onkoloģisko slimību dēļ potenciāli zaudēto dzīves gadu analīze parādīja līdzīgas tendences, atspoguļojot statistiski ticamas atšķirības dažādās vecuma grupās (11. pielikuma 4. tabula).



3.30. att. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība no ļaundabīgiem audzējiem salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populāciju no 1999. līdz 2009. gadam pa vecuma grupām (SMR un 95% TI)

Analizējot ČAES avārijas seku likvidētāju nāves gadījumus, par kuru iemeslu bija ārējo faktoru iedarbība, netika konstatētas būtiskas atšķirības no Latvijas vīriešu populācijas (SMR 1,0 un 95% TI (0,86; 1,15)). Vērtējot izmaiņas dinamikā, ārējo faktoru izraisītās mirstības parametri ČAES avārijas likvidētājiem svārstījās un bija tuvu vidējiem populācijas rādītājiem (3.31. attēls), sasniedzot maksimumu 2004. gadā (SMR 1,4 un 95% TI (0,86; 2,03)) un 2008. gadā (SMR 1,3 un 95% TI (0,73; 2,09)). Lielākās atšķirības tika atrastas, analizējot šīs nāves cēloņu grupas parametrus pēc vecuma grupām. Likvidētājiem vecumā līdz 40 gadiem mirstība ārējo faktoru iedarbības dēļ bija zemāka par populācijas rādītājiem, bet vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem – tā pārsniedza Latvijas vīriešu rādītājus (SMR 1,2 un 95% TI (0,95; 1,46)). 11. pielikuma 5. tabulā apkopots ārējo faktoru izraisīto nāves gadījumu biežuma salīdzinājums ČAES avārijas seku likvidētājiem ar Latvijas vīriešu populāciju attiecīgajās vecuma grupās. Ārējo faktoru iedarbības izraisītās mirstības dēļ potenciāli zaudēto dzīves gadu vērtējums uzrādīja statistiski ticami zemāku PZDG skaitu ČAES avārijas seku likvidētājiem vecuma grupā no 30 līdz 44 gadiem un no 60 līdz 64 gadiem, kā arī augstāku PZDG skaitu vecumā no 50 līdz 59 gadiem (11. pielikuma 6. tabula).



3.31. att. ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība no ārējiem faktoriem salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populāciju no 1999. līdz 2009. gadam pa vecuma grupām (SMR un 95% TI)

Laika posmā no 1999. līdz 2009. gadam pašnāvībā bija miruši 32 ČAES avārijas seku likvidētāji: 37,5% no viņiem bija vecumā no 50 līdz 54 gadiem, 25% - no 45 līdz 49 gadiem, bet 15,6% – no 55 līdz 59 gadiem. Salīdzinot 1986. un 1987.–1991. gada avārijas likvidāciju izredzes mirt pašnāvībā, būtiskas atšķirības starp grupām netika konstatētas (OR 0,94 un 95% TI (0,47; 1,89)).

4. REZULTĀTU A PSPRIEŠANA

Darbā aplūkoti jonizējošās radiācijas nelielu devu ilgstošai iedarbībai pakļauto cilvēku novecošanas aspekti. Cilvēka novecošana ietver vairākus sarežģītus procesus, skar daudzus orgānus un organisma sistēmas un izpaužas ar daudzām ļoti dažādām pazīmēm. Tādēļ novecošanu nav iespējams aprakstīt ar kādu vienu noteiktu parametru. Novecošanas pazīmju dažādība, kā arī samērā lielas atšķirības dažādiem indivīdiem, rada grūtības objektīvi novērtēt novecošanas tempu. Šo apsvērumu dēļ promocijas darbā analīzei izvēlēti tādi apstaroto personu novecošanu raksturojoši parametri, kas maksimāli objektīvi atspoguļo novecošanas procesus. Lai pēc iespējas objektīvāk raksturotu radiācijai eksponēto cilvēku novecošanu, izvēlēti vairāki epidemioloģiskie rādītāji un bioloģiskā materiāla mērījumu analīze. Par epidemioloģiskajiem rādītājiem izvēlēti šādi parametri:

1) ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības dinamika (gan pēc pases vecuma miršanas brīdī, gan pēc galveniem nāves cēloņiem), jo jebkura cilvēka nāves fakts un tās cēlonis obligāti tiek reģistrēts nacionālajos reģistros, kas dod iespēju objektīvi izvērtēt mirušo cilvēku vecuma struktūru laika gaitā. Diemžēl pastāv zināmi ierobežojumi nāves cēloņu objektīvai analīzei, jo ne visiem mirušajiem (gan ČAES avārijas seku likvidētājiem, gan vispārējā populācijā) tiek veikta tiesu medicīniskā vai patologanatomiskā ekspertīze, tādēļ nāves cēloņu izvērtēšanas rezultāti promocijas darbā ir diskutējami. Neraugoties uz to, ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības salīdzinājums ar vispārējo Latvijas vīriešu populāciju deva iespēju izvērtēt kopīgās un atšķirīgās iezīmes mirstības struktūrā;

2) potenciāli zaudētie dzīves gadi (t.i., gadi, kurus cilvēks būtu nodzīvojis līdz 65 gadu vecumam, ja nebūtu miris slimības, nelaimes gadījuma vai kāda cita iemesla dēļ) promocijas darbā ļāva izvērtēt priekšlaicīgu mirstību ČAES avārijas seku likvidētājiem salīdzinājumā ar vispārējo populāciju;

3) saslimstība ar vairākām vecumatkarīgām slimībām, t.sk. ar ļaundabīgiem audzējiem, akcentējot saslimušo vecuma atšķirības, ļāva noskaidrot ČAES avārijas seku likvidētāju veselības traucējumu struktūru, ļaundabīgo audzēju incidences izmaiņas laika gaitā un atkarībā no vecuma, kā arī salīdzināt onkosaslimstību ar neeksponēto populāciju.

Par pētāmo indivīdu bioloģisko substrātu vērtējamiem parametriem izvēlēti:

1) perifērisko asiņu leukocītu telomēru relatīvais garums, jo telomēras tiek uzskatītas par organisma t.s. iekšējo pulksteni, kas nosaka šūnas un kopumā visa organisma dzīves ilgumu. Vairumā normālo šūnu telomēru garums saīsinās līdz ar novecošanu, bet, sasniedzot kritiski īsu garumu, šūna iet bojā apoptozes procesā;

2) transformējošā augšanas faktora β līmenis asins serumā, kas piedalās telomēras pagarināšanā fermenta telomerāzes gēna ekspresijas regulācijā, t.i., TGF β inhibē telomerāzes ekspresiju, līdz ar to šūnā samazinās telomerāzes aktivitāte un telomēras netiek pagarinātas;

3) slāpekļa monoksīda (NO) radikāļa līmenis matos, kas raksturo organismā notiekošos oksidatīvos procesus. Kaut arī NO pats pieder pie brīvajiem radikāļiem, tas aktīvi piedalās citu radikāļu (t.sk. to, kuri pastiprināti veidojas jonizējošās radiācijas ietekmē) neutralizācijā, turklāt tam piemīt aterosklerozes attīstību kavējošas īpašības, kuru dēļ tas var kalpot par radioprotektīvu vielu.

Lai noskaidrotu jonizējošās radiācijas iedarbības efektu uz cilvēka novecošanu, tika izvēlētas vairākas pētāmo cilvēku grupas: a) ČAES avārijas seku likvidētāji no Latvijas; b) cilvēki, kuri vairākus gadus strādājuši jonizējošās radiācijas ietekmē; c) kontroles grupa – cilvēki, kuri iepriekš dzīvē netika pakļauti liekai jonizējošās radiācijas iedarbībai, izņemot dabisko radiācijas fonu un nelielus medicīniskus izmeklējumus.

ČAES avārijas seku likvidētājiem atrodoties Černobiļā, viņi tika pakļauti gan ārējam, gan iekšējam apstarojumam. Liekais ārējais apstarojums tika pārtraukts pēc atgriešanās Latvijā, kad viņi dzīvoja teritorijā ar normālu radioaktīvo fonu. Iekšējais apstarojums viņiem radās no organismā iekļuvušiem radioizotopiem [Хукифоров, 2002]. Radionuklīdi varēja nokļūt organismā galvenokārt ar gaisu, putekļiem, pārtiku un ūdeni. Ņemot vērā, ka cilvēkiem, piedaloties avārijas likvidācijas darbos, praktiski nebija efektīvu individuālu aizsarglīdzekļu, kas viņus pasargātu no radiācijas iedarbības, liels daudzums radioaktīvo materiālu varēja nonākt tiešā kontaktā ar avārijas seku likvidētāju organismu. Radionuklīdi spēj caur elpošanas un gremošanas trakta gļotādu uzsūkties un ar asins plūsmu izplatīties pa visu organismu [IARC, 2001]. Turklāt, jo fiziski smagāku darbu cilvēks strādā, jo biežāk un dziļāk viņš elpo, tādēļ lielāks daudzums kaitīgo vielu var nonākt ar gaisu viņa organismā [Eglīte, 2012]. Katram radionuklīdu veidam ir tropisms pret noteiktiem audiem un orgāniem [IARC, 2001]. Daļa radioizotopu tiek izvadīta no organisma galvenokārt caur nierēm, pa ceļam apstarojot urīnizvades ceļus, taču paliek vēl noteikts radionuklīdu daudzums, kurš deponējas iekšējos orgānos, piemēram, kaulos, un spēj ilgu laiku uzturēties organismā,

radot pastāvīgu audu apstarošanu ar mazām jonizējošās radiācijas devām [IARC,2001]. Jāpiebilst, ka kaulos atrodas arī sarkano kaulu smadzeņu šūnas ar cilmes šūnām, kuras dod sākumu jaunām asinsšūnu līnijām, kas turpmāk izplatās ar asins plūsmu pa visu organismu [Dālmane, 2010], un tādēļ apstarojuma rezultātā radušās pārmaiņas šajās šūnās var ietekmēt organismu kopumā. Lielai daļai Černobiļas avārijas laikā inkorporēto radionuklīdu piemīt garš pussabrukšanas periods [WHO, 2006; Yablokov *et al.*, 2009; *Нуклеофоров*, 2002]. Piemēram, avārijas rezultātā vidē nonākušā cēzija-137 pussabrukšanas periods ir 30 gadu, pēc savām īpašībām dzīvajos organismos tas ir līdzīgs kālijam un spēj efektīvi uzsūkties no kuņģa un zarnu trakta, tādējādi izplatoties pa visu organismu un nonākot visos orgānos un šūnās [IARC, 2001]. Savukārt stroncija-90 pussabrukšanas periods ir 29 gadi, un tā darbība organismā ir līdzīga kalcijam. Tas uzkrājas galvenokārt kaulos, kur var palikt samērā ilgu laiku, turklāt stroncija nonākšana kaulos norit efektīvāk jaunā augošā organismā, tam augot un nobriestot. Plutonija-239 pussabrukšanas periods ir 24 110 gadu. Tas uzkrājas galvenokārt aknās un kaulos, kā arī gonādās, turklāt aknās un kaulos tas var palikt uz vairākiem gadiem [IARC, 2001]. Jāpiebilst, ka sabrūkot radionuklīdiem, veidojas citu radioaktīvo vielu daudzkomponentu maisījums, kas izstaro dažādus jonizējošā starojuma veidus – gan alfa, gan beta, gan gamma starus [IARC, 2001; *Mettler, Upton*, 2008; *UNSCEAR*, 2000a]. Tādēļ nevar precīzi paredzēt, kurš konkrēts starojuma veids un kādā devā iedarbosies konkrētā ķermeņa vietā. Iekšējā apstarojuma novērtēšana ir sarežģīts un darbietilpīgs process, kura noteikšanas metodikas tiek izstrādātas un pilnveidotas pēdējos gados [ECRR, 2010]. ČAES avārijas laikā vairumā gadījumu apstarojuma devas netika pietiekami novērtētas. Tūlīt pēc ČAES avārijas galvenokārt tika mērītas un vērtētas tikai ārējā gamma starojuma devas, turklāt mērījumi nebija precīzi, kaut gan vidē pastāvēja arī citi starojuma veidi, kurus cilvēka ķermenī tehniski nebija iespējams noteikt. Dokumentētās apstarojuma devas ČAES avārijas seku likvidētājiem daudzos gadījumos bija uzrādītas daudz mazākas, nekā īstenībā saņemtās [Mironova-Ulmane *et al.*, 2001; *Нуклеофоров*, 2002]. Tādēļ radiācijas iedarbības izraisīto seku novērtēšanai dokumentētas apstarojuma devas promocijas darbā netika ņemtas vērā. Turklāt jāatzīmē, ka no medicīnas viedokļa, nevienam promocijas darbā analizētajam ČAES avārijas seku likvidētājam no Latvijas atrašanās laikā Černobiļā vai tūlīt pēc atgriešanās Latvijā nebija novērotas akūtas staru slimības pazīmes.

Lai varētu novērtēt radiācijas iedarbību uz veselību, ČAES avārijas seku likvidētāji tika sadalīti vairākās apakšgrupās atkarībā no piedalīšanās gada un Černobiļā

veiktajiem darbiem, pieņemot, ka 1986. gadā saņemtās radiācijas devas bija lielākas īsi dzīvojošo radionuklīdu dēļ, kuri vēl tajā brīdī nebija sabrukuši, kā arī 1986. gadā oficiāli noteikto maksimāli pieļaujamu ārējā apstarojuma devu 250 mSv līmenī [Hукуфоров, 2002]. Tādēļ šajā laikā 65% strādājošo avārijas likvidētāju bija saņēmuši devas lielākas par 100 mSv, bet 7,6% - lielākas par 250 mSv [Hукуфоров, 2002]. Turklāt cilvēki, kuri bija nodarbināti dezaktivācijas un zemes darbos, strādājot fizisku darbu ar radioaktīvām vielām kontaminētu materiālu praktiski bez mehanizācijas palīdzības, kā arī ieelpojot šo materiālu putekļus un ar siekalām tos norijot, varēja uzkrāt organismā lielāku daudzumu radionuklīdu. Apsverot šos faktus, 1986. gada dalībnieki, kuri veica dezaktivācijas un zemes darbus, bija izdalīti augsta riska grupā. 1987. gadā oficiāli bija noteikta maksimāli pieļaujamā apstarojuma deva – 100 mSv robežās, tādēļ strauji samazinājās cilvēku skaits, kuri bija saņēmuši augstas apstarojuma devas [Hукуфоров, 2002], turpretī Černobiļā pavadītais laiks palielinājās. Lielākā daļa ČAES avārijas seku likvidētāju uzturējās piesārņotajā zonā vidēji 1–3 mēnešus, bet ciešas sakarības starp atrašanās laiku un saņemto devu nav, jo ilgākais laiks bija pavadīts Černobiļā tieši pēc 1986. gada, kad saņemtās devas jau bija būtiski zemākas. Dotajā pētījumā ČAES avārijas seku likvidētāji, kuri saņēma mazākas devas, t.i., strādāja pēc 1986. gada (1987.–1991. gadā) un veica citus pienākumus nekā dezaktivācijas un zemes darbi, bija izdalīti t.s. zema riska grupā. Kontroles nolūkiem izvēlēto neapstaroto cilvēku mērījumu izmantošanai bija ierobežots pielietojums un nozīme, jo ziņas par kontroles grupas veselības stāvokli ir limitētas, bet ČAES avārijas seku likvidētāji ir ļoti labi izmeklēta grupa, par kuru uzkrāti dati vairāku gadu garumā. Turklāt regulāri padziļināti izmeklēti, ČAES avārijas seku likvidētāji papildus varēja saņemt lielāku apstarojumu medicīniskos izmeklējumos, nekā vidēji populācijā. Šo apsvērumu dēļ tika nolemts salīdzināt savā starpā galvenokārt ČAES avārijas seku likvidētāju apakšgrupas, papildu mērījumu rezultātus attiecinot uz vispārēju populāciju, tādēļ kontroles grupā iekļauto cilvēku skaits bija mazāks nekā ČAES avārijas seku likvidētāju grupā, tomēr šo grupu vecuma struktūrā netika novērotas statistiski ticamas atšķirības. Papildus salīdzināšanai tika atlasīta vairāku gadu garumā darbā regulāri apstarotu personu grupa, lai novērtētu ārējā intermitējošā apstarojuma efektu, taču ziņas par šo cilvēku veselības stāvokli arī zināmā mērā ir limitētas. Novērtējot veiktā pētījuma rezultātus, var secināt, ka izvēlēta taktika ČAES avārijas seku likvidētāju sadalīšanā apakšgrupās un sadalīšanas kritēriji

attaisnojās, jo vislielākās pārmaiņas salīdzinājumā ar pārējām grupām tika konstatētas tieši cilvēkiem augsta apstarošanas riska grupās.

Promocijas darbā tika analizēts telomēru garums perifērisko asiņu šūnās ČAES avārijas seku likvidētājiem no Latvijas aptuveni 23 gadus (no 19 līdz 26 gadiem) pēc tieša kontakta izbeigšanās ar radioaktīviem objektiem. Telomēru garuma noteikšanai tika izvēlēta reālā laika kvantitatīvās polimerāzes ķēdes reakcijas metode [Cawthon, 2002], kas ļāva precīzi veikt lielu mērījumu skaitu, tādējādi palielinot iegūto rezultātu ticamību un samazinot augstas variabilitātes efektu starp indivīdiem. Ir zināms, ka jonizējošā radiācija spēj bojāt DNS vai nu tiešā veidā, nododot savu enerģiju substrātam un tādējādi fiziski bojājot molekulas, vai nu netiešā veidā, veidojot brīvos radikāļus [Oikawa, Kawanishi, 1999; Petersen et al., 1998; UNSCEAR, 2011; von Zglinicki, 2000]. DNS ir pret jonizējošās radiācijas iedarbību visjutīgākā šūnas struktūra. Šūnas izdzīvošana pēc apstarojuma ir atkarīga no DNS molekulas bojājuma smaguma pakāpes, kā arī no tā, cik ātri, efektīvi un nekļūdīgi šūna spēj izlabot radušos defektus. Telomērām ir liela nozīme šūnu dalīšanās un novecošanas procesā. Telomēras nosedz hromosomu galus, pasargājot tos no salipšanas gals pie gala un apoptozes aktivācijas. Normālos apstākļos somatiskajās šūnās katrā dalīšanās reizē notiek telomēru saīsināšanās [Allison, 2007], tādējādi šūnas dalīšanās spēj notikt tik ilgi, cik to pieļauj telomēru garums. Telomērām sasniedzot kritiski īso garumu, tiek aktivēts šūnas ieprogrammētās nāves mehānisms – apoptoze. Turklāt literatūrā ir ziņas, ka visām telomērām nav obligāti jāšķūst kritiski īsām, pietiek ar dažām disfunkcionālām telomērām, lai ierosinātu šūnas novecošanu [Kaul et al., 2012]. Ar telomēru saīsināšanos izskaidro tā saucamo Heiflika šūnu dalīšanās limitu – somatisko šūnu spēju dalīties tikai noteiktu reižu skaitu [Hayflick, 1998; Hayflick, Moorhead, 1961]. Līdz nesēnai pagātnei telomēras tika uzskatītas par t.s. šūnas iekšējo pulksteni, kas nosaka šūnas dzīves ilgumu [Andrews et al., 2009]. Taču pēdējo gadu pētījumos tika novērots, ka telomēru garums ne vienmēr korelē ar organisma dzīves ilgumu [Sanders, Newman, 2013], un tas apliecina, ka novecošanas process ir daudz sarežģītāks. Ferments telomerāze pret darbojas telomēru saīsināšanai [Blackburn, 2001; Greider, Blackburn, 1985]. Telomerāze pievieno specifiskas telomēriskas DNS secības šūnas dalīšanās laikā zaudēto vietā [Hug, Lingner, 2006]. Telomerāzes ekspresiju aktivē DNS bojājumi, kā arī virkne iekšējo šūnas mehānismu [Autexier, Lue, 2006]. Augsta telomerāzes aktivitāte parasti tiek novērota aktīvi dalošajās un ļaundabīgi transformētajās šūnās. Pretēji normālām somatiskām šūnām, ļaundabīgi transformētas šūnas, pateicoties telomerāzei

spēj dalīties neierobežoti ilgi [Kim et al., 1994]. Telomēru DNS ir bagāta ar guanīnu, kas ir ļoti jutīgs pret oksidatīvā stresa rādīto bojājumu [Oikawa, Kawanishi, 1999; Petersen et al., 1998; von Zglinicki, 2000]. Tajā pašā laikā DNS bojājumu reparācijas mehānismi telomēru zonās nav tik efektīvi kā citās DNS vietās [Kawanishi, Oikawa, 2004]. Sakarā ar to, ka jonizējošā radiācija var bojāt DNS vai nu tiešā veidā vai nu ar brīvo radikāļu starpniecību, telomēras var būt jutīgas pret radiācijas inducēto bojājumu [Hewitt et al., 2012]. Ņemot vērā telomēru jutību pret radiāciju, teorētiski varētu sagaidīt paātrinātu telomēru garuma saīsināšanos radiācijas ietekmē. Literatūras dati par telomēru garuma izmaiņām saistībā ar jonizējošās radiācijas iedarbību ir ierobežoti un nav viennozīmīgi. Dažas publikācijas ziņo, ka telomēru garums nemainās pēc radiācijas iedarbības [Richardson, 2009]. Citi pētījumi liecina par telomēru pagarināšanos pēc radiācijas inducētā DNS bojājuma, kādēļ tiek izteikta doma par hromosomu dzīšanas mehānismiem [Hande et al., 1998; Sgura et al., 2006]. Daudzi rezultāti par telomēru garuma izmaiņām pēc radiācijas iedarbības tika iegūti galvenokārt pētījumos ar dzīvniekiem, taču radiācijai eksponēto cilvēku dati ir ierobežotā daudzumā un nav viennozīmīgi traktējami.

Promocijas darbā tika konstatēts, ka, neskatoties uz lielu telomēru garuma variabilitāti starp indivīdiem pat viena pases vecuma cilvēku starpā, ČAES avārijas seku likvidētāju perifērisko asiņu leukocitātās frakcijas šūnām piemīt nedaudz lielāks telomēru relatīvais garums nekā attiecīgā vecuma neeksponētajā populācijā. Turklāt pēc ČAES avārijas likvidētāju apakšgrupu salīdzināšanas noskaidrojās, ka visgarākās telomēras atrastas tieši 1986. gada dalībniekiem un zemes / dezaktivācijas darbu veicējiem, nedaudz īsākās telomēras bija 1987.–1991. gada dalībniekiem un pārējo darbu veicējiem, taču joprojām telomēras pārsvarā ir garākas nekā kontroles grupā. Analizējot pases vecuma efektu uz telomēru garumu, konstatēts, ka augsta riska grupās (zemes un dezaktivācijas darbu veicējiem un 1986. gada dalībniekiem), palielinoties pases vecumam, novērotas garākas telomēras nekā jaunākiem cilvēkiem, kas norāda uz paradoksālu telomēru pagarināšanos līdz ar vecumu. Līdzīga tendence bija vērojama arī darbā apstaroto personu grupā, īpaši cilvēkiem ar lielu darba stāžu radiācijas ietekmē, taču kopumā telomēru garums viņiem bija mazāks nekā ČAES avārijas seku likvidētājiem un kontroles grupā (bet noteikti ir jāatzīmē, ka izmeklēto darbā apstaroto personu skaits bija neliels, lai varētu izdarīt statistiski ticamus secinājumus). Turpretī ČAES avārijas seku likvidētāju zema riska grupās (1987.–1991. gada dalībnieku un pārējo darbu veicēju grupās) bija novērota tendence telomēru garumam samazināties,

pieaugot vecumam, kas bija praktiski identiska kontroles grupā novērotajai. Tomēr kopumā vecuma efekts uz telomēru garumu nebija nozīmīgs, kas var būt izskaidrojams ar to, ka cilvēka mūžā visstraujākā telomēru saīsināšanās notiek agrā bērnībā un pēc 60 gadu vecuma [Aubert, Lansdorp, 2008], bet dotajā pētījumā analizēto personu vecums bija galvenokārt robežās no 40 līdz 70 gadiem. Jāpiebilst, ka mūsu pētījumā bija noteikts telomēru relatīvais garums perifērisko asiņu leukocitārās frakcijas šūnās un pilotpētījuma ietvaros mononukleārajās šūnās, taču dažādos organisma šūnu tipos RTL var atšķirties. Liela nozīme telomēru garumā ir cilvēka individuālajām organisma īpatnībām. Piemēram, lielākajā daļā šūnu līdz ar vecuma novēro telomēru garuma saīsināšanos, izņemot smadzeņu šūnas un miokarda šūnas [Takubo et al., 2010]. Mūsu pētījumā tika novērota korelācija starp relatīvo telomēru garumu mononukleārajās un leukocitārās frakcijas šūnās, kas norāda uz to, ka perifērisko asiņu leukocitārās frakcijas telomēru garums kopumā var atspoguļot organismā notiekošo procesu tendences, taču iespējams, ka atsevišķās citu orgānu šūnās telomērām var būt arī cits garums. Turklāt pētījumā noteiktais RTL atspoguļo visu hromosomu vidējo telomēru garumu šūnā, bet, kā zināms, katras atsevišķas hromosomas telomēru garums var būt atšķirīgs, bet apoptozes procesa indukcijai svarīgas ir tieši kritiski saīsinātas telomēras [Kaul et al., 2012]. Tādēļ nākamajos pētījumos būtu jāiekļauj telomēru garuma mērījumi citu audu šūnās, izmantojot arī telomēru vizualizācijas metodes, lai noskaidrotu kritiski īso telomēru īpatsvaru šūnās.

ČAES avārijas seku likvidētāju veselības stāvokļa analīze saistībā ar telomēru garumu parādīja, ka visgarākās telomēras bija atrastas avārijas likvidētājiem ar ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē, turpretī cilvēkiem ar miokarda infarktu un smagu koronāru patoloģiju novērotas visīsākās telomēras. Šī atradne sakrīt ar citu autoru publikācijām par to, ka radiācijai neeksponēto cilvēku grupās ar vecumu saistīto slimību gadījumos, piemēram, asinsrites sistēmas slimībām, novēro saīsinātas telomēras [Fyhrquist, Saijonmaa, 2012; Obana et al., 2003], bet vairumā ļaundabīgi transformētu šūnu atrod garākas telomēras [Deng, Chang, 2007]. Pagarināto telomēru atradne jonizējošajai radiācijai pakļautajiem cilvēkiem mūsu pētījumā sakrīt ar citu autoru pētījuma rezultātiem, kad ar identisku RTL novērtēšanas metodi bija atrasta telomēru pagarināšanās cilvēkiem, kas bija pakļauti kancerogēna arsēna ilgstošai iedarbībai no dzeramā ūdens [Li et al., 2012]. Turklāt, jo lielāka bija arsēna koncentrācija, jo novērotas garākas telomēras [Li et al., 2012]. Iespējams, ka dažādu veidu kancerogēnu aģentu ilgstošas iedarbības rezultātā organismā tiek iedarbināti līdzīgi mehānismi,

saistīti ar telomēru garuma regulāciju. Telomēru garuma analīzei pievienojot transformējošā augšanas faktora β noteikšanu, izrādījās, ka ČAES avārijas seku likvidētāju asins serumā vairumā gadījumu novēro zemāku vai praktiski nenosakāmu TGF β līmeni salīdzinājumā ar kontroles un darbā apstaroto personu grupām. Šī atradne sakrīt ar literatūras datiem, kad TGF β līmeņa samazināšanās bija novērota pēc ekspozīcijas ar jonizējošo radiāciju [Kajioka *et al.*, 2000; UNSCEAR, 2006d]. Jāatzīmē, ka gados vecākiem ČAES avārijas seku likvidētājiem novēroja zemāku TGF β līmeni nekā jaunākiem avārijas likvidētājiem. Radiologu grupā turpretī bija novērots nedaudz augstāks TGF β līmenis nekā kontroles grupā, kas, iespējams, ir izskaidrojams ar intermitējošu mazu radiācijas devu stimulējošu efektu uz imūno sistēmu (iespējams radiācijas hormētisks efekts ļoti mazās devās), bet tomēr, pieaugot vecumam, arī bija vērojams neliels TGF β līmeņa samazinājums. Savukārt kontroles grupā TGF β līmeņa samazināšanās līdz ar vecumu nebija novērota. Vienlaikus analizējot TGF β līmeni un telomēru garumu, kopumā nevienā no grupām netika atrasta korelācija starp abiem parametriem. Taču ČAES avārijas seku likvidētājiem ar ļaundabīgiem audzējiem un labdabīgu prostatas hiperplāziju bija novērotas līdzīgas tendences ar TGF β līmeņa un telomēru relatīva garuma būtisku savstarpēju pozitīvu korelāciju, bet cilvēkiem ar aterosklerozi novēroja negatīvu šo parametru korelāciju. Šo rādītāju pozitīva korelācija cilvēkiem ar audzējiem var būt izskaidrojama ar to, ka ļaundabīgo audzēju šūnās notiek TGF β signāla pārvadē iesaistīto gēnu mutācija, kas izraisa ļaundabīgi transformēto šūnu nepakļaušanos TGF β antiproliferatīvajai darbībai, turklāt šīs šūnas pašas sāk intensīvi producēt TGF β , lai nodrošinātu savai augšanai labvēlīgus apstākļus [Blobe *et al.*, 2000]. Mūsu pētījuma atradne apliecina, ka labdabīga prostatas hiperplāzija ir priekšvēža stāvoklis un tās attīstības procesos ir daudz kopīga ar ļaundabīgo audzēju attīstību [Ellison *et al.*, 1998]. Ir zināms, ka starp daudziem citiem faktoriem TGF β piedalās telomerāzes gēna ekspresijas regulācijā, inhibējot to [Blobe *et al.*, 2000; Huse *et al.*, 2001; Miyazono *et al.*, 2000; Shi and Massague, 2003; Zhu and Burgess, 2001]. Tas nozīmē, ka, samazinoties TGF β līmenim organismā, pastiprinās telomerāzes gēna ekspresija, tiek sintezēts vairāk telomerāzes, kas savukārt pagarina telomēras. Telomerāzes aktivācija normālos apstākļos notiek, saņemot signālu par DNS bojājumu un telomēru kritisko garumu. Tādējādi atrastais palielinātais relatīvais telomēru garums ČAES avārijas seku likvidētājiem netieši norāda uz regulāri notiekošu DNS bojājumu un genoma nestabilitāti (iespējams, ka to veicina ilgi dzīvojošie inkorporētie radionuklīdi), kas dod signālu telomerāzes aktivācijai, lai labotu radušos defektus.

TGFβ, piedaloties telomerāzes ekspresijas regulācijā, savukārt netieši raksturo ČAES avārijas seku likvidētāju organismā notiekošus homeostāzes uzturēšanas procesus. Normālos apstākļos TGFβ piemīt antiproliferatīvas īpašības, tādēļ zemāks TGFβ līmenis serumā var liecināt par nepietiekamu pretaudzēju aizsardzību ČAES avārijas seku likvidētāju organismā. Daudz mazākā mērā līdzīgas tendences bija novērotas tikai tiem darbā regulāri apstarotajiem cilvēkiem, kuri bija nostrādājuši radiācijas ietekmē lielāko daļu mūža, tātad kopumā saņēmuši lielāku apstarojuma devu. Ņemot vērā visu minēto, var secināt, ka jonizējošajai radiācijai ilgstoši pakļauto cilvēku organismā veidojas labvēlīgi apstākļi ļaundabīgo audzēju attīstībai. Ir zināms, ka TGFβ tiek producēts praktiski visās šūnās un pēc sintēzes atrodas saistītā veidā ekstracelulārajā matricā [Blobe *et al.*, 2000; Crawford *et al.*, 1998], tādēļ ar mazāku varbūtību organismā tiek traucēta TGFβ sintēze vienlaikus visās organisma šūnās. Lai TGFβ nonāktu asinīs, nepieciešama TGFβ aktivācija, atbrīvojoties no ekstracelulārā matricas. Iespējams, ka TGFβ aktivācijas process ir tas kritiskais posms, kas izskaidro zemu TGFβ līmeni ČAES avārijas seku likvidētājiem. Taču viennozīmīgi nevar pateikt, vai TGFβ līmeņa samazināšanās ir sekas DNS bojājumam un kāds ir tiešais TGFβ līmeņa samazināšanās mehānisms. Tas dod ierosinājumu tālākai izpētei, iekļaujot TGFβ un telomerāzes sintēzes un regulācijā iesaistīto molekulāro mehānismu padziļinātu analīzi gēnu līmenī.

Pastāv uzskats, ka apstarojuma devas, kādas saņēmuši Černobiļas AES avārijas seku likvidētāji, ir pārāk mazas, lai tiešā veidā izraisītu somatisko slimību attīstību, bet ir pietiekamas, lai rastos t.s. stohastiskie efekti, t.i., ja apstaro ar jebkuru devu, kas pārsniedz nulli, jebkura jonizējošā starojuma deva, pat vismazākā – proporcionāla absorbētajai devai un rada varbūtību saslimt [Kurjāne, 2001; UNSCEAR, 2010]. Pēc literatūras datiem viens no starojuma vēlīnajiem efektiem ir ātrāka novecošana [Hayashi *et al.*, 2005; Kusunoki, Hayashi, 2008]. Pēdējos desmit gados veiktajos pētījumos noskaidroti radiobioloģiskie mehānismi, kurus aktivizē mazas akūtas apstarojuma devas (vai mazu radiācijas devu hroniska iedarbība) [National Research Council, 2006; Suzuki, Boothman, 2008]. Noskaidrots, ka šāda mazu devu ekspozīcija, pretēji lielām devām, iedarbina atšķirīgus stresa inducētus signāla pārvades ceļus un aktivizē adaptīvas reakcijas, kas savukārt pastiprina antioksidantu aizsardzību un labošanas procesus [Azzam, Little, 2004; Trosko *et al.*, 2005]. Staru terapijas pētījumos novērota gan veselo, gan ļaundabīgi transformēto šūnu priekšlaicīga novecošana pēc apstarošanas ar subcitotoksiskām jonizējošās radiācijas devām. Šo procesu nosauca par stresa

inducētu priekšlaicīgu novecošanu (SIPN) [Suzuki, Boothman, 2008]. Promocijas darbā novērotās apstaroto personu priekšlaicīgas novecošanas izpausmes gan molekulārajā, gan organisma līmenī, lielā mērā var būt izskaidrojamas ar nelielu jonizējošās radiācijas devu ierosinātu SIPN mehānismu. Jonizējošā radiācija subcitoloksiskajās jonizējošās radiācijas devās spēj iedarbināt stresa inducētu priekšlaicīgu novecošanu pretēji apoptozes mehānismiem, kad normālās šūnās apoptoze parasti ir galvenais ieprogrammētas šūnu nāves mehānisms. Kopš šūnas ciklu neatgriezeniski bloķē iedarbinātais SIPN mehānisms, šūnas vairs nav spējīgas dalīties, neskatoties uz jebkuriem augšanas faktoru stimuliem. Šūnas, kurās notiek SIPN, veido novecošanai līdzīgu augšanas apturēšanu ar novecošanai specifisku šūnas morfoloģiju un gēnu ekspresiju [Gadbois et al., 1997]. Ar SIPN novecojošās šūnas paliek metaboliski aktīvas un izdala dažādas vielas. SIPN efekts ir atkarīgs no devas lieluma – augstas devas efektīvāk izraisa SIPN [Suzuki et al., 2001]. Šūnām ar stresa inducētu priekšlaicīgu novecošanu ir daudz kopīga ar novecojošām šūnām, kuras notiek replikatīva novecošana [Suzuki, Boothman, 2008]. Replikatīvas novecošanas process ir ieprogrammēts, to iedarbina telomēru nestabilitāte, kad telomēras garums sasniedz noteiktu limitu. Turpretī SIPN process nav ieprogrammēts un to neiedarbina disfunkcionālas telomēras, bet tā ir reakcija uz noteiktu stresu (apstaroto cilvēku gadījumā to iedarbina jonizējošā radiācija). Abos gadījumos tiek aktivizēts DNS bojājumu kontrolpunktu aparāts: SIPN gadījumā to aktivizē neizlabots DNS bojājums ārpus telomērām, bet replikatīvas novecošanas gadījumā – specifiskie telomēru gali. Jonizējošās radiācijas iedarbība izraisa DNS dubultspirāļu bojājumus, kas savukārt izraisa ATM-p53-p21 signāla pārnese ceļa aktivāciju un G1 augšanas arestu ar p21 starpniecību, nedaudz vēlāk pēc radiācijas iedarbības ir novērojama arī p16 signāla pārvades ceļa aktivācija. Normālās šūnās šo ceļu aktivācija pastāv dažas stundas pēc radiācijas iedarbības, bet vēlāk izzūd, taču SIPN bloķētajās šūnās šīs pārmaiņas ir vērojamas daudz ilgāk (vismaz 10 dienu pēc apstarojuma). Šie novērojumi apstiprina faktu, ka šūnās, kurās notiek SIPN, persistē jonizējošās radiācijas inducēts DNS bojājums. Pētījumos atklāts, ka SIPN inducētajās šūnās jonizējošās radiācijas inducēti fokusi lokalizējas citās DNS vietās, atšķirīgās no telomēru galiem [Suzuki et al., 2006]. Literatūrā ir ziņas par to, ka, iegūstot telomēru DNS no šūnām, kurās notiek SIPN, netika novērota telomēru saīsināšanās [Suzuki et al., 2001]. Promocijas darba ietvaros novērtējot apstaroto personu telomēru garumu, arī netika novērota telomēru saīsināšanās, kas sakrīt ar SIPN mehānisma norisi. Interesanti, ka hroniska jonizējošās

radiācijas iedarbība nepaātrina telomēru saīsināšanos. Dažas persistējošas neizlabotas DNS bojājuma vietas spēj inducēt novecošanai līdzīgu augšanas apturēšanu neatkarīgi no telomēru garuma un process tiek vadīts pa ATM-p53 signāla pārvades ceļu. Tiek uzskatīts, ka SIPN ir šūnu nāves veids, kas neatgriezeniski eliminē dalošās šūnas. Tādējādi stresa inducētas priekšlaicīgas novecošanas bioloģiskā jēga ir organisma aizsardzība pret audzēju attīstību. Iespējams, SIPN ir dabisks organisma aizsargmehānisms pret šūnu ļaundabīgu transformāciju, iedarbojoties agresīviem apkārtējās vides faktoriem [Oh et al., 2001; Toussaint et al., 2002; Suzuki, Boothman, 2008]. Iespējams, ka promocijas darbā novērotās ilgstoši apstaroto personu priekšlaicīgās novecošanas pazīmes, var būt izskaidrotas tieši ar SIPN mehānismu.

Promocijas darbā tika novērtēts slāpekļa monoksīda līmenis matos, lai raksturotu apstaroto cilvēku organismā noritošos oksidatīvos procesus. Elektronu paramagnētiskās rezonanses (sauktās arī par elektronu spina rezonansi) spektroskopija ir metode, kas ļauj tieši un specifiski noteikt brīvos radikāļus [Kopani, 2006]. EPR metode tiek plaši lietota biodozimetrijā [Colak, 2011]. Ar tās palīdzību par mērījumu bioloģiskiem substrātiem var izmantot gan zobus, gan matus, gan citus audus. Reizēm, kad brīvie radikāļi ir nestabili vai to stacionārā koncentrācija bioloģiskajā substrātā ir ļoti zema, tam pievieno brīvajam radikālim specifisku satveršanas vielu. Mūsu pētījuma gadījumā tas ir dietilditiokarbamāts (DETK), kas padara slāpekļa monoksīda radikāļus vizualizējamus ar EPR metodi. Slāpekļa monoksīds ir gāze, kas tūlīt pēc savas izveidošanās aktīvi reaģē ar citām vielām. Audos NO ir grūti notvert un izmērīt, tādēļ promocijas darbā par analizējamo substrātu tika izvēlēti mati, kurus ir samērā viegli iegūt (neinvazīva metode) un kuros NO atrodas saistītā veidā. Turklāt lēnās matu augšanas dēļ tajos tiek uzkrāta informācija par ilgu laika posmu. Promocijas darba ietvaros veiktais pētījums parādīja, ka slāpekļa monoksīda līmenis matos ir diezgan variabls un atkarīgs no virknes iekšējo un ārējo faktoru. Lai izvairītos no mērījumu kritisko vērtību ietekmes uz datu interpretāciju, datu attēlošanā izmantotas mediānas un 25. un 75. procentiles. Precizētā NO' rādītāja izmantošana aprēķinos deva mazāku rezultātu izkliedi un atsevišķos gadījumos uzlaboja statistisku ticamību.

Pētījuma rezultāti apstiprināja slāpekļa monoksīda līmeņa ciešu saistību ar dzelzs vielmaiņas procesiem cilvēka organismā. Slāpekļa monoksīda daudzuma palielināšanās matos, pieaugot vecumam, vismazāk bija izteikta ČAES avārijas seku likvidētājiem (gan vīriešiem, gan sievietēm) – NO līmenis praktiski nepieauga novecojot. ČAES avārijas seku likvidētāju grupas nepietiekama sieviešu skaita dēļ grūti

izteikt pieņēmumus par sieviešu parametriem, taču ČAES avārijas seku likvidētājiem vīriešiem šis efekts bija manāmi izteikts. Kopumā ČAES avārijas seku likvidētājiem vīriešiem slāpekļa monoksīda līmenis matos bija nedaudz augstāks nekā pārējo grupu vīriešiem ($p > 0,05$). Ņemot vērā NO spēju saistīties un neitralizēt citus brīvos radikāļus, pastāv viedoklis, ka tas var kalpot kā radioprotektīva viela pret jonizējošās radiācijas izraisītajiem bojājumiem, kaut arī pats slāpekļa monoksīds ir brīvais radikālis [Soule, 2007]. Bez tam NO darbojas organismā kā spēcīgs lipīdu peroksidācijas inhibētājs un var radīt antiaterosklerotisku efektu [Halliwell, 2007]. Zinot to, ka ČAES avārijas seku likvidētāju organismā, viņiem atrodoties Černobiļā, bija uzkrājušies ilgi dzīvojošie radioizotopi, kas pakļauj organismu ilgstošam apstarojumam mazās devās, var izteikt pieņēmumu, ka šiem cilvēkiem, iespējams, ir traucēts NO veidošanās mehānisms. Tas varētu norādīt uz nepietiekamu NO radioprotektīvu un antioksidatīvu efektu, kas var ietekmēt novecošanas gaitu. Turklāt tieši ČAES avārijas seku likvidētājiem, kuri regulāri lietoja uztura bagātinātājus, NO līmenis matos bija būtiski augstāks nekā nelietotājiem ($p < 0,001$), kas nebija novērots citās pētāmajās grupās. Jāatzīmē arī fakts, ka pēdējos gados, ČAES avārijas seku likvidētājiem novecojot, novēro saslimstības pieaugumu ar smagu aterosklerozi un sirds un asinsvadu slimībām.

Radiologu grupā bija novērota korelācija starp slāpekļa monoksīda līmeni matos un darba stāžu radiācijas ietekmē, kā arī saņemtajām radiācijas devām, tas ir, pieaugot saņemtajām devām un stāžam radiācijas ietekmē, pieauga NO līmenis. Turklāt šī sakarība bija daudz vairāk izteikta tieši vīriešiem (konstatēta cieša statistiski ticama korelācija). Varētu būt, ka šis efekts daļēji saistīts ar novecošanu (vecākiem cilvēkiem NO līmenis bija augstāks). Iespējams, vīriešu organisms aktīvāk reaģē uz ilgstošu radiācijas iedarbību ar NO izstrādi. Turpretī netika atrastas likumsakarības starp ČAES avārijas seku likvidētāju saņemtajām radiācijas devām un NO līmeni matos, kas var būt saistīts ar neprecīzi uzrādītām dokumentētām devām un devu mērījumu nepilnībām.

Jonizējošais starojums ir nepārprotams kancerogēns [IARC, 2009; UNSCEAR, 2006a; UNSCEAR, 2010], tādēļ ČAES avārijas seku likvidētāju saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem bija promocijas darba fokusā. Turklāt ļaundabīgo audzēju attīstības biežums būtiski pieaug, cilvēkam novecojot, kas zināmā mērā apliecina kopīgas iezīmes novecošanas un jonizējošās radiācijas bioloģiskās iedarbības procesos [Richardson, 2009]. Latvijas vispārējā populācijā saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem progresīvi pieaug pēdējo 20 gadu laikā. Saskaņā ar Centrālās statistikas pārvaldes datiem, 1990. gadā onkoloģiskā saslimstība visās vecuma grupās kopumā

Latvijā bija 284 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, bet 2010. gadā tā jau bija 473 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, t.i., saslimstība pieauga gandrīz divas reizes. Viens no šāda saslimstības pieauguma skaidrojumiem ir medicīnas attīstība, kas ļauj labāk un ātrāk diagnosticēt audzējus. Promocijas darbā noskaidrots, ka laikposmā no 1986. līdz 2010. gadam no 5950 ČAES avārijas seku likvidētāju bija diagnosticēti 347 ļaundabīgo audzēju gadījumi jeb onkoloģiska slimība bija atrasta katram 17. likvidētājam. Nozīmīgs onkoloģiskās saslimstības pieaugums bija sācies pēc 16 gadu gara latentā perioda pēc tiešas saskarsmes ar radioaktīviem objektiem pārtraukšanas. Ļaundabīgo audzēju incidence pakāpeniski pieauga no 0,84 uz 1000 cilvēku 1990. gadā līdz 6,68 uz 1000 (jeb 668 gadījumi uz 100 000) likvidētāju 2009. gadā. Kopējā saslimstība ar ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem nepārsniedza populācijas rādītājus, taču vecuma grupā no 40 līdz 54 gadiem tā statistiski ticami pārsniedza radiācijai neeksponētās populācijas saslimstību. Latvijas populācijā lielākais ļaundabīgo audzēju incidences pieaugums ir vērojams vecuma grupā pēc 60 gadiem, bet Černobiļas AES avārijas seku likvidētājiem – vecuma grupā no 40 līdz 54 gadiem. Šis fakts var liecināt par ČAES avārijas seku likvidētāju priekšlaicīgas novecošanas tendencēm. Jāatzīmē, ka ČAES avārijas seku likvidētāji regulāri tiek izmeklēti un viņiem, iespējams, nedaudz agrāk, nekā citiem Latvijas iedzīvotājiem, tiek atklāti ļaundabīgie audzēji, kas varētu iespaidot iegūto datu interpretāciju.

ČAES avārijas seku likvidētāju onkoloģiskās saslimstības struktūrā pirmo vietu ieņēma uroģenitālās sistēmas ļaundabīgie audzēji (prostatas, nieru, urīnpūšļa un sēklinieku) jeb 34,1% no visiem ļaundabīgajiem audzējiem. Šādi pētījuma rezultāti var būt skaidrojami ar to, ka lielākā daļa radionuklīdu, kuri bija atrasti ČAES avārijas izmešos un nonāca cilvēku iekšējā vidē, tiek izvadīta no organisma ar urīnu. Augsta saslimstība ar uroģenitālajiem ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem var būt saistīta ar inkorporēto radionuklīdu ekskrēciju caur nierēm un intensīvu urīnceļu apstarošanu. Turklāt ir pierādīts, ka plutonijs-239 uzkrājas tieši sēkliniekos [IARC, 2001]. Promocijas darbā tika konstatēts, ka saslimstība ar prostatas, vairogdziedzera un mutes dobuma ļaundabīgajiem audzējiem būtiski pārsniedza vispārējās populācijas rādītājus ar audzēja attīstībai kritisku vecumu no 45 līdz 59 gadiem. Pēc Centrālās statistikas pārvaldes datiem, saslimstība ar priekšdziedzera vēzi vispārējā Latvijas vīriešu populācijā ik gadu pieaug un ieņem pirmo vietu saslimstības struktūrā, savukārt otrajā vietā ir plaušu un bronhu vēzis, bet trešajā – kolorektālais vēzis. Jāatzīmē, ka prostatas vēzis pieder pie vecumatkarīgajām slimībām [Ellison et al.,

1998], turklāt paaugstināta saslimstība jaunu vīriešu grupā var liecināt par ČAES avārijas seku likvidētāju priekšlaicīgu novecošanu. Latvijas iedzīvotāju vidū vairogdziedzera ļaundabīgie audzēji ir sastopami galvenokārt sievietēm, bet vīriešiem tā ir samērā reta parādība. Saslimstība ar vairogdziedzera vēzi Latvijas vīriešu populācijā ik gadu pieaug. Pirmie vairogdziedzera vēža gadījumi Černobiļas avārijas seku likvidētājiem parādījās 10 gadu pēc avārijas. Černobiļas AES likvidētāju vidū vairogdziedzera vēža pieaugums tika novērots no 1996. līdz 1997. gadam, pēc tam saslimstība pazeminājās [Kurjāne, 2001]. Netipiski augsta saslimstība ar vairogdziedzera vēzi ČAES avārijas seku likvidētājiem vīriešiem var būt izskaidrojama ar radioaktīvā joda iedarbību uz vairogdziedzera audiem. Šī atradne mūsu pētījumā sakrīt ar citu autoru pētījumu rezultātiem [Yablokov *et al.*, 2009; Kurjāne, 2001]. Pēdējos piecos gados Latvijas vīriešu populācijā vērojama tendence samazināties kuņģa ļaundabīgo audzēju skaitam, bet ČAES avārijas seku likvidētāju vidū saslimstība ar kuņģa ļaundabīgajiem audzējiem statistiski ticami pārsniedz populācijas rādītājus vecumā no 40 līdz 49 gadiem. Iespējams, ka tas ir saistīts ar to, ka avārijas likvidācijas laikā šo cilvēku gremošanas trakts varēja būt pakļauts apstarojumam no norītajām radioaktīvajām daļiņām ar putekļiem vai pārtiku. Neraugoties uz to, ka atrašanās laikā Černobiļā avārijas likvidētāji varēja ieelpot gaisā esošus radionuklīdus un ar lielu varbūtību pakļaut elpošanas orgānus lielām apstarošanas devām, saslimstība ar plaušu ļaundabīgajiem audzējiem bija statistiski ticami zemāka nekā praktiski visās populācijas vecuma grupās. Līdzīga situācija veidojās arī ar augšējo elpceļu ļaundabīgajiem audzējiem, saslimstība ar kuriem nepārsniedza populācijas rādītājus. Tāpat arī saslimstība ar galvas smadzeņu un resnās zarnas ļaundabīgajiem audzējiem bija zemāka nekā populācijā. Pārsteidzoši, ka statistiski ticami lielākas izredzes attīstīties resnās zarnas vēzim bija tieši zema apstarojuma riska grupās. Šo parādību ir grūti interpretēt, iespējams, ka zema riska grupā ir vērojamas ļaundabīgo audzēju attīstības tendences, kas raksturīgas neeksponētiem iedzīvotājiem. Mutes dobuma ļaundabīgi audzēji ir samērā reti sastopami Latvijas iedzīvotājiem, toties ČAES avārijas seku likvidētājiem bija vērojams statistiski ticams Latvijas populācijas saslimstības pārsniegums vairākās vecuma grupās. Daļēji mutes dobuma ļaundabīgo audzēju attīstību var saistīt ar smēķēšanu, jo tabakas dūmi satur kancerogēnas, kā arī radioaktīvas vielas - ^{210}Pb un ^{210}Po [Dundurs, 2008; Moeller, 1992]. Tomēr nav ziņu par to, vai ČAES avārijas seku likvidētāji smēķētu biežāk un vairāk, nekā citi Latvijas vīrieši. No otras puses, augsta saslimstība ar mutes dobuma ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas likvidētāju vidū

var būt daļēji izskaidrojama ar to, ka mutes dobumu, tāpat kā iegurni prostatas vēža gadījumā, norobežo kauli, kuros varēja uzkrāties ilgi dzīvojošie radionuklīdi un pastāvīgi apstarot tuvumā esošus audus. Turklāt jāatzīmē, ka mutes dobuma ļaundabīgo audzēju skaits tomēr bija samērā neliels, kas neļauj pārliecinoši pierādīt attīstības iemeslu. Arī galvas smadzenes norobežo galvaskausa kauli, bet ČAES avārijas seku likvidētāju saslimstība ar nervu sistēmas audzējiem nepārsniedz neeksponētās populācijas rādītājus. Par šā fakta izskaidrojumu, iespējams, var kalpot tas, ka smadzenes ir samērā izturīgas pret akūtu jonizējošās radiācijas iedarbību, jo nervu šūnas praktiski nedalās, bet hroniskas iedarbības gadījumā tajās attīstās galvenokārt deģeneratīvi procesi, kurus radīja ierobežoti nervu šūnu dalīšanās un reģenerācijas procesi un tādēļ šūnās uzkrājas radiācijas izraisītie bojājumi, kas traucē pilnvērtīgu funkcionēšanu.

Spriežot pēc ČAES avārijas seku likvidētāju onkoloģiskās saslimstības tendencēm, kas liecina par augstāku saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem samērā jaunu vīriešu vidū un pakāpenisku saslimšanas pieaugumu vidējā vecumā, kurā tiek atklāti audzēji pēdējos gados, var secināt, ka avārijas likvidētāju populācija noveco un tajā vērojamas gan onkoloģiskās saslimstības izmaiņas, raksturīgas normālam novecošanas procesam, gan priekšlaicīgai novecošanai. Interesanti, ka par 60 gadiem vecāku ČAES avārijas seku likvidētāju vidū onkoloģiska saslimstība ir būtiski zemāka, nekā neeksponētajā Latvijas vīriešu populācijā. Iespējams, tas ir saistīts ar to, ka vidējais ČAES avārijas likvidētāju vecums vēl nav pārsniedzis 60 gadu robežu un tuvākajos gados onkoloģiskās saslimstības vecuma struktūra varētu mainīties. Turklāt ļaundabīgo audzēju attīstībai, kā zināms, nepieciešams latentais periods (vidēji ap 20 gadu). Tā kā Černobiļas AES avārija notikusi 1986. gadā, avārijas seku likvidētājiem tuvākajos gados var sagaidīt onkoloģiskās saslimstības pieauguma turpināšanos. Jāatzīmē, ka promocijas darbā noskaidrotā mirstība ar ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem bija kopumā zemāka nekā populācijā visās vecuma grupās. Tas liecina par efektīvu avārijas likvidētāju medicīnisku aprūpi [Zvagule *et al.*, 2007], kas ļauj savlaicīgi agrīni atklāt ļaundabīgu slimību un uzsākt tās ārstēšanu.

ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības analīze parādīja, ka kopumā laikposmā no 1986. gada 26. aprīļa līdz 2010. gada 1. janvārim, t.i., nepilnu 24 gadu laikā, bija miruši 17% avārijas seku likvidētāju. Turklāt kopējā viņu mirstība pieauga no 0,2 gadījumiem uz 1000 avārijas likvidētāju 1987. gadā līdz 18,6 gadījumiem uz 1000 avārijas likvidētāju 2009. gadā, t.i., 93 reizes. Tas liecina par to, ka ČAES avārijas seku

likvidētāju mirstība progresīvi pieaug, palielinoties avārijas likvidētāju vecumam. Tomēr salīdzinājumā ar vispārēju Latvijas vīriešu populāciju promocijas darbā tika noskaidrots, ka kopējā ČAES avārijas likvidētāju mirstība praktiski neatšķiras no neeksponēto Latvijas iedzīvotāju rādītājiem. Būtiskākā atšķirība starp eksponētu un neeksponētu populāciju bija novērota, analizējot mirstību pa vecuma grupām. 62% no visiem ČAES avārijas seku likvidētājiem bija miruši vecumā no 45 līdz 59 gadiem, un tieši šajā vecuma grupā viņu mirstība pārsniedza Latvijas iedzīvotāju rādītājus, pārējās vecuma grupās pārsniegums nebija novērots. Vēl 22,5% bija miruši vecumā līdz 45 gadiem, tātad kopumā 84,5% ČAES avārijas seku likvidētāju bija miruši vecumā līdz 60 gadiem. Pēc iegūtajiem rezultātiem jāsecina, ka lielākā daļa ČAES avārijas seku likvidētāju mirst darbaspējīgā vecumā, nerasniedzot pat 60 gadus. Salīdzinot 1986. un 1987.–1991. gada dalībnieku izredzes mirt atkarībā no vecuma avārijas likvidācijas darbos piedalīšanās brīdī un latentā perioda līdz nāvei, konstatēts, ka īsākā laikā pēc darbiem Černobiļā augstas izredzes mirt bija tieši 1987.–1991. gada dalībniekiem. Savukārt 1986. gada dalībniekiem statistiski ticami lielākās izredzes nomirt pēc 20 gadu latentā perioda bija praktiski visās vecuma grupās. Iespējams, to ietekmē avārijas likvidācijas laikā vairāku apstākļu kopums, kas iedarbojās uz cilvēkiem un varēja būt atšķirīgs 1986. un 1987.–1991. gadā. Jāatzīmē, ka par 60 gadiem vecāku ČAES avārijas seku likvidētāju vidū mirstība kopumā bija pat zemāka nekā Latvijas vīriešu populācijā. Iespējams, to var skaidrot ar faktu, ka ČAES avārijas seku likvidētāju vidējais vecums vēl nav sasniedzis šo lielumu. No otras puses, var izteikt pieņēmumu, ka pārdzīvojot miršanai kritisko vecumu, dzīvi paliek ČAES avārijas seku likvidētāji ar stiprāku veselību, mazāku jutību pret radiāciju, labākām reģenerācijas spējām un mazākiem radiācijas izraisītajiem bojājumiem. Vienlaikus analizējot potenciāli zaudētos dzīves gadus (PZDG), noskaidrots, ka kopumā laika periodā no 1999. līdz 2009. gadam PZDG rādītājs bija praktiski vienāds ar Latvijas vīriešu populācijas rādītājiem (9702 novērotie PZDG pret 9530 sagaidāmajiem PZDG), taču līdzīgi kā situācijā ar standartizētās mirstības rādītājiem būtiskākā starpība bija dažādās vecuma grupās. PZDG analīze statistiski ticami liecināja, ka laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam ČAES avārijas seku likvidētāju vidū dominēja jaunu, darbaspējīga vecuma vīriešu nāve. Kopumā mirstības un PZDG analīze parādīja, ka mirstības pīķi netieši atspoguļo ČAES avārijas likvidētāju vidējo vecumu attiecīgajā gadā, kad dominējošajā vecuma grupā mirstības rādītāji pārsniedza Latvijas vīriešu populācijas parametrus. Tādējādi tuvākajā laikā varētu

sagaidīt, ka, likvidētājiem novecojot, mirstības pīķi būs novērojami 50 gadu veciem un vecākiem cilvēkiem.

Analizējot mirstību pa nāves cēloņu grupām, konstatēts, ka ČAES avārijas seku likvidētāju nāves iemeslu struktūrā vērojamas būtiskas izmaiņas laika gaitā, pēdējos gados ievērojami pieaugot ar novecošanu saistītu nāves cēloņu īpatsvaram. Tūlīt pēc darbiem Černobiļā dominēja ārējie nāves faktori, bet laika gaitā šo faktoru īpatsvars samazinājās, un pieauga mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām un ļaundabīgiem audzējiem. Pēdējos gados avārijas likvidētāju mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām pārsniedza populācijas rādītājus cilvēkiem līdz 45 gadu vecumam. Tāpat kritiskais vecums mirt ar sirds un asinsvadu slimībām ČAES avārijas seku likvidētājiem izrādījies no 35 līdz 44 gadiem. Lielākam riskam nomirt salīdzinoši jaunā vecumā ir pakļauti 1986. gada avārijas seku likvidācijas dalībnieki, kuri piedalījās avārijas likvidācijas darbos, būdami jaunāki par 49 gadiem. Iespējams, ka tas ir saistīts ar veikto darbu specifiku 1986. gadā, potenciāli lielākām saņemtām radiācijas devām un jaunāka organisma lielāku uzņēmību pret radiācijas efektiem. Kopumā laikposmā no 1987. līdz 2009. gadam ar sirds un asinsvadu slimībām bija miruši 48,6% no visiem mirušajiem ČAES avārijas seku likvidētājiem, no ārējās iedarbības – 29,6%, bet ar ļaundabīgajiem audzējiem – 21,8%. Turklāt starp mirušajiem ar ļaundabīgajiem audzējiem pēdējos gados pieauga to cilvēku skaits, kuri sen nebija griezušies izmeklēšanai Aroda un radiācijas medicīnas centrā. Līdzīga situācija, taču mazāk izteikta, ir arī ar sirds un asinsvadu slimībām. Kopumā ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības struktūra lielā mērā atkārtoti vispārējās Latvijas vīriešu populācijas mirstības tendences. Pēc *Eurostat* un Pasaules Veselības organizācijas datiem, Latvija pieder pie valstīm ar augstu samērā jaunu vīriešu mirstību tieši ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām. Latvijā 2006. gadā ar asinsrites sistēmas slimībām līdz 64 gadu vecumam bija miruši 11% iedzīvotāju [Gigele *et al.*, 2007]. Pēc Centrālās statistiskās pārvaldes datiem, vidējais vīriešu miršanas vecums 1990. gadā bija 62 gadi, bet 2010. gadā – 67 gadi. Latvijā vīriešu mirstības struktūrā pirmo vietu ieņem asinsrites sistēmas slimības, otro – ļaundabīgie audzēji un trešo – ārējie nāves cēloņi. Mirstība ar asinsrites sistēmas slimībām Latvijas vīriešu populācijā sāk pakāpeniski pieaugt no 35 gadu vecuma, taču īpaši strauji – pēc 55 gadu vecuma. Turklāt mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām ir trīs reizes augstāka par sieviešu mirstību no šīm slimībām [Gigele *et al.*, 2007]. Savukārt mirstība ar ļaundabīgajiem audzējiem sāk būtiski pieaugt Latvijas vīriešiem no 50 gadu vecuma, bet no ārējiem nāves cēloņiem augsta mirstība ir vecumā no 20 līdz 69 gadiem ar

maksimumu 45-59 gadu robežās. Augsta jaunu ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība ar asinsrites sistēmas slimībām saskan ar citu autoru darbiem, kuri konstatēja, ka ČAES avārijas seku likvidētājiem no citām bijušās PSRS valstīm salīdzinājumā ar neeksponēto populāciju biežāk jaunākiem cilvēkiem novēro smagu koronāru sirds slimību ar nelabvēlīgu gaitu, kas ne vienmēr korelē ar aterosklerozes smagumu [Александрин, 2010; Власова-Розанская, 2009]. Ņemot vērā, ka ČAES avārijas seku likvidētājiem analizētās asinsrites sistēmas slimības ir vecumatkarīgas, mirstība ar tām jaunākā vecumā, iespējams, liecina par šo cilvēku priekšlaicīgu novecošanu.

Saskaņā ar literatūras datiem, ČAES avārijas seku likvidētāju veselības stāvoklim ir raksturīga polimorbiditāte, t.i., vairāku slimību vienlaicīga klātbūtne [Yablokov et al., 2009; Zvagule, 2004; Александрин, 2010]. Līdzīga aina bija novērota arī mūsu pētījumā ČAES avārijas seku likvidētājiem no Latvijas. Promocijas darbā ir konstatēts, ka pirmo vietu ČAES avārijas seku likvidētāju saslimstības struktūrā ieņema nervu sistēmas slimības, otrajā vietā – kaulu un muskuļu sistēmas slimības, bet trešajā vietā – psihiskie traucējumi, turklāt gandrīz visiem avārijas likvidētājiem bija vairākas slimības vienlaicīgi. Salīdzināšana ar vispārējo Latvijas vīriešu populāciju netika veikta, jo ČAES avārijas seku likvidētāji ir ļoti labi izmeklēta grupa, turpretī ziņas par šo slimību vidējo prevalenci valstī ir ierobežotas un kritiski vērtējamās samērā zemas iedzīvotāju izmeklēšanas dēļ. Vērtējot neonkoloģisku saslimstību ČAES avārijas seku likvidētājiem no Latvijas, konstatēts, ka lielākās izredzes saslimt ar atsevišķām vecumatkarīgām slimībām bija tieši augsta riska grupā (dezaktivācijas / zemes darbu veicējiem un 1986. gada dalībniekiem). Tātad cilvēkiem, kuri varēja saņemt augstāku apstarojuma devu no inkorporētiem ilgi dzīvojošiem radionuklīdiem, pastāv lielākas izredzes saslimt ar hronisku koronāru sirds slimību, stenokardiju, sirds išēmiju, nervu sistēmas slimībām (neiekaisīgu polineuropātiju un rokas mononeuropātiju, encefalopātiju), depresiju, elpošanas un gremošanas sistēmu slimībām, ādas slimībām, kaulu un muskuļu sistēmas slimībām, t.sk. osteoporozi, un uroģenitālās sistēmas slimībām, t.sk. labdabīgu prostatas hiperplāziju. Neiekaisīgas polineuropātijas attīstība daļēji var būt izskaidrojama ar to, ka ČAES avārijas seku likvidētājiem pirmajos gados pēc atgriešanās no Černobiļas bija novērots palielināts svina daudzums organismā no tur saņemtā piesārņojuma un inkorporēto radionuklīdu sabrukuma [Zvagule, 2004]. Kā zināms, svina intoksikācija var izraisīt polineuropātijas attīstību [Rosenstock et al., 2005]. Rokas mononeuropātijas biežākā attīstība šajā grupā var būt izskaidrojama ar to, ka šie cilvēki, iespējams, bija norīkoti zemes un dezaktivācijas darbos sakarā ar viņu

atbilstošu pamatprofesiju. Zinot, ka lielākā daļa zemes un dezaktivācijas darbu tika veikta ar rokām, strādājot praktiski bez mehanizācijas, fiziskā pārslodze varēja radīt roku nervu bojājumus. Tie varēja rasties arī pēc atgriešanās no Černobiļas, turpinot pārslogot rokas pamatprofesijā. Jāatzīmē, ka tāda vecumatkarīga slimība kā senila katarakta statistiski ticami biežāk novērota tieši zema riska grupā. Tāpat arī izredzes saslimt ar aterosklerozi, arteriālo hipertensiju, smadzeņu infarktu un endokrīnām slimībām bija lielākas pārējo darbu grupā. Zināma nozīme atsevišķu slimību attīstībā varēja būt arī ČAES avārijas seku likvidācijas laikā un pēc atgriešanās Latvijā pastāvošajam psihoemocionālajam stresam no informācijas trūkuma, arī sociālekonomiskām grūtībām, pārdzīvojumiem par nākotnē nezināmajām sagaidāmajām apstarojuma sekām un viņu veselību [Viel *et al.*, 1997].

Promocijas darba rezultāti, kas liecina par augstāku saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem un augstāku mirstību ar sirds un asinsvadu slimībām jaunākā vecuma ČAES avārijas seku likvidētājiem salīdzinājumā ar attiecīga vecuma liekai radiācijai neeksponētajiem vīriešiem, kā arī polimorbiditāte, ļauj secināt, ka ČAES avārijas seku likvidētāju novecošanas procesi apsteidz vidējos Latvijas iedzīvotāju novecošanas tempus. Turklāt viņu novecošanas mehānismā nav iesaistīta telomēru garuma saīsināšanās, kāda ir novērojama normālās ieprogrammētās replikatīvās novecošanas gadījumā, bet, iespējams, galvenais mehānisms ir inkorporēto radionuklīdu pastāvīgas jonizējošās radiācijas iedarbības izraisītā t.s. stresa inducētā priekšlaicīgā novecošana.

Saskaņā ar darba rezultātiem jonizējošās radiācijas iedarbībai ilgstoši pakļautajiem cilvēkiem ir vērojamas priekšlaicīgas novecošanas pazīmes, turklāt smagāk un ātrāk novecošanas process norit cilvēkiem, kuri bija pakļauti lielākam apstarojumam, t.i., ČAES avārijas seku likvidētājiem, kuri piedalījās avārijas likvidācijas darbos 1986. gadā un veica dezaktivācijas un zemes darbus. Ārējam intermitējošam apstarojumam pakļautajiem nodarbinātājiem šīs tendences ir daudz mazāk izteiktas, pieaugot traucējumu rašanās varbūtībai līdz ar saņemtā apstarojuma efektu kumulāciju organismā (t.i., cilvēkiem ar lielu darba stāžu radiācijas ietekmē). Relatīvā telomēru garuma un TGFβ līmeņa noteikšana atklāja, ka ilgstošai radiācijas ietekmei pakļautajiem cilvēkiem organismā veidojas labvēlīgi apstākļi ļaundabīgo audzēju attīstībai, bet priekšlaicīgas novecošanas iespējama mehānisms var būt stresa inducētā priekšlaicīgā novecošana, kuras gadījumā nenovēro telomēru garuma saīsināšanos.

5. SECINĀJUMI

1. ČAES avārijas seku likvidētājiem ir vērojamas priekšlaicīgas novecošanas pazīmes, turklāt smagāk un ātrāk novecošanas process norit cilvēkiem, kuri bija pakļauti lielākam apstarojumam:
 - lielākās izredzes saslimt ar atsevišķām vecumatkarīgajām slimībām, kā, piemēram, hroniska koronārā sirds slimība, stenokardija, miokarda infarkts, deģeneratīvas nervu sistēmas slimības, labdabīga prostatas hiperplāzija, kaulu un muskuļu sistēmas slimības, osteoporozē u.c., turklāt jaunākā vecumā, ir ČAES avārijas seku likvidētājiem, kuri veica dezaktivācijas un zemes darbus;
 - kopējā saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem no 1998. līdz 2010. gadam ČAES avārijas seku likvidētājiem statistiski ticami pārsniedz populācijas saslimstību vecuma grupā no 40 līdz 54 gadiem; toties avārijas likvidētāju mirstība ar ļaundabīgajiem audzējiem ir zemāka nekā Latvijas vīriešu populācijā visās vecuma grupās, kas attaisno rūpīgu medicīnisku novērošanu;
 - ČAES avārijas seku likvidētāju onkoloģiskās saslimstības struktūrā pirmo vietu ieņem uroģenitālās sistēmas ļaundabīgie audzēji (prostatas, nieru, urīnpūšļa un sēklinieku), kas var būt saistīts ar inkorporēto radionuklīdu ekskrēciju ar urīnu;
 - saslimstība ar prostatas, vairogdziedzera un mutē dobuma ļaundabīgajiem audzējiem būtiski pārsniedz vispārējās populācijas rādītājus ar kritisku vecumu audzēja attīstībai no 45 līdz 59 gadiem, bet kuņģa vēzim – no 40 līdz 49 gadiem;
 - ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība no 1986. līdz 2010. gadam ir būtiski pieaugusi un nāves iemeslu struktūrā ievērojami palielinājās ar novecošanu saistītu nāves cēloņu īpatsvars, bet mirstības maksimums no 1999. līdz 2009. gadam bija vecumā līdz 59 gadiem;

- kritiskais vecums nomirt ar sirds un asinsvadu slimībām ČAES avārijas seku likvidētājiem ir no 35 līdz 44 gadiem, kad tas pārsniedz vispārējās populācijas rādītājus.
2. Salīdzinājumā ar liekai radiācijai neeksponētiem cilvēkiem ČAES avārijas seku likvidētāju novecošanas procesi apsteidz vidējos Latvijas iedzīvotāju novecošanas tempus.
 3. Telomēru relatīvais garums ČAES avārijas seku likvidētāju perifērisko asiņu leukocitārās frakcijas šūnās ir nedaudz lielāks nekā vecuma un dzimuma atbilstošajā kontroles grupā ($p < 0,01$), turklāt garākas telomēras ir novērotas cilvēkiem, kuri saņēma lielāku apstarojumu, kā arī ar ļaundabīgiem audzējiem slimojošiem avārijas seku likvidētājiem.
 4. ČAES avārijas seku likvidētājiem bija konstatēts zemāks transformējošā augšanas faktora β līmenis nekā citās pētāmajās grupās ($p < 0,05$). Tas liecina par pretaudzēju aizsardzības pasliktināšanos ČAES avārijas seku likvidētājiem.
 5. TGF β līmeņa samazināšanās kopā ar telomēru garuma palielināšanos ilgstošai radiācijas iedarbībai pakļautajām personām, iespējams, liecina par jonizējošās radiācijas izraisīto genoma nestabilitāti un telomerāzes ekspresijas aktivāciju (t.sk. nepietiekamu telomerāzes ekspresijas inhibēšanu ar TGF β), kuru dēļ palielinās predisponētība ļaundabīgo audzēju attīstībai un tiek aktivizēts stresa inducētās priekšlaicīgās novecošanas mehānisms.
 6. Noskaidrots, ka jonizējošās radiācijas ilgstoša iedarbība var modificēt un paātrināt novecošanas procesus cilvēka organismā.
 7. Pamatojoties uz veiktajiem novērojumiem par priekšlaicīgas novecošanas pazīmēm jonizējošās radiācijas ilgstošai iedarbībai pakļautajām personām, ir izstrādātas praktiskas rekomendācijas šo cilvēku veselības aprūpes pilnveidošanai.

Promocijas darbā izvirzīto hipotēžu apstiprinājums

- Pirmā darba hipotēze par to, ka cilvēki, kas tika pakļauti ilgstošai jonizējošās radiācijas iedarbībai, noveco ātrāk par neeksponētām personām, tika apstiprināta, jo ČAES avārijas seku likvidētāju mirstības un saslimstības analīze atklāja viņiem priekšlaicīgas novecošanas pazīmes un ātrāku novecošanas tempu salīdzinājumā ar vispārēju Latvijas iedzīvotāju populāciju.
- Otrā darba hipotēze par to, ka cilvēki, kas saņem dažādu veidu hronisku apstarojumu, varētu novecot ar dažādu intensitāti, arī ir apstiprināta. Epidemioloģisko rādītāju analīze un bioloģisko paraugu mērījumu rezultāti parādīja būtiskas atšķirības starp pētāmajām grupām, apstiprinot to, ka smagāk novecošanas process norit cilvēkiem, kuri saņēma lielāku nepārtrauktu apstarojumu.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Saskaņā ar iegūtajiem pētījuma rezultātiem ilgstoša jonizējošās radiācijas iedarbība spēj izraisīt novecošanas procesu modulāciju un paātrināšanos, tādēļ pieaugušo apstaroto personu veselības aprūpē īpaša uzmanība jāpievērš vecumatkarīgajām slimībām (piemēram, koronārai sirds slimībai, nervu sistēmas deģeneratīvām slimībām, osteoporozei), šo slimību profilaksei, agrīnai atklāšanai ar aktīvu ārstēšanas taktiku, ņemot vērā, ka šīs slimības apstarotajiem cilvēkiem var attīstīties jaunākā vecumā nekā vidēji populācijā.
2. Jonizējošās radiācijas ilgstošai iedarbībai pakļauto personu veselības aprūpē īpašam uzsvaram jābūt vērstam uz ļaundabīgu audzēju agrīnu atklāšanu un savlaicīgu ārstēšanas uzsākšanu. Šāda pieeja attaisnosies, jo rezultātā samazināsies mirstība ar ļaundabīgajiem audzējiem.
3. Izmeklējot jonizējošās radiācijas ilgstošai iedarbībai pakļauto cilvēku veselības stāvokli, maksimāli jāizvairās no izmeklējumu veidiem ar jonizējošo radiāciju (kompjūtertomoģrafija, rentģenoģrafija, scintigrāfija u.c.), lai nepalielinātu šo cilvēku audu apstarojumu. Izvēles metodes diagnostikas nolūkiem ir ultrasonoģrafija, magnētiskās rezonanses izmeklējumi, klīniskās analīzes un citi testi bez jonizējošā starojuma pielietojuma.
4. Cilvēkiem, kurus paredzēts nodarbināt jonizējošās radiācijas ietekmē, pirms darba uzsākšanas ieteicams veikt bioloģiskus testus organisma radiosensitivitātes noteikšanai, tādējādi atsijājot pret radiācijas nelabvēlīgo ietekmi jutīgus indivīdus. Šāda izmeklēšana var būt mērķtiecīga pirms profesijas izvēles un apmācības uzsākšanas (piemēram, radioloģiem).
5. Ilgstoši nodarbinot cilvēkus jonizējošās radiācijas ietekmē, jāapsver dažādu darba veidu rotācijas iespējas, lai uz laiku nodrošinātu pārtraukumus darbā ar radiāciju un dotu iespēju organisma reģenerācijas spēju atgūšanai. Īpaši šāda darba organizācija būtu vēlama cilvēkiem ar lielu darba stāžu radiācijas ietekmē.

6. Lai mazinātu jonizējošās radiācijas ilgstošas iedarbības nelabvēlīgo ietekmi uz cilvēka organismu, veselības aprūpē jāapsver periodiska antioksidantu preparātu ordinēšana kursu veidā riska grupu pārstāvjiem (piemēram, ilgstoši nodarbinātajiem jonizējošās radiācijas ietekmē).
7. Černobiļas atomelektrostacijas avārijas seku likvidētāju veselības stāvokļa novērtēšanā un medicīniskās aprūpes plānošanā vēlīnā pēcavārijas periodā ieteicams ņemt vērā piedalīšanās laiku un veikto darbu specifiku Černobiļā. Jāatceras, ka lielākas izredzes attīstīties plaša spektra somatiskai patoloģijai ir 1986. gada dalībniekiem un dezaktivācijas un zemes darbu veicējiem, turklāt jaunākā vecumā nekā pārējiem.
8. ČAES avārijas seku likvidētājiem agrīnās mirstības kritiskais vecums ar sirds un asinsvadu slimībām ir no 35 līdz 44 gadu vecumam, kaut arī lielākā vecumā saglabājas augsta mirstība ar šīm slimībām, tādēļ plašs profilaktisko pasākumu komplekss jāvērs uz avārijas likvidētāju asinsrites sistēmas slimību agrīnu atklāšanu un riska faktoru novēršanu, īpašu uzmanību pievēršot tieši jaunākā vecuma avārijas likvidētājiem.
9. Sakarā ar augstu saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem ČAES avārijas seku likvidētājiem, šo cilvēku veselības aprūpē obligāti jāiekļauj regulāri izmeklējumi agrīnai audzēju atklāšanai, īpašu uzmanību pievēršot noteiktām lokalizācijām: prostatai, nierēm un citiem uroģenitālās sistēmas orgāniem (izmeklējumos obligāti jāiekļauj prostatas specifiskā antigēna noteikšana, vēdera dobuma orgānu ultrasonogrāfija, pēc vajadzības urologa konsultācija); mutēs dobumam un rīklei (vizuāla apskate, stomatologa konsultācija); vairogdziedzerim (vairogdziedzera hormonu līmeņa noteikšana, vairogdziedzera ultrasonogrāfija, pēc vajadzības endokrinologa konsultācija); kuņģim (fibrogastroskopija, it īpaši jaunākiem ČAES avārijas seku likvidētājiem). Jāapsver arī periodiskas kolonoskopijas nepieciešamība ČAES avārijas seku likvidētājiem, kuri bija piedalījušies darbos Černobiļā 1987.–1991. gadā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

- Adelman R., Saul R.L., Ames B.N. Oxidative damage to DNA: relation to species metabolic rate and life span // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1988; 85(8): 2706 – 2708.
- Adelman R.C. Definition of biological aging // *Second Conference on the Epidemiology of Aging* / Eds S.G. Haynes, M. Feinleib. Washington: National Institute of Health, 1980. – Pp. 9 – 13.
- Akiba S. Epidemiological studies of Fukushima residents exposed to ionising radiation from the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant prefecture – preliminary review of current plans // *Journal of Radiological Protection* 2012; 32(1):1 – 10.
- Akiyama M., Hideshima T., Hayashi T. et al. Nuclear factor-kappaB p65 mediates tumor necrosis factor alpha-induced nuclear translocation of telomerase reverse transcriptase protein // *Cancer Research*, 2003; 63: 18 – 21.
- Allison L.A. *Fundamental Molecular Biology*. – Blackwell Publishing; USA, 2007 – Pp. 138 – 149.
- Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Mitochondrial decay in aging // *Biochimica et Biophysica Acta*, 1995; 1271(1): 165 – 170.
- Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993; 90(17): 7915 – 7922.
- Anchelin M., Murcia L., Alcaraz-Perez F. et al. Behaviour of Telomere and Telomerase during Aging and Regeneration in Zebrafish // *PLoS ONE*, 2011; 6(2): e16955. (doi: 10.1371/journal.pone.0016955)
- Anderson R.E. Longevity in radiated human populations, with particular reference to the atomic bomb survivors // *The American Journal of Medicine*, 1973; 55(5): 643 – 656.
- Andreassi M.G. Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage // *Mutation Research*, 2003; 543(1): 67 – 86.
- Andrews N.P., Fujii H., Goronzy J.J., Weyand C.M. Telomeres and Immunological Diseases of Aging // *Gerontology*, 2010; 56: 390 – 403. (doi: 10.1159/000268620)
- Anzai K., Ban N., Ozawa T., Tokonami S. Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: facts, environmental contamination, possible biological effects, and countermeasures // *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2012; 50(1): 2 – 8.
- Appenzeller B.M.R., Tsatsakis A.M. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: State of the art, critical review and future needs // *Toxicology Letters*, 2011; doi: 10.1016/j.toxlet.2011.10.021.
- Arck P.C., Overall R., Spatz K., et al. Towards a “free radical theory of graying”: melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage // *The FASEB Journal*, 2006; 20: 1567-1570.
- Aubert G., Lansdorp P.M. Telomeres and Aging // *Physiological Reviews*, 2008; 88: 557 – 579. (doi: 10.1152/physrev.00026.2007)

- Autexier C., Lue N.F. The structure and function of telomerase reverse transcriptase // *The Annual Review of Biochemistry*, 2006; 75: 493 – 517.
- Azzam E.I., Little J.B. The Radiation-induced bystander effect: evidence and significance // *Human & Experimental Toxicology*, 2004; 23(2): 61 – 65.
- Baerlocher G.M., Vulto I., de Jong G., Lansdorp P.M. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH) // *Nature Protocols*, 2006; 1: 2365 – 2376.
- Balasubramanyam M., Adaikalakoteswari A., Finny Monickaraj S., Mohan V. Telomere shortening & metabolic/vascular diseases // *Indian Journal of Medical Research*, 2007; 125: 441 – 450.
- Barja G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production – DNA damage mechanism? // *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 2004; 79(2): 235 – 251.
- Barja G. Free radicals and aging // *Trends in Neurosciences*, 2004a; 27(10): 595 – 600.
- Barnard J. Transforming Growth Factor- β (TGF- β) // *Encyclopedia of Gastroenterology*. - Elsevier, 2004. – Pp. 508 – 510.
- Becker N., Liebermann D., Wesch H., Van Kaick G. Mortality among Thorotrast-exposed patients and an unexposed comparison group in the German Thorotrast study // *European Journal of Cancer*, 2008; 44(9): 1259 – 1268.
- Beckman K.B., Ames B.N. Oxidative decay of DNA // *The Journal of Biological Chemistry*, 1997; 272(32): 19633 – 19636.
- Besdine R.W. Physical changes with aging // *The Merck Manual for Health Care Professionals* // http://www.merckmanuals.com/professional/geriatrics/approach_to_the_geriatric_patient/physical_changes_with_aging.html?qt=Physical%20changes%20with%20aging&alt=sh (sk. 07.03.2013).
- Bjorksten J. The crosslinkage theory of ageing // *Journal of the American Geriatrics Society*, 1968; 16(4): 408 – 427.
- Blackburn E.H. Switching and signaling at the telomere // *Cell*, 2001; 106: 661 – 673.
- Blagosklonny M.V. Aging: ROS or TOR // *Cell Cycle*, 2008; 7(21): 3344 – 3354.
- Blakely E.A., Kleiman N.J., Neriishi K. et al. Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology // *Radiation Research*, 2010; 173(5): 709 – 717.
- Blobe G.C., Schieman W.P., Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease // *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342(18): 1350 – 1358.
- Blumenthal H.T. A view of the aging-disease relationship from age 85 // *The Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 1999; 54(6): B255 – B259.
- Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis // *The New England Journal of Medicine*, 1994; 331(19): 1286 – 1292.
- Bortz W. Aging as entropy // *Experimental Gerontology*, 1986; 21(4-5): 321 – 328.
- Bouville A. Assessment of Doses to Clean-up Workers and to Members of the Public Resulting from the Chernobyl NPP Accident // *Twenty Years of Surveillance on Health*

- Effects of Chernobyl Accident // Reports of Radiation Effects Association Symposium 2008 – Tokyo, 2008 – Pp. 32-54.
- Brody J.A., Schneider E.L. Diseases and disorders of aging: an hypothesis // *Journal of Chronic Diseases*, 1986; 39(11): 871 – 876.
- Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis // *European Journal of Biochemistry*, 2002; 269(8): 1996 – 2002.
- Butler R.N., Warner H.R., Williams T.F. et al. The aging factor in health and disease: the promises of basic research on aging // *Aging Clinical and Experimental Research*, 2004; 16(2): 104 – 111.
- Caratero A., Courtade M., Bonnet L. et al. Effect of continuous gamma irradiation at a very low dose on the life span of mice // *Gerontology*, 1998; 44(5): 272 – 276.
- Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries // *Radiation Research*, 1995; 142(2): 117 – 132.
- Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // *Nucleic Acids Research*, 2002; 30(10): e47.
- Cerami A. Hypothesis: glucose as a mediator of aging // *Journal of the American Geriatrics Society*, 1985; 33(9): 626 – 634.
- Choi J., Fauci S.R., Effros R.B. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol // *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008; 22: 600 – 605.
- Cohen R. *Injuries due to Physical Hazards // Occupational medicine*/Editor J. La Dou. – Norwalk; Connecticut / San Mateo, California: Appleton and Lange, 1999. – pp. 106 - 130.
- Colak S., Ozbey T. An ESR study on biological dosimeters: Human hair // *Radiation Measurements*, 2011; 46: 465 – 472.
- Cologne J.B., Preston D.L. Longevity of atomic-bomb survivors // *Lancet*, 2000; 356(9226): 303 – 307.
- Comfort A. The biology of aging // *Nature*, 1956; 134(1): 102 – 111.
- Cong Y.S., Bacchetti S. Histone deacetylation is involved in the transcriptional repression of hTERT in normal human cells // *The Journal of Biological Chemistry*, 2000; 275: 35665 – 35668.
- Cong Y.S., Wright W.E., Shay J.W. Human Telomerase and Its Regulation // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2002; 66(3): 407 – 425.
- Cortopassi G.A., Arnheim N. Detection of a specific mitochondrial DNA deletion in tissues of older humans // *Nucleic Acids Research*, 1990; 18(23): 6927 – 6933.
- Crawford D.R., Davies K.J. Adaptive response and oxidative stress // *Environmental Health Perspectives*, 1994; 102 Suppl 10: 25 – 28.
- Crawford S.E., Stellmach V., Murphy-Ullrich J.E. et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta in vivo // *Cell*, 1998; 93(7): 1159 – 1170.

Croteau D.L., Bohr V.A. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells // *The Journal of Biological Chemistry*, 1997; 272(41): 25409 – 25412.

Dace D.S., Apte R.S. Effect of senescence on macrophage polarization and angiogenesis // *Rejuvenation Research*, 2008; 11(91): 177 – 185 (doi: 10.1089/rej.2007.0614).

Damjanovic A.K., Yang Y., Glaser R. et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients // *Journal of Immunology*, 2007; 179: 4249 – 4254.

Das B., Saini D., Seshadri M. Telomere Length in Human Adults and High Level Natural Background Radiation // *PLoS ONE*, 2009; 4(12): e8440. (doi:10.1371/journal.pone.0008440)

Dālmāne A. Histoloģija. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2010. – 194.-204., 65.-94. lpp.

de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres // *Genes & Development*, 2005; 19: 2100 - 2110.

De Magalhaes J.P., Church G.M. Cells discover fire: employing reactive oxygen species in development and consequences for aging // *Experimental Gerontology*, 2006; 41(1): 1 – 10.

Deng Y., Chang S. Role of telomeres and telomerase in genomic instability, senescence and cancer // *Laboratory Investigation*, 2007; 87: 1071 – 1076.

Department of Health (2001). National Service Framework for Older People. London, HMSO, 2001. Resurss internetā: http://www.physio-pedia.com/index.php/Older_People_Introduction [skatīts 28.02.2012.].

Dilman V.M. Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention Strategy. – Chur: Harwood Academic Publ., 1994 – P. 387.

Dilman V.M., Dean W. The neuroendocrine theory of aging and degenerative disease. – Pensacola: Center for Bio-Gerontology, 1992.

Dix D. The role of aging in cancer incidence: an epidemiological study // *Journal of Gerontology*, 1989; 44(6): 10 – 18.

Druzhyna N.M., Wilson G.L., LeDoux S.P. Mitochondrial DNA repair in aging and disease // *Mechanisms of Ageing and Development*, 2008; 129(7-8): 383 – 390.

Dundurs J. Jonizējošais starojums // *Vides veselība / Sastādītāja M. Eglīte – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte*, 2008. – 416. – 429. lpp.

ECRR (European Committee on Radiation Risk) 2010 Recommendations of the ECRR: The Health Effects of Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation / Ed. Busby C. – Regulators' Edition, Brussels, 2010 – Pp. 9 – 183.

Eglīte M. Darba medicīna. – 2. izd. – Rīga, Rīgas Stradiņa universitāte, 2012. – 463. – 506. lpp.

Eichhorn G.L. Aging, genetics and the environment: potential of errors introduced into genetic information transfer by metal ions // *Mechanisms of Ageing and Development*, 1979; 9(3-4): 291 – 301.

- Ellison F.L., Stokes J., Gibbons L. et al. Monograph series on aging-related diseases: X. Prostate Cancer // *Chronic Diseases in Canada*, 1998; 1(19): 1 – 18.
- Emanuel N.M. Kinetics and free-radical mechanisms of ageing and carcinogenesis // *Age-Related Factors in Carcinogenesis* / Eds. Likhachev A.J., Anisimov V.N., Montesano R. – IARC: Lyon, 1985. – Pp. 127-149.
- Encyclopædia Britannica. "aging." (2012). Encyclopædia Britannica Online. Encyclopædia Britannica Inc., 2012. Resurss internetā: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/9171/aging> [skatīts 28.02.2012.].
- Encyclopædia Britannica. "disease." (2013). Encyclopædia Britannica Online. Encyclopædia Britannica Inc., 2013. Resurss internetā: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/165521/disease> [skatīts 28.03.2013.].
- Epel E.S., Merkin S.S., Cawthon R. et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men // *Aging*, 2008; 1(1): 81 – 88.
- Epstein F.H. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease // *The New England Journal of Medicine*, 2000; 4: 1350 – 1358.
- Ershler W.B., Longo D.L. Aging and cancer: issues of basic and clinical science // *Journal of the National Cancer Institute*, 1997; 89(20): 1489 – 1497.
- Feng X.H., Derynck R. Specificity and versatility in tgf-beta signaling through Smads // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2005; 21: 659 – 693.
- Finch S.C., Beebe G.W. Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. F. Aging. // *Journal of Radiation Research*, 1975; 16 Suppl: 108 – 121.
- Floyd R.A. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1999; 222(3): 236 – 245.
- Freeman J.T. *Aging: Its History and Literature* // New York; London: Human Sciences Press, 1979 – P. 161.
- Frenck R.W., Blackburn E.H., Shannon K.M. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998; 95: 5607 – 5610.
- Fuster J.J., Andres V. Telomere biology and cardiovascular disease // *Circulation Research*, 2006; 99(11): 1167 – 1180.
- Fyhrquist F., Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging // *Annals of Medicine*, 2012; 44 (Suppl. 1): S138 – S142.
- Gadbois D.M., Bradbury E.M., Lehnert B.E. Control of radiation-induced G1 arrest by cell-substratum inreactions // *Cancer Research*, 1997; 57(6): 1151 – 1156.
- Gaedeke J., Peters H., Noble N.A., Border W.A. Angiotensin II, TGF-beta and renal fibrosis // *Contributions to Nephrology*, 2001; (135): 153 – 160.
- Gerhard G.S., Cristofalo V.J. The limits of biogerontology // *The Biology of Aging* / Eds R.L. Sprott, H.R. Warner, T.F. Williams. New York: Springer, 1993. – Pp. 107 – 118.

- Gershon D. The mitochondrial theory of aging: is the culprit a faulty disposal system rather than indigenous mitochondrial alterations? // *Experimental Gerontology*, 1999; 34(5): 613 – 619.
- Gigele I., Skrule J., Rozentāle G. Neinfekcijas slimību izplatība: asinsrites sistēmas slimības. – Rīga: Sabiedrības veselības aģentūra, 2007. – 8. – 26. lpp.
- Gilson E., Londono-Vallejo A. Telomere Length Profiles in Humans – All Ends are Not Equal // *Cell Cycle*, 2007; 6(20): 2486 – 2494.
- Golden T.R. et al. Mitochondria: A Critical Role in Aging // *Handbook of the Biology of Aging – 6th edition* // editors Masoro E.J., Austad S.N. – Elsevier; Amsterdam; Boston; Heidelberg; London; New York; Oxford; Paris; San Diego; San Francisco; Singapore; Sydney; Tokyo, 2006 – Pp. 124-137.
- Goytisolo F.A., Samper E., Martin-Caballero J. et al. Short telomeres result in organismal hypersensitivity to ionizing radiation in mammals // *The Journal of Experimental Medicine*, 2000; 192(11): 1625 – 1636.
- Grainger D.J., Mosedale D.E., Metcalfe J.C., Bottinger E.P. Dietary fat and reduced levels of TGFbeta1 act synergistically to promote activation of the vascular endothelium and formation of lipid lesions // *Journal of Cell Science*, 2000; 113(13): 2355 – 2361.
- Grainger G.J., Witchell C.M., Metcalfe J.C. Tamoxifen elevates transforming growth factor-beta and suppresses diet-induced formation of lipid lesions in mouse aorta // *Nature Medicine*, 1995; 1(10): 1067 – 1073.
- Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts // *Cell*, 1985; 43: 405 – 413.
- Griffith J.D., Comeau L., Rosenfield S. et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop // *Cell*, 1999; 97: 503 – 514.
- Hadshiew I.M., Eller M.S., Gilchrest B.A. Skin aging and fotoaging; the role of DNA damage and repair // *American Journal of Contact Dermatitis*, 2000; 11(1):19.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. – 4th ed. – New York: Oxford University Press, 2007. – Pp. 53 – 60, 268 – 292.
- Hande M.P., Lansdorp P.M., Natarajan A.T. Induction of telomerase activity by in vivo X-irradiation of mouse splenocytes and its possible role in chromosome healing // *Mutation Research*, 1998;404(1-2): 205 – 214.
- Harley C.B. Human ageing and telomeres // *Ciba Foundation Symposium*, 1997; 211: 129 – 139; discussion 139 – 144.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radical biology // *Journal of Gerontology*, 1956; 11: 298 – 300.
- Harman D. Free-radical theory of aging: an update: increasing the functional life span // *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006; 1067: 10 – 21.
- Harman D. The biologic clock: the mitochondria? // *Journal of the American Geriatrics Society*, 1972; 20(4): 145 – 147.
- Hayashi T., Fujiwara S., Morishita Y. et al. HLA haplotype is associated with diabetes among atomic bomb survivors // *Human Immunology*, 2003; 64(9): 910 – 916.

- Hayashi T., Kusunoki Y., Morishita Y. et al. Acceleration of aging-associated increase in inflammatory markers and attenuation of the immune system among atomic-bomb survivors // *Cytokine*, 2008; 43: 255 – 256.
- Hayashi T., Morishita Y., Kubo Y. et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors // *The American Journal of Medicine*, 2005; 118(1): 83 – 86.
- Hayflick L. How and why we age // *Experimental Gerontology*, 1998; 33: 639 – 653.
- Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Experimental Cell Research*, 1961; 25: 585 – 621.
- Heilbronn L.K., de Jonge L., Frisard M.I. et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial // *JAMA*, 2006; 295(13): 1539 – 1548.
- Hemann M.T., Strong M.A., Hao L.Y., Greider C.W. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability // *Cell*, 2001; 107: 67 – 77.
- Henshaw P.S., Riley E.F., Stapleton G.E. The biologic effects of pile radiations // *Radiology*, 1947; 49(3): 349 – 360.
- Hewitt G., Jurk D., Marques F.D.M., Correia-Melo C., Hardy T., Gackowska A. et al. Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence // *Nature Communications*, 2012; 3:708. (doi:10.1038/ncomms1708).
- Hildebrandt G., Seed M.P., Freemantle C.N. et al. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy // *International Journal of Radiation Biology*, 1998; 74(3): 367 – 378.
- Hofer A.C., Tran R.T., Aziz O.Z. et al. Shared phenotypes among segmental progeroid syndromes suggest underlying pathways of aging // *The Journals of Gerontology*, 2005; 60(1): 10 – 20.
- Hug N., Lingner J. Telomere length homeostasis // *Chromosoma*, 2006; 115(6): 413 – 425.
- Huse M., Muir T.W., Xu L. et al. The TGF beta receptor activation process: an inhibitor- to substrate-binding switch // *Molecular Cell*, 2001; 8(3): 671 – 682.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Ionizing Radiation: Some Internally Deposited Radionuclides // *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Lyon: IARC Press, 2001; 78(2):88 – 475.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Radiation // *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2009; 100(D):103-210.
- Ikushima H., Miyazono K. Biology of transforming growth factor- β signaling // *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011; 12(12): 2099 – 2107.
- Ilyenko I., Lyaskivska O., Bazyka D. Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionising radiation // *Experimental Oncology*, 2011; 33(4): 235 – 238.
- Imaizumi M., Usa T., Tominaga T. et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic

- bomb survivors 55-58 years after radiation exposure // JAMA, 2006; 295(9): 1011 – 1022.
- Irminger-Finger I. 3rd Geneva aging workshop 2002: cancer, apoptosis and aging // Biochimica et Biophysica Acta, 2003; 1653(1): 41 – 45.
- Johnson H.A. Age nad sensitivity to radiation life shortening // Radiation Research, 1964; 23: 19 – 25.
- Jones J.A., McCarten M., Manuel K. et al. Cataract formation mechanisms and risk in aviation and space crews // Aviation, space, and environmental medicine, 2007; 74(4 Suppl): A56 – 66.
- Kajioka E.H., Andres M.L., Mao X.W. et al. Hematological and TGF-beta variations after whole-body proton irradiation // In Vivo, 2000; 14(6): 703 – 708.
- Karbownik-Lewinska M., Kokoszko A., Lewandowski K.C., Shalet S.M., Lewinski A. GH replacement reducēs increased lipid peroxidation in GH-deficient adults // Clinical Endocrinology, 2008; 68(6): 957 – 964.
- Kaszubowska L. Telomere shortening and ageing of the immune system // Journal of Physiology and Pharmacology, 2008; 59(9): 169 – 186.
- Kawanishi S., Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress // Annals of the New York Academy of Sciences, 2004; 1019: 278 – 284.
- Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer // Science, 1994; 266: 2011 – 2015.
- Kopani M., Celec P., Danišovič L. et al. Oxidative stress and electron spin resonance // Clinica Chimica Acta, 2006; 364: 61 – 66.
- Korenchevsky V. Physiological and Pathological Aging. – Basel: S.Karger, 1961.
- Kowald A., Kirkwood T.B. Towards a network theory of ageing: a model combining the free radical theory and the protein error theory // Journal of Theoretical Biology, 1994; 168(1): 75 – 94.
- Kurjane N., Bruvere R., Shitova O., Romanova T., Jaunalksne I., Kirschfink M. et al. Analysis of the immune status in Latvian Chernobyl clean-up workers with nononcological thyroid diseases // Scandinavian Journal of Immunology, 2001; 54(5):528 – 533.
- Kurjāne N. Černobiļas avārijas seku likvidētāju klīniski imunoloģiskais pētījums 13 – 14 gadus pēc avārijas. Promocijas darbs - Rīga, 2001.
- Kurjāne N., Brūvere R., Zvagule T., Čurbakova E., Romanova T., Šitova O., Hagina E., Sočņevs A. Černobiļas avārijas seku likvidētāju imūnstāvokļa raksturojums vēlīnā periodā pēc avārijas // Latvijas ārstu žurnāls, 2001; 12: 31.
- Kurjāne N., Zvagule T., Bērts I., Čurbakova E. Onkoloģiskās slimības Černobiļas atomelektrostacijas āvārijas seku likvidētājiem // Latvijas ārstu žurnāls, 2000; 4: 55.
- Kurz D.J., Decary S., Hong Y. et al. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells // Journal of Cell Science, 2004; 117(11): 2417 – 2426.
- Kusunoki Y., Hayashi T. Long-lasting alterations of the immune system by ionizing radiation exposure: implications for disease development among atomic bomb survivors // International Journal of Radiation Biology, 2008; 84(1): 1 – 14.

- Kyo S., Takakura M., Kanaya T. et al. Estrogen activates telomerase // *Cancer Research*, 1999; 59: 5917 – 5921.
- Lan T.H., Huang X.Q, Tan H.M. Vascular fibrosis in atherosclerosis // *Cardiovascular Pathology*, 2013; doi.org/10.1016/j.carpath.2013.01.003.
- Lansdorp P.M. Telomeres and disease // *The EMBO Journal*, 2009; 28(17): 2532 – 2540.
- Lansdorp P.M. Telomeres, stem cells, and hematology // *Blood*, 2008; 111(4): 1759 – 1766. (doi: 10.1182/blood-2007-09-084913)
- Lavin M.F. Ataxia-teleangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer // *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2008; 9: 759 – 769.
- Li H., Engstrom K., Vahter M., Broberg K. Arsenic Exposure through Drinking Water Is Associated with Longer Telomeres in Peripheral Blood // *Chemical Research in Toxicology*, 2012; 25(11):2333 – 2339 (doi:10.1021/tx300222t).
- Li H., Xu D., Li J., Berndt M.C., Liu J.P. Transforming growth factor beta suppresses human telomerase reverse transcriptase (hTERT) by Smad3 interactions with c-Myc and the hTERT gene // *The Journal of Biological Chemistry*, 2006; 281: 25588 – 25600.
- Li H., Xu D., Toh B.H., Liu J.P. TGF- β and cancer: Is Smad3 a repressor of hTERT gene? // *Cell Research*, 2006; 16: 169 – 173.
- Lindholm C., Simon S., Makar B., Baverstock K. Workshop on dosimetry of the population living in the proximity of the Semipalatinsk atomic weapons test site // STUK, Radiation and Nuclear Safety Authority; Helsinki, 2002 – Pp. 3 – 78.
- Lints F.A. The rate of living theory revisited // *Gerontology*, 1989; 35(1): 36 – 57.
- Little M.P. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors // *Journal of Radiological Protection*, 2009; 29(2A): A43 – 59 (doi: 10.1088/0952-4746/29/2A/S04).
- Little M.P., Weiss H.A., Boice J.D. et al. Risks of leukemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and in patients treated for ankylosing spondylitis // *Radiation Research*, 1999; 152(3): 280 – 292.
- Lu C.Y., Lee H.C., Fahn H.J., Wei Y.H. Oxidative damage elicited by imbalance of free radical scavenging enzymes is associated with large-scale mtDNA deletions in aging human skin // *Mutation Research*, 1999; 423(1-2): 11 – 21.
- M'kacher R., Bennaceur-Griscelli A., Girinsky T. et al. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin's lymphoma prior to any treatment are predictive of second cancers // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2007; 68(2): 465 – 471.
- Maehara Y., Kakeji Y., Kabashima A. et al. Role of transforming factor-beta in invasion and metastasis in gastric carcinoma // *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17(2): 607 – 614.
- Martens U.M., Zijlmans J.M., Poon S.S. et al. Short telomeres on human chromosome 17p // *Nature Genetics*, 1998; 18: 76 – 80.
- Martin I., Grotewiel M.S. Oxidative damage and age-related functional declines // *Mechanisms of Ageing and Development*, 2006; 127(5): 411 – 423.

- Masoro E.J. Handbook of physiology, Section 11, Aging. – New York: Oxford University Press, 1995.
- Masoro E.J., Austad S.N. Handbook of the Biology of Aging. – 6th ed. – Amsterdam: Elsevier, 2006. – 660 p.
- Masoro E.J., Austad S.N. Handbook of the Biology of Aging. –7th ed. - Amsterdam: Elsevier, 2011. – 572 p.
- Massague J. How cells read TGF-beta signals // Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 2000; 1(3): 169 – 178.
- Massague J. TGF- β signaling in development and disease // FEBS Letters, 2012; 586(14): 1833 (doi: 10.1016/j.febslet.2012.05.030).
- Massague J., Wotton D. Transcriptional control by the TGF- β /Smad signaling system // The EMBO Journal, 2000; 19(8): 1745 – 1754.
- Mazrani W., McHugh K., Marsden P.J. The radiation burden of radiological investigations // Archives of Disease in Childhood, 2007; 92: 1127 – 1131.
- McCaffrey T.A. TGF-betas and TGF-beta receptors in atherosclerosis // Cytokine & Growth Factor Reviews, 2000; 11(1-2): 103 – 114.
- McCaffrey T.A., Du B., Consigli S. et al. Genomic instability in the type II TGF-beta1 receptor gene in atherosclerotic and restenotic vascular cells // The Journal of Clinical Investigation, 1997; 100(9): 2182 – 2188.
- McCaffrey T.A., Du B., Fu C. et al. The expression of TGF-beta receptors in human atherosclerosis: evidence for acquired resistance to apoptosis due to receptor imbalance // Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 1999; 31(9): 1627 – 1642.
- McCance K.L., Huether S.E. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. – 5th ed. – St.Louis: Elsevier Mosby, 2006. – Pp. 82-89, 1573-1607.
- McDonnell S., Vossberg K., Hopkins R.S., Mittan B. Using YPLL in Health Planning // Public Health Reports, 1998; 113:55-61.
- Mecocci P., Fano G., Fulle S. et al. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle // Free Radical Biology & Medicine, 1999; 26(3-4): 303 – 308.
- Medvedev Z.A. An attempt at a rational classification of theories of ageing // Biological Reviews, 1990; 65: 375 – 398.
- Mettler F.A., Upton A.C. Deterministic Effect of Radiation // Medical Effects of Ionizing Radiation – 3rd ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. – Pp. 285 – 388.
- Mewissen D.J., Comar C.L., Trum B.F., Rust J.H. A formula for chronic radiation dosage versus shortening of life span: application to a large mammal // Radiation Research, 1957; 6(4): 450 – 459.
- Milewski L.A.K. The evolution of ageing // Bioscience Horizons, 2010; 3(1): 77 – 84. Resurss internetā: <http://biohorizons.oxfordjournals.org> [skatīts 21.02.2012.].
- Millers A, Rūse I. Vispārīgā radiobioloģija un praktiskā radioekoloģija. – Rīga: LU izdevniecība Universitātes avīze, 1995. – 313. lpp.

- Millers A., Rūse I. Vispārīgā radiobioloģija un praktiskā radioekoloģija. - Rīga: LU izdevniecība // Universitātes avīze, 1995. – 313. lpp.
- Ministry of Ukraine of Emergencies; National Report of Ukraine. Twenty-five Years after Chernobyl Accident: Safety for the Future // Kyiv, 2011 – pp. 3 – 313.
- Miquel J., Economos A.C., Fleming J., Johnson J.E.Jr. Mitochondrial role in cell ageing // *Experimental Gerontology*, 1980; 15(6): 575 – 591.
- Mironova-Ulmane N., Pavlenko A., Zvagule T., Karner T., Bruvere R., Volrate A. Retrospective dosimetry for Latvian workers at Chernobyl // *Radiation Protection Dosimetry*, 2001; 96(1-3): 237 – 240.
- Mitrea L.S. *Gerontology*. – Ontario: Natural Medicine Books, 2008. – Pp. 9-13.
- Miyaishi O., Ando F., Matsuzawa K. et al. Cancer incidence in old age // *Mechanisms of Ageing and Development*, 2000; 117(1-3): 47 – 55.
- Miyazono K., ten Dijke P., Heldin C.H. TGF-beta signaling by Smad proteīns // *Advances in Immunology*, 2000; 75: 115 – 157.
- Muller F.L., Lustgarten M.S., Jang Y., Richardson A., Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories // *Free Radical Biology and Medicine*, 2007; 43: 477 – 503.
- Mutlu-Turkoglu U., Ilhan E., Oztezcan S. et al. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects // *Clinical Biochemistry*, 2003; 36(5): 397 – 400.
- Nakao A., Imamura T., Souchelnytskyi S. et al. TGF-beta receptor-mediated signalling through Smad2, Smad3 and Smad4 // *The EMBO Journal*, 1997; 16(17): 5353 – 5362.
- National Research Council of the National Academies (U.S.), Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation; Board on Radiation Effects Research Division on Earth and Life Studies. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation – BEIR VII Phase 2 – The National Academies Press; Washington, D.C., 2006 - Pp. 313-323.
- Neriishi K., Nakashima E., Akahoshi M. et al. Radiation dose and cataract surgery incidence in atomic bomb survivors, 1986-2005 // *Radiology*, 2012; 265(1): 167 – 174.
- Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A. et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold // *Radiation Research*, 2007; 168(4): 404 – 408.
- Nordfjall K., Larefalk A., Lindgren P. et al. Telomere length and heredity: indications of paternal inheritance // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005; 102: 16374 – 16378.
- O'Donnell A.B., Araujo A.B., McKinlay J.B. The health of normally aging man. The Massachusetts Male Aging Study (1987 – 2004) // *Experimental Gerontology*, 2004; 39(7): 975 – 984.
- Obana N., Takagi S., Kinouchi Y., Tokita Y., Sekikawa A., Takahashi S. et al. Telomere shortening of peripheral blood mononuclear cells in coronary disease patients with metabolic disorders // *Internal Medicine*, 2003; 42(2): 150 – 153.
- Oeseburg H., de Boer R.A., van Gilst W.H., van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease // *European Journal of Physiology*, 2010; 459: 259-268. (doi:10.1007/s00424-009-0728-1)

- Oh C.W., Bump E.A., Kim J.S. et al. Induction of a senescence-like phenotype in bovine aortic endothelial cells by ionizing radiation // *Radiation Research*, 2001; 156(3): 232 – 240.
- Ohnishi T. The disaster at Japan's Fukushima-Daiichi nuclear power plant after the March 11, 2011 earthquake and tsunami, and the resulting spread of radioisotope contamination // *Radiation Research*, 2012; 177(1):1 – 14.
- Oikawa S., Kawanishi S. Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening // *FEBS Letters*, 1999; 453: 365 – 368.
- Oliveira B.F., Nogueira-Machado J.A., Chaves M.M. The Role of Oxidative Stress in the Aging Process // *The Scientific World Journal*, 2010; 10: 1121 – 1128.
- Orgel L.E. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1963; 49: 517 – 521.
- Oxford Dictionaries. "senescence." (2012). Oxford Dictionaries Online. Oxford University Press, 2012. Resurss internetā: <http://oxforddictionaries.com/definition/senescence?region=us> [skatīts 28.02.2012.].
- Ozawa T. Oxidative damage and fragmentation of mitochondrial DNA in cellular apoptosis // *Bioscience Reports*, 1997; 17(3): 237 – 250.
- Papciak S.M., Song L., Nagel J.E., Adler W.H. Immune system // *Encyclopedia of gerontology* / Ed. by Birren J.E. – San Diego: Academic Press, 1996. – Vol.1, Pp. 753 – 759.
- Pearl R. The rate of living, being an account of some experimental studies on the biology of life duration – New York: A.A.Knopf, 1928.
- Peters H., Noble N.A. Border W.A. Transforming growth factor-beta in human glomerular injury // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1997; 6(4): 389 – 393.
- Petersen S., Saretzki G., von Zglinicki T. Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts // *Experimental Cell Research*, 1998; 239: 152 – 160.
- Pragst F., Balikova M.A. State of the art in hair analysis of drug and alcohol abuse // *Clinica Chimica Acta*, 2006; 370: 17 – 49.
- Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997 // *Radiation Research*, 2003; 160(4): 381 – 407.
- Rattan S.I.S. Theories of biological aging: Genes, proteins, and free radicals // *Free Radical Research*, 2006; 40(12): 1230 – 1238.
- Ravitz M.J., Wenner C.E. Cyclin-dependent kinase regulation during G1 phase and cell cycle regulation by TGF-beta // *Advances in Cancer Research*, 1997; 71: 165 – 207.
- Reed J.R., Vukmanovic-Stejic M., Fletcher J.M. et al. Telomere erosion in memory T cells induced by telomerase inhibition at the site of antigenic challenge in vivo // *The Journal of Experimental Medicine*, 2004; 199: 1433 – 1443.

- Renaud S., Loukinov D., Abdullaev Z. et al. Dual role of DNA methylation inside and outside of CTCF-binding regions in the transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene // *Nucleic Acids Research*, 2007; 35: 1245 – 1256.
- Richardson R.B. Age-dependent changes in oxygen tension, radiation dose and sensitivity within normal and diseased coronary arteries-Part A: dose from radon and thoron // *International Journal of Radiation Biology*, 2008; 84(10): 838 – 848.
- Richardson R.B. Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea // *Aging*, 2009; 11(1): 887 – 902.
- Richter C., Park J.W., Ames B.N. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1988; 85(17): 6465 – 6467.
- Rosenstock L., Cullen M.R., Brodtkin C.A., Redlich C.A. Hazards in the Workplace and the Environment // *Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine*. – 2nd edition – Elsevier Saunders; Philadelphia; Edinburgh; London; New York; St. Louis; Sydney; Toronto, 2005 - Pp. 855-869.
- Rudolph R., Vande Berg J., Schneider J.A. et al. Slowed growth of cultured fibroblasts from human radiation wounds // *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1988; 82(4): 669 – 677.
- Rufer N., Brummendorf T.H., Kolvraa S. et al. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood // *The Journal of Experimental Medicine*, 1999; 190: 157 – 167.
- Sacher G.A. Abnutzungstheorie // *Perspectives in Experimental Gerontology* / Ed. N.W. Shock. Springfield: C.C. Thomas, 1966. – Pp. 326 – 335.
- Sacher G.A. The complementary of entropy terms for the temperature dependence of development and aging // *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1967; 138: 680 – 712.
- Sacher G.A., Trucco E. Theory of radiation injury and recovery in self-renewing cell populations // *Radiation Research*, 1966; 29(2): 236 – 256.
- Safety Reports Series, Health surveillance of persons occupationally exposed to ionizing radiation, 1998; pp. 23 - 30.
- Sanders J.L., Iannaccone A., Boudreau R.M. et al. The Association of Cataract with Leukocyte Telomere Length in Older Adults: Defining a New Marker of Aging // *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 2011; 66A(6): 639-645 (doi: 10.1093/gerona/qlr034)
- Sanders J.L., Newman A.B. Telomere length in Epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? // *Epidemiologic Reviews*, 2013; 35(1): 112 – 131.
- Sanderson N., Factor V., Nagy P. et al. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995; 92(7): 2572 – 2576.
- Sasaki H., Kodama K., Yamada M. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *Aging* // *Journal of Radiation Research*, 1991; 32 Suppl: 310 – 326.

- Sasaki H., Wong F.L., Yamada M., Kodama K. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors // *Journal of Clinical Epidemiology*, 2002; 55(10): 974 – 981.
- Schiff D., Wen P.Y. *Cancer neurology in clinical practice*. – Clifton: Humana Press, 2003.
- Schulz-Aellen M.-F. *Aging and Human Longevity*. - Boston: Birkhauser, 1997 – P. 283.
- Scully J.L. What is a disease? // *EMBO Reports*, 2004; 5(7): 650-653.
- Selye H. Stress and aging // *Journal of the American Geriatrics Society*, 1970; 18(9): 669 – 680.
- Sgura A., Antocchia A., Berardinelli F. et al. Telomere length in mammalian cells exposed to low- and high-LET radiations // *Radiation Protection Dosimetry*, 2006; 122(1-4): 176 – 179.
- Shi Y., Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus // *Cell*, 2003; 113(6): 685 – 700.
- Shigematsu I., Ito C., Kamada N., Akiyama M., Sasaki H. *Effects of A-Bomb Radiation on the Human Body – Harwood Academic Publishers; Bunkodo Co., Ltd.; Tokyo, 1995 – Pp. 16-38.*
- Shimizu Y., Pierce D.A., Preston D.A., Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950-1990 // *Radiation Research*, 1999; 152(4): 374 – 389.
- Shock N.W. *Normal human aging: the Baltimore longitudinal study of aging (NIH Publ. 84-2450)*. – Washington: Government Printing Office, 1984.
- Shock N.W. Physical activity and the „rate of aging” // *Canadian Medical Association Journal*, 1967; 96(12): 836 – 842.
- Simning A., van Wijngaarden E. Literature review of cancer mortality and incidence among dentists // *Occupational & Environmental Medicine*, 2007; 64: 432 – 438.
- Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing // *The New England Journal of Medicine*, 1999; 341(10): 738 – 746.
- Skaidrojošā vārdnīca. „novecošana”. Resurss internetā: <http://tezaurs.lv/sv/?w=novecošana> [skatīts 28.02.2012.].
- Slagboom P.E., Droog S., Boomsma D.I. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups // *American Journal of Human Genetics*, 1994; 55: 876 – 882.
- Smith D.W. Cancer mortality at very old ages // *Cancer*, 1996; 77(7): 1367 – 1372.
- Sohal R.S., Allen R.G. Oxidative stress as a causal factor in differentiation and aging: a unifying hypothesis // *Experimental Gerontology*, 1990; 25(6): 499 – 522.
- Soule B.P., Hyodo F., Matsumoto K., et al. The chemistry and biology of nitroxide compounds // *Free Radical Biology & Medicine*, 2007; 42: 1632 – 1650.
- Stadtman E.R. Protein oxidation and aging // *Free Radical Research*, 2006; 40(12): 1250 – 1258.

- Starr J.M., McGurn B., Harris S.E. et al. Association between telomere length and heart disease in a narrow age cohort of older people // *Experimental Gerontology*, 2007; 42: 571 – 573.
- Strehler B.L. Origin and comparison of the effects of time and high-energy radiations on living systems // *The Quarterly Review of Biology*, 1959; 34(2): 117 – 142.
- Strehler B.L. *Time, Cells and Aging*. – 2nd ed. – New York: Academic Press, 1977. – 456 p.
- Surh C.D., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T cells // *Immunity*, 2008; 29: 848 – 862.
- Suzuki K., Mori I., Nakayama Y. et al. Radiation-induced senescence-like growth arrest requires TP53 function but not telomere shortening // *Radiation Research*, 2001; 155(1 Pt 2): 248 – 253.
- Suzuki M., Boothman D.A. Stress-induced premature senescence (SIPS) – influence of SIPS on radiotherapy // *Journal of Radiation Research*, 2008; 49(2): 105 – 112.
- Suzuki M., Suzuki K., Kodama S., Watanabe M. Interstitial chromatin alteration causes persistent p53 activation involved in the radiation-induced senescence-like growth arrest // *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006; 340(1): 145 – 150.
- Szillard L. On the nature of the aging process // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1959; 45(1): 30 – 45.
- Taipale J., Saharinen J., Keski-Oja J. Extracellular matrix-associated transforming growth factor-beta: role in cancer cell growth and invasion // *Advances in Cancer Research*, 1998; 75: 87 – 134.
- Takubo K., Aida J., Izumiya-Shimomura N. et al. Changes of telomere length with aging // *Geriatrics & Gerontology International*, 2010; 10(Suppl. 1): S197 – S206. (doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00605.x)
- Takubo K., Izumiya-Shimomura N., Honma N. et al. Telomere lengths are characteristic in each human individual // *Experimental Gerontology*, 2002; 37(4): 523 – 531.
- Terman A. Garbage catastrophe theory of aging: imperfect removal of oxidative damage? // *Redox Report*, 2001; 6(1): 15 – 26.
- The Aging Factor in Health and Disease. Workshop Report*. – New York: International Longevity Center, USA, Ltd., 1999. – P. 24.
- The Aging Factor in Health and Disease: The Promise of Basic Research on Aging. Workshop Report*. – N.Y.: International Longevity Center, USA, Ltd., 1999. – 11 p.
- The Institute of Medicine: Pharmacokinetics and Drug Interactions in the Elderly Workshop* – Washington DC: National Academy Press, 1997. – Pp. 8 – 9.
- Tobin D.J. Human hair pigmentation – biological aspects // *International Journal of Cosmetic Science*, 2008; 30: 233-257.
- Toussaint O., Remacle J., Dierick J.F. et al. From Hayflick mosaic to the mosaics of ageing. Role of stress-induced premature senescence in human ageing. // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2002; 34(11): 1415 – 1429.
- Troen B.R. The biology of aging // *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 2003; 70(1): 3 – 22.

Trosko J.E., Chang C.C., Upham B.L., Tai M.H. Low-dose ionizing radiation: induction of differential intracellular signalling possibly affecting intercellular communication // *Radiation and Environmental Biophysics*, 2005; 44(1): 3 – 9.

UNSCEAR 2000 Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly. The Chernobyl Accident - 2000 – Pp. 13-15. Resurss internetā: http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_1.html [skatīts 17.05.2012.]

UNSCEAR 2000a (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Annex A: Dose assessment methodologies. – New York: United Nations, 2000 – Pp. 21 - 56.

UNSCEAR 2000b (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Annex B: Exposures from natural radiation sources. – New York: United Nations, 2000 – Pp. 84 - 113.

UNSCEAR 2000c (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Annex C: Exposures to the public from man-made sources of radiation. – New York: United Nations, 2000 – Pp. 158 - 194.

UNSCEAR 2000d (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Annex D: Medical radiation exposures. – New York: United Nations, 2000 – Pp. 295 – 335.

UNSCEAR 2000e (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Annex E: Occupational radiation exposures. – New York: United Nations, 2000 – Pp. 500 – 555.

UNSCEAR 2006a (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Epidemiological studies of radiation and cancer – United Nations, New York; 2008 – vol. I - Annex A – Pp. 19 – 138.

UNSCEAR 2006b (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases – United Nations, New York; 2008 – vol. I - Annex B – Pp. 327 - 375.

UNSCEAR 2006c (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation – United Nations, New York; 2008 – vol. II - Annex C – Pp. 5 – 58.

UNSCEAR 2006d Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Acceleration of Immunological Aging // Effects of Ionizing radiation – United Nations, New York; 2008 – vol. II - Annex D – Pp. 140-142.

UNSCEAR 2008c,d,e (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Vol II, Annexes C,D,E: Radiation

- exposures in accidents. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. Effects of ionizing radiation on non-human biota. – New York: United Nations, 2011 – Pp. 1 – 221.
- UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. – New York: United Nations, 2011 – Pp. 1 – 14.
- Upton A.C., Kimball A.W., Furth J. et al. Some delayed effects of atom-bomb radiation in mice // *Cancer Research*, 1960; 20(8)Pt2: 1 -60.
- Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P. et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women // *Lancet*, 2005; 366: 662 – 664.
- Valdes A.M., Richards B.J., Gardner J.P. et al. Telomere length in leukocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis // *Osteoporosis International*, 2007; 18: 1203 – 1210. (doi: 10.1007/s00198-007-0357-5)
- Veselības ekonomikas centrs. Potenciāli zaudētie dzīves gadi Latvijā 2009. gadā. – Rīga, 2010. – 29 lpp.
- Viel J.F., Curbakova E., Dzerve B., Eglite M., Zvagule T., Vincent C. Risk factors for long-term mental and psychosomatic distress in Latvian Chernobyl liquidators // *Environmental Health Perspectives*, 1997; 105(6): 1539 – 1544.
- Vina J., Borras C., Miquel J. Theories of Ageing // *IUBMB Life*, 59(4-5): 249 – 254.
- von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres // *Trends in Biochemical Sciences*, 2002; 27(7): 339 – 344.
- von Zglinicki T. Role of oxidative stress in telomere length regulation and replikative senescence // *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000; 908: 99 – 110.
- von Zglinicki T., Pilger R., Sitte N. Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts // *Free Radical Biology and Medicine*, 2000; 28: 64 – 74.
- Walford D.L. *The Immunological Theory of Aging*. – Copenhagen: Munksgaard, 1969.
- Wallace D.L., Berard M., Soares M.V. et al. Prolonged exposure of naive CD8+ T cells to interleukin-7 or interleukin-15 stimulates proliferation without differentiation or loss of telomere length // *Immunology*, 2006; 119: 243 – 253.
- Ward J.F., Blakely W.F., Joner E.I. Mammalian cells are not killed by DNA single-strand breaks caused by hydroxyl radicals from hydrogen peroxide // *Radiation Research*, 1985; 103(3): 383 – 392.
- Weng N.-p. Telomere and adaptive immunity // *Mechanisms of Ageing and Development*, 2008; 129(1-2): 60-66.
- Williams G.C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution*, 1957; 11: 398 – 411.
- Wilson V.L., Smith R.A., Ma S., Cutler R.G. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age // *The Journal of Biological Chemistry*, 1987; 262: 9948 – 9951.
- Wong F.L., Yamada M., Sasaki H. et al. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors // *Radiation Research*, 1999; 151(6): 736 – 746.

Wong J.M., Collins K. Telomerase RNA level limits telomere maintenance in X-linked dyskeratosis congenita // *Genes & Development*, 2006; 20: 2848 – 2858.

World Health Organisation. (1999). World health day: Active ageing makes the difference. Resurss internetā: <http://www.who.int/docstore/world-health-day/en/pages1999> [skatīts 28.02.2012.].

World Health Organization (WHO); Report of the UN Chernobyl Forum; Expert Group “Health”. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes – Editors: Bennett B., Repacholi M., Carr Z. – World Health Organization; Geneva, 2006 – Pp. 2-30.

Wulf H.C. et al. Skin aging and natural photoprotection // *Micron*, 2004; 34(3): 185-191.

Yablokov A.V., Nesterenko V.B., Nesterenko A.V. Chernobyl: Consequences of the Catastrophe for People and the Environment // *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009; 1181:32 – 217.

Yamada M., Kasagi F., Mimori Y. et al. Incidence of dementia among atomic-bomb survivors – Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study // *Journal of the Neurological Sciences*, 2009; 281(1-2): 11 – 14 (doi: 10.1016/j.jns.2009.03.003).

Yamada M., Sasaki H., Mimori Y et al. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF’s adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation // *Journal of the American Geriatrics Society*, 1999; 47(2): 189 – 195.

Yin D., Brunk U.F. Carbonyl toxification hypothesis of biological aging // *Molecular Basis of Aging* / Ed. A.Macieira-Coelho. – New York: CRC Press, Inc., 1995. – Pp. 421 – 436.

Yin D., Chen K. The essential mechanisms of aging: Irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions // *Experimental Gerontology*, 2005; 40: 455 - 465.

Yu B.P., Yang Y. A critical evaluation of free radical theory of aging. A proposal for the oxidative stress hypothesis // *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1996; 786: 1 -11.

Zhu H.J., Burgess A.W. Regulation of transforming growth factor-beta signaling // *Molecular Cell Biology Research Communications*, 2001; 4(6): 321 – 330.

Zs.-Nagy I. A membrane hypothesis of aging // *Journal of Theoretical Biology*, 1978; 75(2): 189 – 195.

Zs.-Nagy I. The horizons of an interdisciplinary synthesis in experimental gerontology // *Archives of gerontology and Geriatrics*, 1991; 12(2-3): 329 – 349.

Zvagule T. Veselības traucējumu dinamika Černobiļas avārijas seku likvidētājiem vēlīnā periodā pēc darba piesārņotajā vide (1996 – 2001) Promocijas darbs. – Rīga, 2004.

Zvagule T., Kurjāne N., Čurbakova E. Diagnostikas un ārstēšanas taktika Černobiļas atomelektrostacijas avārijas seku likvidētājiem: metodiskie ieteikumi praktizējošiem ārstiem. – VAS Paula Stradiņa KUS, 2007. – 1. – 9. lpp.

Алексанин С.С. Закономерности формирования соматической патологии в отдаленном периоде после аварии на Чернобыльской АЭС и опыт оказания

адресной медицинской помощи ликвидаторам последствий аварии // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности, 2010; 1(3): 128 – 134.

Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – 2-е издание, дополненное. – Санкт-Петербург: Наука, 2008.

Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология. – Москва: Медицина, 1989. – стр. 409-435, 580-597.

Виленчик М.М. Молекулярные механизмы старения. – Москва: Наука, 1970. – стр. 168.

Власова-Розанская Е.В. Особенности течения ишемической болезни сердца у пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности, 2009; 1: 82 – 89.

Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения. – Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2009. – стр. 14-266.

Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. Биотрансформация андрогенов в предстательной железе человека: ее значение в норме, причина или следствие нарушений метаболизма андрогенов при опухолях // Вестник ОНЦ РАМН. 1998. №2

Дильман В.М. Четыре модели медицины. – Москва: Медицина, 1987. – стр. 288.

Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропрофилактики. – Москва: Биоинформсервис, 2002. – стр. 464ю

Кожа // Большая медицинская энциклопедия: том 11 / ред. Петровский Б.В. – 3-е изд. – Москва: Советская энциклопедия, 1979. – стр. 20 – 27.

Никифоров А.М. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. – Санкт-Петербург: БИНОМ, 2002. – стр. 9 – 274.

Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Доклады АН СССР, 1971; 201: 1496 – 1499.

Петухов В.И. Способствует ли дефицит железа (Fe) у человека дисфункции эндотелия? // Донозоология и здоровый образ жизни, 2011; 1(8): 39 – 43.

Фрольскис В.В., Ступина А.С., Шумский Н.Г. Старение, старость // Большая медицинская энциклопедия: том 24 / ред. Петровский Б.В. – 3-е изд. – Москва: Советская энциклопедия, 1985. – стр. 205 – 213.

Холодова Н.Б., Жаворонкова Л.А., Рыжов Б.Н. Неврологические, нейропсихологические и нейрофизиологические проявления преждевременного старения у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности, 2012; 1(7): 112-120.

Шапошников О.К., Туманов А.К. Волосы // Большая медицинская энциклопедия: том 4 / ред. Петровский Б.В. – 3-е изд. – Москва: Советская энциклопедия, 1976. – стр. 394 – 401.

Эмануэль Н.М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения // Изв. АН СССР. Сер. биол., 1975, 4: 785 – 794.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu

1. Publikācijas LZP Vispārztīto recenzējamo zinātnisko izdevumu sarakstā iekļautajos izdevumos ārvalstīs

1. Skesters A., Zvagule T., Silova A., Rusakova N., Larmane L., Reste J., Eglite M., Rainsford K.D., Callingham B.A., Bake M.A., Lece A. Biochemical observations relating to oxidant stress injury in Chernobyl clean-up workers (“liquidators”) from Latvia // *Inflammopharmacology*, 2010; 18:17-23 (iekļauts PubMed datu bāzē).
2. Eglite M. E., Zvagule T. J., Rainsford K. D., Reste J. D., Čurbakova E. V., Kurjane N. N. Clinical aspects of the health disturbances in Chernobyl Nuclear Power Plant accident clean-up workers (liquidators) from Latvia // *Inflammopharmacology*, 2009; 17:163-169 (iekļauts PubMed datu bāzē).
3. Eglite M., Vanadzins I., Matisane L., Bake M.A., Sprudza D., Martinsone Z., Martinsone I., Kalve I., Reste J., Cirule J., Seile A. Assessment of Occupational Health and Safety System in Latvia // *International Journal of Safety and Security Engineering*, 2013; 4(2):305-316 (iekļauts Scopus datu bāzē).
4. Эглите М.Э., Рэсте Е.Д., Чурбакова Э.В., Ванадзиньш И.А. Условия труда, факторы риска на рабочем месте и последствия их воздействия на здоровье трудящихся Латвии // *Медицина труда и промышленная экология*, 2009; 6: 6-13 (iekļauts PubMed datu bāzē).

2. Starptautisko konferenču un kongresu recenzēto referātu pilnu tekstu (Proceedings) izdevumi

1. Reste J., Kurjane N., Zvagule T., Eglite M., Gabrusheva N. Oncological Morbidity Pattern of Chernobyl Accident Workers from Latvia // *International Proceedings of IFEH 12th World Congress on Environmental Health*, Vilnius, Lithuania, 22-27 May 2012 - Medimond, Bologna, Italy, 2012; p. 105 – 109.
2. Reste J., Eglite M., Rubine A., Cirule J., Zubkova G., Zvagule T., Vanadzins I. Musculoskeletal disorders caused by physical overload: the situation in Latvia // *Environmental Health Risk VII. Seventh International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health*, Budapest, Hungary, 23-25 April 2013 – WIT Press, Southampton, Boston, UK, 2013; p. 73 – 81.

3. Петухов В. И., Дмитриев Е. В., Баумане Л. Х., Рестэ Е. Д., Шкестерс А. П., Скальный А. В. Редокс-статус и сдвиги в металло-лигандном гомеостазе эпидермальных клеток // Труды IX международной конференции с элементами научной молодежной школы «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии ФРЭМЭ'2010», Владимир, 29 июня – 2 июля 2010, стр. 112-116.

3. Publikācija brīvas pieejas starptautiskajā žurnālā

1. Petukhov V.I., Dmitriev E.V., Kalvinsh I., Bauman L.Kh., Reste E.D., Zvagule T., Skesters A.P., Skalny A.V. Metal-Ligand Homeostasis in Epidermic Cells of Chernobyl Accident Liquidators // Vitamins & Trace Elements, 2011; 1:2 (ISSN: 2167-0390 VTE, an open access journal <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0390.1000102>)

4. Publikācijas Krievijas Federācijas Vispāratzīto recenzējamo zinātnisko izdevumu sarakstā iekļautajos izdevumos

1. Петухов В.И., Баумане Л.Х., Дмитриев Е.В., Рестэ Е.Д., Звагуле Т.Я. и др. Нитрозативный стресс и сдвиги в металло-лигандном гомеостазе эпидермальных клеток // Вестник Оренбургского государственного университета, 2011; 15 (134):101-106. (Krievijā recenzējamais žurnāls, iekļauts Krievijas Federācijas Izglītības un zinātnes ministrijas Augstākās attestācijas komisijas sarakstā)

5. Publikācijas LZP Vispāratzīto recenzējamo zinātnisko izdevumu sarakstā iekļautajos izdevumos Latvijā

1. Reste J., Eglīte M., Kurjāne N., Vanadziņš I., Cīrule J. Novecojošo nodarbināto darbaspēju izpēte // RSU Zinātniskie raksti: 2010. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas – Rīga RSU, 2011. – lpp. 139-146.

2. Kurjāne N., Reste J., Hagina E., Jaunalksne I., Zvagule T., Gabruševa N., Cīrule J., Farbtuha T., Eglīte M. Transformējošā augšanas faktora beta un audzēju nekrotiska faktora alfa izpēte Černobiļas atomelektrostācijas avārijas seku likvidētājiem no Latvijas // RSU Zinātniskie raksti: 2010. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas, 2. sējums – Rīga RSU, 2011. – lpp. 147-152.

3. Kalnina I., Kurjane N., Reste J., Zvagule T., Kirilova J., Kirilovs G. Assessment of Blood Plasma Albumin and Lymphocyte Subpopulations in Patients with

Gastrointestinal Cancer // RSU Collection of Scientific Papers 2010: Research articles in medicine & pharmacy – Rīga, RSU, 2011 – Pp. 128-133.

4. Kurjāne N., Brūvere R., Zvagule T., Gabruševa N., Jaunalksne I., Hagina E., Romanova T., Reste J., Eglīte M. Imūnsistēmas rādītāju dinamika Černobiļas avārijas seku likvidētājiem laikā no 1990. līdz 2008. gadam // RSU Zinātniskie raksti: 2009. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas – Rīga RSU, 2010. – lpp. 474-480.

5. Šķesters A., Zvagule T., Silova A., Rusakova N., Reste J., Lārmane L. Antioksidantu un ibuprofēna ietekme uz oksidatīvo stresu Černobiļas avārijas seku likvidētājiem // RSU Zinātniskie raksti: 2007. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas – Rīga RSU, 2008. – lpp. 228.-233.

6. Eglīte M., Zvagule T., Reste J., Bukovska I., Čurbakova E., Matisāne L. Černobiļas AES avārijas seku likvidētāju saslimstība ar onkoloģiskajām slimībām laika periodā no 1990. līdz 2004. gadam // RSU Zinātniskie raksti: 2005. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas – Rīga RSU, 2006. – lpp. 40.-46.

Iesniegts un akceptēts publikācijai izdevumā RSU Zinātniskie raksti 2012:

1. Reste J., Petuhovs V., Baumanes L., Kurjāne N., Eglīte M., Zvagule T., Gabruševa N., Laimiņa L., Krizska N., Ļu V. Slāpekļa monoksīds matos jonizējošās radiācijas ilgstošai ietekmei pakļautiem cilvēkiem (10 lpp.).

6. Publikācijas nerecenzējamā zinātniskā izdevumā Latvijā

1. Eglīte M., Čurbakova E., Vanadziņš I., Reste J., Cīrule J., Ķeire S., Farbtuha T., Bērts I., Smirnova K. Arodslimības un ar tām saistītās problēmas Latvijā // Medicine, 2009; 2:34-37.

Konferenču tēzes par pētījuma tēmu

1. Tēzes starptautiska mēroga konferencē (kongresā) ārpus Latvijas

1. Reste J., Zvigule G., Zvagule T., Kurjane N., Eglite M., Gabruseva N., Berzina N., Plonis J., Miklasevics E. Telomere length in Chernobyl accident clean-up workers // Global Conference on Radiation Topics, ConRad 2013, 13.-16.05.2013. Challenge CBRN Medical Defense International, Special Edition, April, 2013, p. 47-48.

2. Reste J., Eglite M., Zvagule T., Kurjane N. Musculoskeletal Occupational Diseases and Aging Workforce in Latvia // Conference on Occupational Health and Safety: From Policies to Practise, December 6-7, 2012, Riga, Latvia, p. 49.

3. Reste J., Kurjane N., Zvagule T., Gabrusheva N. Oncological Morbidity Pattern of Chernobyl Accident Latvian Workers // IFEH 12th World Congress on Environmental Health “New Technologies, Healthy Human Being and Environment” Abstract book, 22-27 May 2012, Vilnius, Lithuania, p. 83.
4. Петухов В.И., Баумане Л.Х., Дмитриев Е.В., Рестэ Е.Д., Звагуле Т.Я. и др. Сдвиги в металло-лигандном гомеостазе клеток эпидермиса в качестве дискриминаторов окислительного/нитрозативного стресса // Сборник статей международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем» - Минск, издательский центр БГУ, 2012 – стр. 192-194.
5. Звагуле Т.Я., Кирилова Е.М., Калнина И.З., Курьяне Н.Н., Ресте Е.Д., Шкестерс А.Я., Кирилов Г.К., Габрушева Н.З. Флуоресцентный биомаркер в исследовании иммунного статуса ликвидаторов последствий аварии ЧАЭС // Материалы седьмой международной научной конференции «Донозология – 2011» - Санкт-Петербург, 2011 – стр. 262-265.
6. Reste J., Kurjane N., Zvagule T., Eglite M., Cirule J., Gabrusheva N. Mortality Analysis in Chernobyl Clean-up Workers from Latvia // 14th International Congress of Radiation Research, ICRR 2011, 28 August- 1 September 2011, Warszawa, Poland, Pp. 120-121.
7. Zvagule T., Kalnina I., Kurjane N., Vanadzins I., Gabrusheva N., Reste J., Skesters A. Alterations of Albumin in Chernobyl Clean-up Workers Blood Plasma after Myocardial Infarction and Group with Epilepsy Paroxysm // 14th International Congress of Radiation Research, ICRR 2011, 28 August- 1 September 2011, Warszawa, Poland, p. 250.
8. Ресте Е.Д., Курьяне Н.Н., Звагуле Т.Я., Эглите М.Э., Кризская Н.А. Оценка трудоспособности стареющих трудящихся // Материалы шестой международной научной конференции «Донозология – 2010» - Санкт-Петербург, 2010 – стр. 309-311.
9. Звагуле Т.Я., Курьяне Н.Н., Калнина И.З., Ресте Е.Д., Шкестерс А.Я., Габрушева Н.З. Оценка структурно-функциональных свойств мембран лимфоцитов и альбумина плазмы крови как маркер нарушений функций иммунной и оксидантной системы у ликвидаторов последствий Чернобыльской

аварии из Латвии // Материалы шестой международной научной конференции «Донозоология – 2010» - Санкт-Петербург, 2010 – стр. 157-158.

10. Eglite M., Vanadzins I., Matisane L., Cirule J., Reste J., Martinsone Z., Bake M.A., Sprudza D. Occupational morbidity and changes in levels of risk factors in Latvia during last 15 years // Programme and Abstracts of International Forum on Occupational Health and Safety: Policies, Profiles and Services, Espoo, Finland, 20-22 June 2011 – Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, 2011 - p.114.

11. Vanadzins I., Martinsone Z., Matisane L., Reste J., Bake M.A., Sprudza D., Eglite M. Correspondence of changes in occupational health and safety policy in Latvia with changes in working environment and main indicators // Programme and Abstracts of International Forum on Occupational Health and Safety: Policies, Profiles and Services, Espoo, Finland, 20-22 June 2011 – Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, 2011 - p.46.

12. Eglite M., Vanadzins I., Matisane L., Bake M.A., Sprudza D., Martinsone Z., Martinsone I., Reste J., Cirule J., Seile A. Work conditions and occupational morbidity in Latvia // WIT Transactions on Biomedicine and Health [online], 2011 WIT Press; 15:221-232. Available: <http://library.witpress.com/pages/PaperInfo.asp?PaperID=22573>

13. Эглите М.Э, Ресте Е.Д., Ванадзиньш И.А., Цируле И.Г., Баке М.Я., Спруджа Д.Р., Звагуле Т.Я. Подготовка кадров для профпатологической службы Латвии // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Связь заболевания с позиции доказательной медицины» - под ред. акад. РАМН Н.Х.Амирова – Казань, 2011 – стр. 52-54.

14. Петухов В. И., Дмитриев Е. В., Баумане Л. Х., Калвиньш И. Я., Рестэ Е. Д., Шкестерс А. П., Скальный А. В., Лакарова Е. В. О влиянии окислительного и нитрозативного стресса на металло-лигандный гомеостаз в эпидермальных клетках // Труды XVIII международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 31 мая – 10 июня 2010 года, том 2, стр. 19-21.

15. Петухов В. И., Дмитриев Е. В., Баумане Л. Х., Рестэ Е. Д., Шкестерс А. П., Скальный А. В. Редокс-статус и сдвиги в металло-лигандном гомеостазе эпидермальных клеток // Труды IX международной конференции с элементами научной молодёжной школы «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии ФРЭМЭ'2010», Владимир, 29 июня – 2 июля 2010, стр. 112-116.

2. Tēzes vietēja mēroga konferencē (kongresā)

1. Reste J., Zvīgule G., Kurjāne N., Zvagule T., Eglīte M., Hagina E., Gabruševa N., Bērziņa D., Kalniete D., Miklaševičs E. Telomēru garums un TGFβ ilgstošai radiācijas ietekmei pakļautiem cilvēkiem // RSU 2013. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2013. – 63. lpp.
2. Zvagule T., Kalniņa I., Kurjāne N., Reste J., Kirilova E. et al. Albumīna saistību centru raksturojums pacientiem un Černobiļas avārijas seku likvidētājiem ar 2. tipa cukura diabētu (2TCD) // RSU 2013. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2013. – 170. lpp.
3. Zvagule T., Kalnina I., Kirilova E., Kurjane N., Gabruseva N., Reste J., Kirilov G. Alterations of Blood Plasma Albumin in Chernobyl Clean-up Workers with and without Concomitant Diseases // Konferences “Jaunu fluorescentu materiālu un metožu izstrāde un pielietošana” tēzes – Daugavpils, 2012. – 38. lpp.
4. Šķesters A., Silova A., Zvagule T., Reste J., Lārmane L., Rusakova N., Gabruševa N. Oksidatīvā stresa marķieru izmaiņas Černobiļas AES avārijas seku likvidētājiem pēdējo 10 gadu laikā // Konferences “Jaunu fluorescentu materiālu un metožu izstrāde un pielietošana” tēzes – Daugavpils, 2012. – 42. lpp.
5. Reste J., Petuhovs V., Baumanē L., Kurjāne N., Eglīte M., Zvagule T., Gabruševa N., Laimiņa L., Krizska N. Slāpekļa monoksīda izpēte matos jonizējošās radiācijas hroniskai ietekmei pakļautiem cilvēkiem // RSU 2012. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2012. – 142. lpp.
6. Kurjāne N., Zvagule T., Reste J., Gabruševa N., Hagina E., Jaunalksne I., Citoviča M. Apoptozes izpēte Černobiļas avārijas seku likvidētājiem // RSU 2012. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2012. – 76. lpp.
7. Zvagule T., Kalniņa I., Kirilova J., Kurjāne N., Reste J., Silova A., Šķesters A., Gabruševa N., Gorbenko G., Kirilovs G. Limfocītu membrānu pārmaiņu analīze dinamikā Černobiļas avārijas seku likvidētājiem ar 2. tipa cukura diabētu un sirds asinsvadu slimībām // RSU 2012. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2012. – 91. lpp.
8. Zvīgule G., Reste J., Kurjāne N., Bērziņa D., Zvagule T., Gabruševa N., Kalniete D., Gardovskis J., Miklaševičs E. Telomēru garuma salīdzināšana starp mononukleāro un leukocitāro frakciju // RSU 2012. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2012. – 262. lpp.

9. Reste J., Kurjāne N., Zvagule T., Gabruševa N., Laimiņa L. Funkcionālo spēju novērtējums Černobiļas atomelektrostacijas avārijas seku likvidētājiem // RSU 2011. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2011. – 34. lpp.
10. Zvagule T., Kalniņa I., Kurjāne N., Reste J., Eglīte M., Šķesters A., Cīrule J., Gabruševa N. Asins plazmas albumīna funkcionālās aktivitātes noteikšana veselības stāvokļa novērtēšanai pēc miokarda infarkta Černobiļas avārijas seku likvidētājiem // RSU 2011. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2011. – 125. lpp.
11. Eglīte M., Vanadziņš I., Matisāne L., Baķe M.Ā., Sprūdža D., Kaņējeva S., Martinsone Ž., Mārtiņšone I., Reste J., Cīrule J. Arodveselības nozares attīstības izpēte Latvijā 15 gadu periodā // RSU 2011. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2011. – 107. lpp.
12. Kurjāne N., Zvagule T., Hagina E., Reste J., Gabruševa N., Cīrule J., Jaunalksne I., Farbtuha T., Eglīte M. Transformējošā augšanas faktora beta (TGFβ) izpēte Černobiļas avārijas seku likvidētājiem no Latvijas // RSU 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2010. – 137. lpp.
13. Zvagule T., Kalniņa I., Šķesters A., Eglīte M., Reste J., Kurjāne N., Gabruševa N. Oksidatīvā stresa pārmaiņu analīze, izmantojot fluorescences spektrālos rādītājus Černobiļas AES avārijas seku likvidētājiem pēc antioksidantu papildterapijas // RSU 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2010. – 109. lpp.
14. Kurjāne N., Brūvere R., Zvagule T., Gabruševa N., Jaunalksne I., Hagina E., Reste J., Eglīte M. Imūnsistēmas rādītāju dinamika Černobiļas avārijas seku likvidētājiem periodā no 1990. līdz 2008. gadam // RSU 2009. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2009. – 120. lpp.
15. Eglīte M., Reste J., Cīrule J., Čurbakova E., Ķeire S., Rubine A. Arodsaslimstības analīze Latvijā // RSU 2010. gada zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2010. – 81. lpp.

Ziņojumi kongresos un konferencēs

1. Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar mutisku referātu

1. 6. starptautiskā zinātniskā konferencē „Донозология 2010”, 16.12.-17.12.2010. Sanktpēterburgā, Krievijas Federācijā., mutiskais referāts „Оценка трудоспособности стареющих трудящихся”.
2. Viļņas universitātes Medicīnas fakultātes, Lietuvas Republikas veselības aizsardzības ministrijas un Sapiegos slimnīcas rīkotā starptautiskā konference „18 gadi pēc

Černobiļas AES avārijas”, 2004. gada 26. aprīlī, Viļņā, Lietuvā, mutiskais referāts „Нарушения здоровья у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС из Латвии за последние 17 лет 1986-2003”.

2. Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar stenda referātu

1. Vispasaules konference par radiāciju: sagatavotība, reaģēšana, aizsardzība, pētniecība (Global Conference on Radiation Topics: Preparedness, Protection, Research), Mīnhenē, Vācijā, 2013. gada 13.-16. maijā, stenda referāts (kā pirmais autors) „Telomere length in Chernobyl accident clean-up workers”.
2. Darba aizsardzības starptautiskā konference (“International Conference on Occupational Health and Safety: From Policies to Practice”), Rīgā, Latvijā 06.12.-07.12.2012., stenda referāts (kā pirmais autors) „Musculoskeletal Occupational Diseases and Aging Workforce in Latvia”.
3. 12. Vides veselības pasaules kongress (IFEH 12th World Congress on Environmental Health “New Technologies, Healthy Human Being and Environment”) 2012. gada 22.-27. maijā, Viļņā, Lietuvā, e-posters (kā pirmais autors) “Oncological Morbidity Pattern of Chernobyl Accident Latvian Workers”
4. 14. starptautiskais radiācijas izpētes kongress (14th International Congress of Radiation Research), Varšavā, Polijā 28.08.-01.09.2011., stenda referāts (kā pirmais autors) „Mortality Analysis in Chernobyl Clean-up Workers from Latvia”.
5. 14. starptautiskais radiācijas izpētes kongress (14th International Congress of Radiation Research), Varšavā, Polijā 28.08.-01.09.2011., stenda referāts „Alterations of Albumin in Chernobyl Clean-up Workers Blood Plasma after Myocardial Infarction and Group with Epilepsy Paroxysm”.

3. Uzstāšanās vietēja mēroga zinātniskā konferencē Latvijā ar mutisku referātu

1. RSU 2011. gada zinātniskā konference, RSU, Rīga, 14.04.-15.04.2011., mutiskais referāts „Funkcionālo spēju novērtējums Černobiļas atomelektrostacijas avārijas seku likvidētājiem”.
2. RSU 2010. gada Zinātniskā konference 2010. gada 18. un 19. martā, Rīgā, mutiskais referāts „Arodsaslimstības analīze Latvijā”.
3. RSU 2009. gada Zinātniskā konference 2009. gada 2. un 3. aprīlī, Rīgā, mutiskais referāts „Arodsaslimstības analīze Latvijā salīdzinājumā ar citām valstīm”.
4. RSU Pēcdiploma izglītības fakultātes 2005./2006. m.g. rīkotā rezidentu IX zinātniski-praktiskā konference un konkurss „Mūsdienu aktualitātes medicīnā”, 2006. gada 7.

jūnijā, Rīgā, mutiskais referāts „Černobiļas AES avārijas seku likvidētāju saslimstība ar onkoloģiskajām slimībām laika periodā no 1990. līdz 2005. gadam“.

4. Uzstāšanās vietēja mēroga zinātniskā konferencē Latvijā ar stenda referātu

1. RSU 2013. gada zinātniskā konference, RSU, Rīga, 21.03.–22.03.2013., stenda referāts „Telomēru garums un TGFβ ilgstošai radiācijas ietekmei pakļautiem cilvēkiem”.
2. RSU 2013. gada zinātniskā konference, RSU, Rīga, 21.03.–22.03.2013., stenda referāts „Albumīna saistību centru raksturojums pacientiem un Černobiļas avārijas seku likvidētājiem ar 2. tipa cukura diabētu (2TCD)”.
3. RSU 2012. gada zinātniskā konference, RSU, Rīga, 29.03.-30.03.2012., stenda referāts „Slāpekļa monoksīda izpēte matos jonizējošās radiācijas hroniskai ietekmei pakļautiem cilvēkiem”.
4. RSU 2012. gada zinātniskā konference, RSU, Rīga, 29.03.-30.03.2012., stenda referāts „Apoptozes izpēte Černobiļas avārijas seku likvidētājiem”.
5. RSU 2012. gada zinātniskā konference, RSU, Rīga, 29.03.-30.03.2012., stenda referāts „Telomēru garuma salīdzināšana starp mononukleāro un leukocitāro frakciju”.
6. RSU 2012. gada zinātniskā konference, RSU, Rīga, 29.03.-30.03.2012., stenda referāts “Limfocītu membrānu pārmaiņu analīze dinamikā Černobiļas avārijas seku likvidētājiem ar 2. tipa cukura diabētu un sirds asinsvadu slimībām”.
7. RSU 2011. gada zinātniskā konference, RSU, Rīga, 14.04.-15.04.2011., stenda referāts „Asins plazmas albumīna funkcionālās aktivitātes noteikšana veselības stāvokļa novērtēšanai pēc miokarda infarkta Černobiļas avārijas seku likvidētājiem”
8. Kurjāne N., Zvagule T., Hagina E., Reste J., Gabruševa N., Cīrule J., Jaunalksne I., Farbtuha T., Eglīte M. Transformējošā augšanas faktora beta (TGFβ) izpēte Černobiļas avārijas seku likvidētājiem no Latvijas // RSU 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2010. – 137. lpp.
9. Zvagule T., Kalniņa I., Šķesters A., Eglīte M., Reste J., Kurjāne N., Gabruševa N. Oksidatīvā stresa pārmaiņu analīze, izmantojot fluorescences spektrālos rādītājus Černobiļas AES avārijas seku likvidētājiem pēc antioksidantu papildterapijas // RSU 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2010. – 109. lpp.
10. Kurjāne N., Brūvere R., Zvagule T., Gabruševa N., Jaunalksne I., Hagina E., Reste J., Eglīte M. Imūnsistēmas rādītāju dinamika Černobiļas avārijas seku likvidētājiem periodā no 1990. līdz 2008. gadam // RSU 2009. gada Zinātniskās konferences tēzes – Rīga, RSU, 2009. – 120. lpp.

PIELIKUMI

1. pielikums

1.1.tabula

Dažādu jonizējošā starojuma veidu enerģija un lineārās enerģijas pārnese (LET)

[Mettler, Upton, 2008]

Jonizējošās radiācijas veids	Enerģija	LET (keV/μ)	Daļiņas lādiņš
Rentgenstarojums	250 keV	3,0	
Kobalts 60	1,17; 1,33 MeV	0,3	-1
Rentgenstarojums	3 MeV	0,3	
Beta mīnuss	10 keV	2,3	-1
Beta mīnuss	1 MeV	0,25	-1
Neitroni	2,5 MeV	20	0
Neitroni	19 MeV	7	0
Protoni	2 MeV	16	+1
Alfa	5 MeV	100	+2

1. pielikums

1.2. tabula

Dažādu jonizējošā starojuma veidu lineārās enerģijas pārnese (LET) un relatīva bioloģiska efektivitāte (RBE)

[Mettler, Upton, 2008]

Jonizējošās radiācijas veids	LET (keV/μ)	RBE
Gamma starojums un rentgenstarojums	0,3 – 10	1,0
Beta starojums	0,5 – 15	1 – 2
Neitroni	20 – 50	2 – 5
Alfa starojums	80 – 250	3 – 20

**Radioloģiskās aizsardzības starptautiskās komisijas ieteiktie audu jutības faktori
(W_T)**

[Mettler, Upton, 2008]

Audi vai orgāns	Audu jutības faktors (W_T)
Krūšu dziedzeris	0,12
Sarkanās kaulu smadzenes	0,12
Plaušas	0,12
Resnā zarna	0,12
Kuņģis	0,12
Pārējie orgāni*	0,12*
Dzimumdziedzeri	0,08
Vairogdziedzeris	0,04
Urīnpūslis	0,04
Aknas	0,04
Barības vads	0,04
Āda	0,01
Kaulu virsma	0,01
Galvas smadzenes	0,01
Siekalu dziedzeri	0,01
Kopā	1,00

* Pārējie orgāni: virsnieres, ārpus krūšu kurvja zona, žultspūslis, sirds, nieres, limfmezgli, muskuļi, mutes dobuma gļotāda, aizkuņģa dziedzeris, prostata, tievās zarnas, liesa, aizkrūts dziedzeris, dzemde/dzemes kakls.

Efektīvās devas no atsevišķiem medicīnas diagnostiskiem izmeklējumiem ar jonizējošās radiācijas līdzdalību
[Mettler, Upton, 2008]

Izmeklējuma veids	Viena izmeklējuma efektīvā deva (mSv)
Rentgenogrāfija:	
galvaskauss	0,1
kakla skriemeļi	0,2
krūšu skriemeļi	1,0
jostas skriemeļi	1,5
krūškurvis 2 projekcijās	0,1
vēders	0,7
iegurnis	0,6
augšstilbs	0,7
ekstremitāte	0,001
mammogrāfija	0,4
augšējā kuņģa un zarnu trakta daļa	6,0
zarnu izmeklējums ar bāriju	8,0
intravenozā pielogrāfija	3,0
galvas kompjūtertomoogrāfija	2,0
krūškurvja kompjūtertomoogrāfija	7,0
vēdera dobuma un iegurņa kompjūtertomoogrāfija	14,0
intraorāls zobu uzņēmums	0,005
Scintigrāfija / PET:	
smadzenes	6,9
hepatobiliārā	3,1
aknas / liesa	2,1
kauli	6,3
plaušu ventilācija / perfūzija	2,5
vairogdziedzeris (ar jodu-123)	1,9
infekcija (leikocīti)	7,0
audzējs (PET ar fluorodeoksiglikozi)	14,0
audzējs (nePET izmeklējums)	13,0
sirds perfūzija (stresa tests)	9,5
nieres / urīnceļi	2,0
PET kompjūtertomoogrāfijas skenēšana	37,0

Jonizējošā starojuma devu limiti iedzīvotājiem un nodarbinātajiem, kuri darba vidē ir pakļauti jonizējošā starojuma iedarbībai*

[Eglīte, 2012]

Devas limits	Iedzīvotājiem (mSv/gadā)**	Nodarbinātajiem (mSv/gadā)	Mācekļiem vai studentiem (mSv/ gadā)
Efektīvās devas pamatlimits	1	20	6
Ekvivalentā deva acs lēcai	15	150	50
Ekvivalentā deva jebkurai 1 cm ² lielai ādas virsmai	50	500	150
Ekvivalentā deva plaukstām, apakšdelmiem, pēdām un potītēm	50	500	150

* Atbilstoši LR MK 2002. gada 9. aprīļa noteikumiem Nr.149 „Noteikumi par aizsardzību pret jonizējošo starojumu”.

** Neieskaitot apstarojumu no dabiskajiem jonizējošā starojuma avotiem un medicīniskās apstarošanas laikā.

Ētikas komitejas atļauja pētījuma veikšanai



Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas
Attīstības biedrības
KLĪNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMITEJA

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem
ATZINUMS Nr. 260809 – 10L

- Pētījuma nosaukums:** Doktoranta darbs mazu radiācijas devu hroniskas iedarbības ietekme uz cilvēka novecošanu
- Protokola Nr.:** nav
- Pētnieka vārds, uzvārds, centra nosaukums un adrese:**
Jeļena Roste Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca Pilsoņu iela 13, Rīga, LV-1002, Latvija.
- Aptiprinātie dokumenti:**
Zinātniskā darba anotācija, 25.08.2009.
Pacienta piekrišanas veidlapa
Pētnieces CV
- Ētikas komitejas atzinums:** *pozitīvs*
- Ētikas komitejas locekļi, kuri piedalījās balsošanā:**

Pēteris Stradiņš – kardiķirurgs	Santa Purviņa – farmakologs
Ilze Aizsilniece – ģimenes ārste	Inga Štrāle – filologs
Dainis Krieviņš – asinsvadu ķirurgs	Irina Vinnika – biologs
Aigars Pētersons – bērnu ķirurgs	Daina Biseniece – ķīmiķe
Andrejs Ērglis - kardiologs	Pēteris Ersts - jurists
Biruta Kupča – psihiatrs	
- Ētikas komitejas sēdes datums:** 2009. gada 26. augusts

Ētikas komitejas priekšsēdētājs:

Doc. Pēteris Stradiņš



Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrība
Pilsoņu 13, Rīga, LV- 1002, Tel. +371 7069946; Fax. +371 7611353, E – pasts: etikas-komiteja@stradini.lv

VSIA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas atļauja pētījuma veikšanai



Valsts sabiedrība ar ierobežotu atbildību
"PAULA STRADIŅA KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA"
Vienotais reģ. Nr. 40003457109 • Pilsotņu iela 13, Rīga, LV-1002 • tālrunis: 67069601, 67069600
fakss: 67069661 • e-pasts: kanceleja@stradini.lv • www.stradini.lv

19.08.2009 Nr. 9-5.2/1201 Rīgā
uz _____ Nr. _____

Paula Stradiņa Klīniskās universitātes
slimnīcas Attīstības biedrības
Klīniskās izpētes ētikas komitejai

Par klīnisko pētījumu

Pētījuma nosaukums: Mazu radiācijas devu hroniskas iedarbības ietekme uz cilvēka novecošanu.

VSIA "Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca" piekrīt augstāk minētā klīniskā pētījuma izpildei iestādes telpās, kuru veiks atbildīgie pētnieki Prof. Maija Eglīte, Dr. Natālija Kurjāne un darba veicējs Jeļena Reste.

Pētījums uzsākams pēc atļaujas saņemšanas no Ētikas komitejas.

Mācību un zinātniskais direktors

Dainis Krieviņš

Krieviņš
Tālr. 29450000



DNS parauga koncentrācijas noteikšanai izmantotais *NanoDrop Spectrophotometer ND-1000*



Reālā laika PĶR amplifikators *Rotor-Gene 6000* (Corbett, ASV)

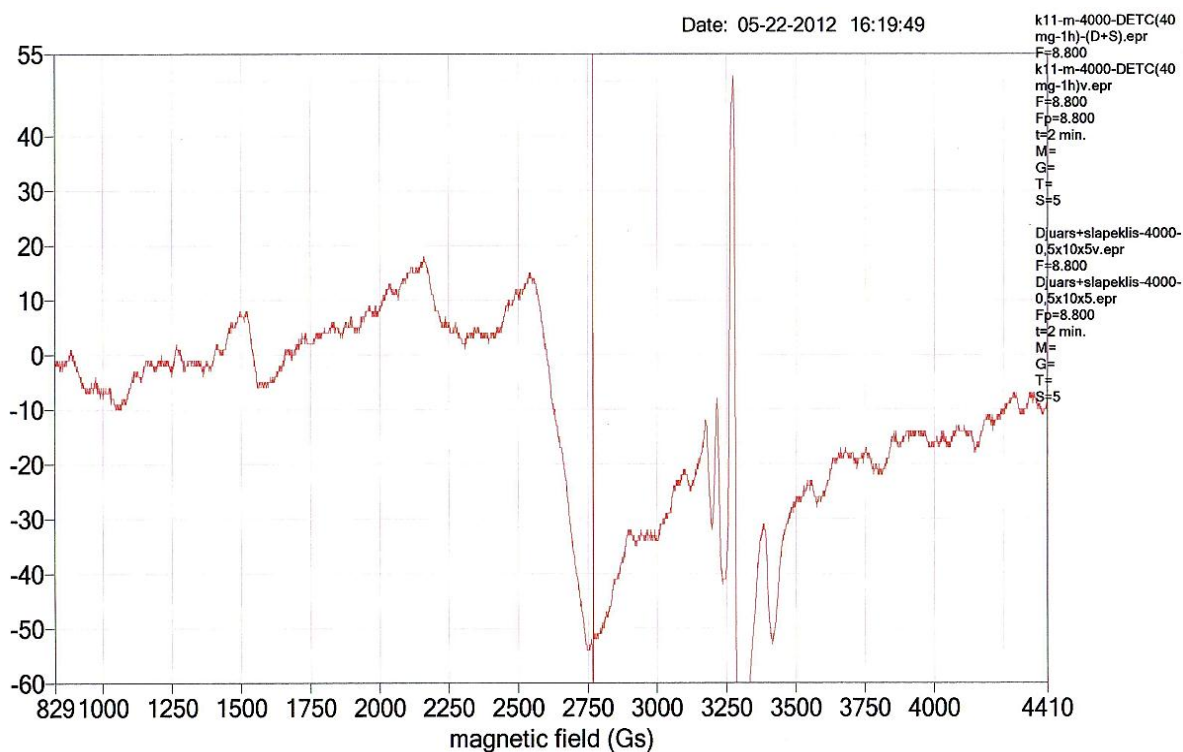


Elektronu paramagnētiskās rezonanses (EPR) spektrometrs SE/X 2547 (*Radiopan, Polija*)

7. pielikums



A.



B.

Ar elektronu paramagnētiskās rezonanses (EPR) metodi iegūtās matu parauga signālu tipiskās līknes (A. mazākā palielinājumā; B. lielākā palielinājumā)

Kopējā (NO) un precizētā (NO') slāpekļa monoksīda radikāļa līmeņi matos un dzelzs (Fe) radikāļu līmenis matos pie g = 4,2 un g = 2,3 atsevišķās pētāmajās grupās, analizējot pēc dzimuma un kopā, izteikti nosacītajās vienībās (U) – mediāna (25. un 75. procentiles)

Pētāmā grupa	EPR signāla lielums nosacītajās vienībās (U) – mediāna (25. un 75. procentiles)			
	NO	NO'	Fe (g=4,2)	Fe (g=2,3)
Radiologu grupa (kopā) n=29	17,40 ^{***} (12,35; 26,40)	28,10 ^{***} (21,65; 45,00)	0,060 (0,040; 0,105)	0,47 ^{***} (0,25; 0,70)
vīrieši n=8	22,35 (19,27; 36,33)	36,60 (27,63; 60,68)	0,055 (0,023; 0,108)	0,48 ^{****} (0,39; 0,89)
sievietes n=21	16,10 (10,90; 21,85)	23,80 (20,95; 41,25)	0,060 (0,045; 0,100)	0,46 (0,24; 0,69)
ČEAS avārijas seku likvidētāju grupa (kopā) n=58	30,20 [*] (20,15; 38,35)	42,60 ^{**} (32,10; 57,45)	0,080 ^{**} (0,050; 0,110)	0,75 ^{**} (0,50; 1,18)
vīrieši n=55	30,40 (21,10; 38,80)	44,30 (33,35; 58,55)	0,080 (0,050; 0,110)	0,76 (0,50; 1,25)
sievietes n=3	15,53 [#]	24,87 [#]	0,080 [#]	0,51 [#]
Kontroles grupa (kopā) n=87	12,50 (8,93; 24,70)	29,15 (21,15; 50,80)	0,060 (0,038; 0,090)	0,50 (0,30; 1,03)
vīrieši n=23	28,10 (12,80; 41,60)	42,70 (26,55; 68,60)	0,070 (0,055; 0,110)	0,65 (0,38; 1,34)
sievietes n=64	11,46 (7,31; 17,50)	27,50 (18,30; 44,15)	0,050 (0,030; 0,080)	0,48 (0,23; 0,83)

* p<0,001 salīdzinot ar kontroles grupu

** p<0,05 salīdzinot ar kontroles grupu

*** p<0,01 salīdzinot ar ČEAS avārijas seku likvidētāju grupu

**** p<0,05 salīdzinot ar ČEAS avārijas seku likvidētāju grupu

parādītas vidējās vērtības

Černobiļas AES avārijas seku likvidētāju sasklimstības ar ļaundabīgiem audzējiem
salīdzinājums ar attiecīgā vecuma Latvijas vīriešu populācijas sasklimstību laika
posmā no 1998. līdz 2010. gadam

Ļaundabīgo audzēju lokalizācija (SSK-10) un vecuma grupa	Konstatēto gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Sagaidāmo gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SIR	95% TI
Prostata (C61):				
35-39	0	0,0	-	-
40-44	0	0,1	-	-
45-49	5	0,8	6,25*	2,01-14,59
50-54	21	3,8	5,53*	3,42-8,45
55-59	30	8,5	3,53*	2,38-5,04
60-64	13	8,7	1,49	0,79-2,56
65-69	5	5,3	0,94	0,30-2,20
≥70	3	4,3	0,70	0,14-2,04
kopā	77	31,5	2,44*	1,93-3,06
Urīnpūslis (C66, C67):				
35-39	0	0,1	-	-
40-44	1	0,7	1,47	0,02-8,18
45-49	3	1,5	2,05	0,41-6,00
50-54	3	3,0	0,99	0,20-2,89
55-59	2	3,7	0,54	0,06-1,94
60-64	1	2,7	0,37	0,00-2,08
65-69	1	1,5	0,69	0,01-3,84
≥70	0	1,4	-	-
kopā	11	14,5	0,76	0,38-1,36
Nieres (C64, C65):				
35-39	1	0,3	3,33	0,04-18,55
40-44	0	1,2	-	-
45-49	8	2,7	2,96*	1,28-5,84
50-54	4	4,4	0,91	0,24-2,33
55-59	3	4,6	0,65	0,13-1,91
60-64	1	2,6	0,38	0,01-2,14
65-69	2	1,2	1,67	0,19-6,02
≥70	0	0,8	-	-
kopā	19	17,8	1,07	0,64-1,67
Vairogdziedzeris (C73):				
35-39	0	0,1	-	-
40-44	3	0,2	14,29*	2,87-41,74
45-49	0	0,3	-	-
50-54	0	0,4	-	-
55-59	0	0,6	-	-
60-64	1	0,3	3,70	0,05-20,61
65-69	0	0,1	-	-
≥70	0	0,1	-	-
kopā	4	1,9	2,10	0,56-5,33

9. pielikuma tabulas turpinājums

Ļaundabīgo audzēju lokalizācija (SSK-10) un vecuma grupa	Konstatēto gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Sagaidāmo gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SIR	95% TI
Mutes dobums (C00-C06) 1998.-2010. gadi:				
35-39	0	0,01	-	-
40-44	1	0,3	3,03	0,04-16,86
45-49	0	1,3	-	-
50-54	1	1,9	0,52	0,01-2,88
55-59	6	1,6	3,80*	1,39-8,27
60-64	3	1,2	2,52	0,51-7,37
65-69	0	0,5	-	-
≥70	1	0,2	5,56	0,07-30,91
kopā	12	7,0	1,70	0,89-3,01
Mutes dobums (C00-C06) 2003.-2010. gadi:				
35-39	0	0,01	-	-
40-44	1	0,2	5,56	0,07-30,91
45-49	0	0,7	-	-
50-54	1	1,3	0,78	0,01-4,31
55-59	6	1,2	5,17*	1,89-11,26
60-64	3	1,00	2,97	0,60-8,68
65-69	0	0,4	-	-
≥70	1	0,1	7,14	0,09-39,74
kopā	12	4,9	2,47*	1,28-4,32
Resnā zarna (C18-C21):				
35-39	0	0,2	-	-
40-44	0	1,0	-	-
45-49	2	2,7	0,74	0,08-2,67
50-54	5	5,3	0,94	0,30-2,20
55-59	3	5,5	0,54	0,11-1,58
60-64	3	4,5	0,67	0,14-1,97
65-69	2	2,6	0,76	0,09-2,76
≥70	2	2,4	0,84	0,09-3,02
kopā	17	24,2	0,70	0,41-1,12
Kuņģis (C16):				
35-39	0	0,4		
40-44	3	1,3	2,31	0,46-6,74
45-49	8	3,3	2,42*	1,04-4,78
50-54	4	5,8	0,69	0,19-1,77
55-59	6	6,1	0,98	0,36-2,14
60-64	1	3,6	0,28	0,00-1,55
65-69	2	2,0	1,00	0,11-3,61
≥70	1	1,5	0,67	0,01-3,71
kopā	25	24,1	1,04	0,67-1,53

9. pielikuma tabulas turpinājums

Ļaundabīgo audzēju lokalizācija (SSK-10) un vecuma grupa	Konstatēto gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Sagaidāmo gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SIR	95% TI
Plaušas (C33, C34):				
35-39	0	0,2	-	-
40-44	1	1,9	0,53	0,01-2,93
45-49	7	6,5	1,08	0,43-2,22
50-54	13	14,3	0,91	0,48-1,55
55-59	5	18,2	0,27*	0,09-0,64
60-64	5	12,1	0,41*	0,13-0,96
65-69	4	5,9	0,68	0,18-1,74
≥70	0	3,5	-	-
kopā	35	62,6	0,56*	0,39-0,78
Balsene (C32):				
35-39	0	0,1	-	-
40-44	0	0,4	-	-
45-49	1	1,6	0,64	0,01-3,54
50-54	2	3,3	0,61	0,07-2,22
55-59	2	3,3	0,61	0,07-2,19
60-64	3	2,0	1,52	0,31-4,45
65-69	0	0,7	-	-
≥70	0	0,3	-	-
kopā	8	11,5	0,7	0,30-1,37
CNS (C70-C72):				
35-39	0	0,3	-	-
40-44	1	0,7	1,35	0,02-7,52
45-49	0	1,2	-	-
50-54	4	1,9	2,06	0,55-5,28
55-59	0	1,6	-	-
60-64	0	1,0	-	-
65-69	0	0,3	-	-
≥70	0	0,2	-	-
kopā	5	7,3	0,70	0,22-1,60
Visu lokalizāciju ļaundabīgie audzēji:				
35-39	3	3,5	0,86	0,17-2,50
40-44	16	13,7	1,17	0,67-1,90
45-49	46	35,0	1,31	0,96-1,75
50-54	77	65,0	1,18	0,93-1,48
55-59	67	75,3	0,89	0,69-1,13
60-64	34	52,9	0,64*	0,45-0,90
65-69	17	27,1	0,63	0,37-1,00
≥70	7	20,3	0,34*	0,14-0,71
kopā	267	292,8	0,90	0,81-1,03

* statistiski ticama atšķirība

**Biežāko hronisko neonkoloģisko slimību prevalence dzīvo ČAES avārijas
seku likvidētāju vidū uz 01.01.2011., iedalot pēc piedalīšanās gada avārijas
likvidācijas darbos (prevalence uz 1000 cilvēku, izredžu attiecības (OR) un 95%
ticamības intervāli (95% TI))**

Slimība	SSK-10 kods	Prevalence uz 1000 cilvēku			OR [†]	95% TI
		kopā	1986.g.	1987.-1991.g.		
Endokrīnās slimības:	E01-E90	629	631	626	1,02	0,90-1,16
vairogdziedzera labdabīgās slimības	E01-E07	411	417	403	1,06	0,94-1,21
cukura diabēts	E10-E16	71	67	75	0,89	0,70-1,14
insulīnneatkarīgs cukura diabēts	E11	61	57	66	0,85	0,66-1,10
Psihiski traucējumi:	F00-F99	922	919	924	0,93	0,74-1,18
kognitīvi traucējumi	F06.7	454	454	453	1,00	0,89-1,14
depresija	F32-F33	35	30	42	0,71*	0,51-0,99
Nervu sistēmas slimības:	G00-G99	941	941	941	1,01	0,77-1,31
neiekaisīga polineuropātija	G62	595	597	591	1,03	0,90-1,17
neprecizēta encefalopātija	G93.4	880	872	889	0,85	0,70-1,04
rokas mononeuropātija	G56	306	309	302	1,03	0,90-1,18
Maņu orgānu slimības:	H00-H95	853	849	858	0,93	0,78-1,11
vecuma katarakta	H25	268	235	308	0,69*	0,60-0,79
retinopātija, tīklenes angiopātija	H35	814	806	823	0,89	0,76-1,04
vājdzirdība	H90-H91	46	45	47	0,95	0,71-1,28
Sirds un asinsvadu slimības:	I00-I99	720	718	723	0,98	0,85-1,12
arteriālā hipertensija	I10-I15	562	556	571	0,94	0,83-1,07
sirds išēmija	I20-I25	193	190	195	0,97	0,83-1,13
stenokardija	I20	145	144	146	0,98	0,82-1,17
miokarda infarkts	I21	15	14	16	0,90	0,54-1,49
hroniska sirds išēmiska slimība	I25	164	164	164	1,00	0,84-1,18

10. pielikuma 1. tabulas turpinājums

Slimība	SSK-10 kods	Prevalence uz 1000 cilvēku			OR [†]	95% TI
		kopā	1986.g.	1987.-1991.g.		
hroniska KSS un stenokardija	I20+I25	186	183	189	0,96	0,82-1,13
sirds mazspēja	I50	125	123	128	0,96	0,79-1,15
smadzeņu infarkts	I63	4	5	4	1,20	0,46-3,16
citas cerebrovaskulāras slimības	I67	186	172	201	0,83*	0,70-0,97
ateroskleroze	I70	116	118	114	1,04	0,86-1,27
Elpošanas orgānu slimības	J00-J99	651	663	637	1,12	0,98-1,28
Gremošanas orgānu slimības	K00-K93	852	849	855	0,95	0,80-1,13
Ādas slimības	L00-L99	134	135	133	1,02	0,85-1,23
Kaulu un muskuļu sistēmas slimības	M00-M99	933	931	935	0,94	0,73-1,21
Osteoporozē	M80-M81	78	72	84	0,85	0,67-1,07
Uroģenitālās sistēmas slimības:	N00-N99	381	380	381	0,99	0,87-1,13
prostatas hiperplāzija	N40	122	115	130	0,87	0,72-1,06

[†]1986. gada dalībnieku rādītājus, salīdzinot pret 1987.-1991. gadu dalībnieku rādītājiem

* statistiski ticamas atšķirības

**Biežāko hronisko neoncologisko slimību prevalence dzīvo ČAES avārijas
seku likvidētāju vidū uz 01.01.2011., iedalot pēc avārijas likvidācijas darba veida
(prevalence uz 1000 cilvēku, izredžu attiecības (OR) un 95% ticamības intervāli
(95% TI))**

Slimība	SSK-10 kods	Prevalence uz 1000 cilvēku			OR [†]	95% TI
		kopā	zemes darbi	pārējie darbi		
Endokrīnās slimības:	E01-E90	629	606	645	0,84*	0,74-0,96
vairogdziedzera labdabīgās slimības	E01-E07	411	402	417	0,94	0,83-1,07
cukura diabēts	E10-E16	71	74	68	1,10	0,87-1,41
insulīnneatkarīgs cukura diabēts	E11	61	61	61	1,00	0,77-1,30
Psihiski traucējumi:	F00-F99	922	929	916	1,18	0,94-1,50
kognitīvi traucējumi	F06.7	454	465	445	1,08	0,95-1,23
depresija	F32-F33	35	41	31	1,35	0,97-1,89
Nervu sistēmas slimības:	G00-G99	941	956	930	1,63*	1,23-2,15
neiekaisīga polineuropātija	G62	595	645	557	1,45*	1,27-1,64
neprecizēta encefalopātija	G93.4	880	891	871	1,21	0,99-1,47
rokas mononeuropātija	G56	306	322	294	1,14*	1,0-1,31
Maņu orgānu slimības:	H00-H95	853	858	849	1,07	0,90-1,28
vecuma katarakta	H25	268	250	282	0,85*	0,74-0,98
retinopātija, tīklenes angiopātija	H35	814	821	808	1,09	0,93-1,28
vājdzirdība	H90-H91	46	45	47	0,95	0,71-1,29
Sirds un asinsvadu slimības:	I00-I99	720	717	723	0,97	0,84-1,11
arteriālā hipertensija	I10-I15	562	550	572	0,92	0,81-1,04
sirds išēmija	I20-I25	193	210	180	1,22*	1,04-1,42
stenokardija	I20	145	155	137	1,14	0,96-1,37
miokarda infarkts	I21	15	17	13	1,27	0,77-2,12
hroniska sirds išēmiska slimība	I25	164	174	156	1,14	0,97-1,35
hroniska KSS un stenokardija	I20+I25	186	200	175	1,18*	1,01-1,39
sirds mazspēja	I50	125	128	124	1,04	0,86-1,25
smadzeņu infarkts	I63	4	4	5	0,74	0,27-2,00

10. pielikuma 2. tabulas turpinājums

Slimība	SSK-10 kods	Prevalence uz 1000 cilvēku			OR [†]	95% TI
		kopā	zemes darbi	pārējie darbi		
citas cerebrovaskulāras slimības	I67	186	186	185	1,00	0,85-1,18
ateroskleroze	I70	116	104	124	0,82	0,67-1,00
Elpošanas orgānu slimības	J00-J99	651	685	626	1,30*	1,14-1,49
Gremošanas orgānu slimības	K00-K93	852	875	835	1,38*	1,15-1,66
Ādas slimības	L00-L99	134	152	121	1,31*	1,09-1,57
Kaulu un muskuļu sistēmas slimības	M00-M99	933	953	919	1,79*	1,36-2,34
Osteoporoze	M80-M81	78	85	72	1,19	0,95-1,51
Uroģenitālās sistēmas slimības:	N00-N99	381	414	356	1,28*	1,13-1,46
prostatas hiperplāzija	N40	122	132	114	1,17	0,97-1,42

[†] zemes darbu veicēju rādītājus, salīdzinot pret pārējo darbu veicēju rādītājiem

* statistiski ticamas atšķirības

**Biežāko hronisko neoncologisko slimību prevalence dzīvo ČAES avārijas
seku likvidētāju vidū uz 01.01.2011., iedalot pēc riska grupām (prevalence uz 1000
cilvēku, izredžu attiecības (OR) un 95% ticamības intervāli (95% TI))**

Slimība	SSK-10 kods	Prevalence uz 1000 cilvēku			OR [†]	95% TI
		kopā	augsta riska grupa	zema riska grupa		
Endokrīnās slimības:	E01-E90	629	613	634	0,91	0,79-1,06
vairogdziedzera labdabīgās slimības	E01-E07	411	410	411	0,99	0,86-1,15
cukura diabēts	E10-E16	71	74	70	1,06	0,81-1,39
insulīnneatkarīgs cukura diabēts	E11	61	59	61	0,96	0,71-1,29
Psihiski traucējumi:	F00-F99	922	930	919	1,18	0,90-1,55
kognitīvi traucējumi	F06.7	454	466	449	1,07	0,93-1,23
depresija	F32-F33	35	32	36	0,89	0,60-1,32
Nervu sistēmas slimības:	G00-G99	941	956	936	1,50*	1,08-2,09
neiekaisīga polineuropātija	G62	595	655	573	1,42*	1,22-1,64
neprecizēta encefalopātija	G93.4	880	886	877	1,09	0,88-1,36
rokas mononeuropātija	G56	306	337	295	1,22*	1,05-1,42
Maņu orgānu slimības:	H00-H95	853	856	852	1,03	0,84-1,26
vecuma katarakta	H25	268	222	285	0,71*	0,60-0,84
retinopātija, tīklenes angiopātija	H35	814	816	813	1,02	0,85-1,22
vājdzirdība	H90-H91	46	45	47	0,96	0,69-1,35
Sirds un asinsvadu slimības:	I00-I99	720	723	719	1,02	0,87-1,19
arteriālā hipertensija	I10-I15	562	553	566	0,95	0,82-1,09
sirds išēmija	I20-I25	193	212	186	1,18	0,99-1,41
stenokardija	I20	145	153	142	1,09	0,90-1,33
miokarda infarkts	I21	15	15	15	1,02	0,58-1,82
hroniska sirds išēmiska slimība	I25	164	181	157	1,19	0,99-1,43

10. pielikuma 3. tabulas turpinājums

Slimība	SSK-10 kods	Prevalence uz 1000 cilvēku			OR [†]	95% TI
		kopā	augsta riska grupa	zema riska grupa		
hroniska KSS un stenokardija	I20+I25	186	201	180	1,14	0,96-1,36
sirds mazspēja	I50	125	127	125	1,02	0,83-1,26
smadzeņu infarkts	I63	4	5	4	1,17	0,41-3,34
citas cerebrovaskulāras slimības	I67	186	178	188	0,93	0,77-1,12
ateroskleroze	I70	116	110	118	0,92	0,74-1,15
Elpošanas orgānu slimības	J00-J99	651	689	638	1,26*	1,08-1,46
Gremošanas orgānu slimības	K00-K93	852	871	845	1,24*	1,01-1,52
Ādas slimības	L00-L99	134	153	128	1,23*	1,01-1,51
Kaulu un muskuļu sistēmas slimības	M00-M99	933	953	926	1,63*	1,18-2,24
Osteoporozē	M80-M81	78	73	79	0,91	0,69-1,19
Uroģenitālās sistēmas slimības:	N00-N99	381	417	368	1,23*	1,07-1,42
prostatas hiperplāzija	N40	122	130	119	1,11	0,90-1,37

[†] augsta riska grupas rādītājus, salīdzinot pret zema riska grupas rādītājiem

* statistiski ticamas atšķirības

Biežāko hronisko neonkoloģisko slimību prevalences analīze pa vecuma grupām dzīvo ČAES avārijas seku likvidētāju vidū (uz 01.01.2011.), salīdzinot zemes darbu grupu ar pārējo darbu grupu (izredžu attiecības (OR) un 95% ticamības intervāli (95% TI))

Slimība	SSK-10 kods	OR [†] (95% TI)			
		≤49 gadi	50-59 gadi	60-69 gadi	≥70 gadi
Endokrīnās slimības:	E01-E90	0,79 (0,62; 1,02)	0,85 (0,71; 1,03)	0,85 (0,64; 1,13)	0,90 (0,33; 2,46)
vairogdziedzera labdabīgās slimības	E01-E07	0,83 (0,64; 1,07)	1,03 (0,86; 1,23)	0,92 (0,70; 1,22)	0,64 (0,23; 1,78)
cukura diabēts	E10-E16	2,09* (1,05; 4,15)	0,95 (0,67; 1,33)	1,19 (0,76; 1,86)	0,89 (0,18; 4,46)
insulīnneatkarīgs cukura diabēts	E11	1,57 (0,76; 3,25)	0,98 (0,68; 1,40)	0,95 (0,58; 1,56)	0,42 (0,05; 3,51)
Psihiski traucējumi:	F00-F99	1,22 (0,77; 1,93)	1,22 (0,84; 1,77)	0,89 (0,57; 1,40)	1,51 (0,40; 5,74)
kognitīvi traucējumi	F06.7	1,15 (0,90-1,47)	1,17 (0,98; 1,40)	0,79 (0,59; 1,04)	0,74 (0,24; 2,26)
depresija	F32-F33	2,01 (0,92; 4,37)	0,85 (0,54; 1,35)	2,93* (1,41; 6,09)	-
Nervu sistēmas slimības:	G00-G99	1,52 (0,93; 2,48)	1,81* (1,18; 2,77)	1,15 (0,61; 2,15)	1,13 (1,05; 1,22)
neiekaisīga polineuropātija	G62	1,35* (1,05; 1,73)	1,47* (1,22; 1,76)	1,44* (1,06; 1,94)	1,38 (0,51; 3,74)
neprecizēta encefalopātija	G93.4	1,27 (0,89; 1,81)	1,28 (0,96; 1,70)	0,91 (0,59; 1,41)	1,65 (0,34; 7,97)
rokas mononeuropātija	G56	0,99 (0,75; 1,29)	1,10 (0,91; 1,32)	1,40* (1,04; 1,89)	1,56 (0,49; 4,97)
Maņu orgānu slimības:	H00-H95	1,03 (0,74; 1,42)	1,10 (0,85; 1,43)	0,99 (0,65; 1,51)	0,85 (0,27; 2,65)
vecuma katarakta	H25	0,96 (0,58; 1,56)	0,87 (0,72; 1,07)	0,82 (0,63; 1,08)	0,88 (0,32; 2,38)
retinopātija, tīklenes angiopātija	H35	0,99 (0,73; 1,34)	1,16 (0,92; 1,46)	1,01 (0,70; 1,46)	0,60 (0,21; 1,65)
vājdzirdība	H90-H91	1,49 (0,65; 3,41)	0,96 (0,63; 1,46)	0,86 (0,49; 1,50)	1,01 (0,20; 5,08)
Sirds un asinsvadu slimības:	I00-I99	0,93 (0,72; 1,20)	1,14 (0,94; 1,39)	0,67* (0,47; 0,95)	2,92 (0,36; 23,93)
arteriālā hipertensija	I10-I15	0,89 (0,70; 1,15)	1,00 (0,84; 1,19)	0,77 (0,58; 1,02)	1,42 (0,47; 4,34)
sirds išēmija	I20-I25	1,12 (0,71; 1,77)	1,48* (1,17; 1,86)	1,24 (0,93; 1,66)	0,84 (0,31; 2,27)

10. pielikuma 4. tabulas turpinājums

Slimība	SSK-10 kods	OR [†] (95% TI)			
		≤49 gadi	50-59 gadi	60-69 gadi	≥70 gadi
stenokardija	I20	1,00 (0,59; 1,70)	1,41* (1,08; 1,83)	1,18 (0,86; 1,61)	0,99 (0,37; 2,67)
miokarda infarkts	I21	2,73 (0,50; 14,96)	1,04 (0,41; 2,64)	1,74 (0,78; 3,87)	1,83 (0,44; 7,65)
hroniska sirds išēmiska slimība	I25	1,11 (0,68; 1,82)	1,31* (1,02; 1,68)	1,17 (0,87; 1,58)	0,92 (0,34; 2,51)
hroniska KSS un stenokardija	I20+I25	1,11 (0,70; 1,77)	1,45* (1,14; 1,83)	1,19 (0,89; 1,59)	0,84 (0,31; 2,27)
sirds mazspēja	I50	0,99 (0,54; 1,81)	1,19 (0,90; 1,57)	0,99 (0,72; 1,37)	1,27 (0,45; 3,60)
smadzeņu infarkts	I63	0,45 (0,05; 4,35)	0,97 (0,22; 4,35)	0,89 (0,15; 5,37)	-
citas cerebrovaskulāras slimības	I67	1,01 (0,69; 1,48)	1,07 (0,85; 1,35)	1,04 (0,77; 1,41)	1,19 (0,44; 3,23)
ateroskleroze	I70	0,47* (0,23; 0,98)	1,07 (0,81; 1,42)	0,68* (0,48; 0,96)	1,35 (0,48; 3,81)
Elpošanas orgānu slimības	J00-J99	1,07 (0,83; 1,37)	1,46* (1,21; 1,77)	1,16 (0,86; 1,57)	6,12* (1,33; 28,16)
Gremošanas orgānu slimības	K00-K93	1,11 (0,80; 1,55)	1,71* (1,31; 2,24)	1,21 (0,81; 1,79)	0,79 (0,23; 2,73)
Ādas slimības	L00-L99	1,05 (0,74; 1,49)	1,56* (1,21; 2,02)	1,06 (0,71; 1,60)	1,33 (0,25; 6,96)
Kaulu un muskuļu sistēmas slimības	M00-M99	1,93* (1,22; 3,04)	1,93* (1,28; 2,90)	1,26 (0,69; 2,30)	1,08 (1,01; 1,14)
Osteoporozē	M80-M81	1,02 (0,57; 1,82)	1,24 (0,89; 1,71)	1,36 (0,89; 2,09)	-
Uroģenitālās sistēmas slimības:	N00-N99	1,27 (0,97; 1,68)	1,35* (1,13; 1,62)	1,19 (0,91; 1,57)	2,93 (0,97; 8,86)
prostatas hiperplāzija	N40	0,92 (0,50; 1,66)	1,29 (0,99; 1,69)	1,34 (0,96; 1,88)	0,62 (0,19; 2,03)

[†]zemes darbu veicēju rādītājus, salīdzinot pret pārējo darbu veicēju rādītājiem

* statistiski ticamas atšķirības

- nav iespējams aprēķināt

**ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība ar sirds un asinsvadu slimībām
salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populāciju atkarībā no miršanas vecuma
laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam (standartizētie mirstības rādītāji un 95%
ticamības intervāli)**

Vecuma grupa (gadi)	Sagaidāmo gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Konstatēto gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SMR	95% TI
35-39	5,33	6	1,1	0,41-2,45
40-44	22,09	28	1,3	0,84-1,83
45-49	46,48	46	1,0	0,72-1,32
50-54	76,84	77	1,0	0,79-1,25
55-59	75,01	69	0,9	0,72-1,16
60-64	53,69	42	0,8	0,56-1,06
65-69	25,41	19	0,7	0,45-1,17
70-74	14,97	11	0,7	0,37-1,31
75-79	7,28	2	0,3*	0,03-0,99
80+	4,16	3	0,7	0,14-2,11
Kopā	331,54	303	0,9	0,81-1,02

* statistiski ticamas atšķirības

**No sirds un asinsvadu slimībām potenciāli zaudēto dzīves gadu
salīdzinājums ČAES avārijas seku likvidētājiem ar Latvijas vīriešu populāciju,
analizējot pēc vecuma grupām laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam (standartizētie
incidences rādītāji un 95% ticamības intervāli)**

Vecuma grupa (gadi)	Sagaidāmo PZDG skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Konstatēto PZDG skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SIR	95% TI
35-39	138,8	168	1,2*	1,03-1,41
40-44	495,0	644	1,3*	1,20-1,41
45-49	875,2	828	0,9	0,88-1,01
50-54	1017,2	1001	1,0	0,92-1,05
55-59	605,5	552	0,9*	0,84-0,99
60-64	152,9	126	0,8*	0,69-0,98
Kopā	3293,4	3319	1,0	0,97-1,04

* statistiski ticamas atšķirības

**ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība ar ļaundabīgiem audzējiem
salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populāciju atkarībā no miršanas vecuma
laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam (standartizētie mirstības rādītāji un 95%
ticamības intervāli)**

Vecuma grupa (gadi)	Sagaidāmo gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Konstatēto gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SMR	95% TI
35-39	1,69	1	0,6	0,01-3,29
40-44	6,56	3	0,5	0,09-1,34
45-49	16,60	17	1,0	0,60-1,64
50-54	33,62	35	1,0	0,73-1,45
55-59	38,38	37	1,0	0,68-1,33
60-64	27,42	26	0,9	0,62-1,39
65-69	12,94	9	0,7	0,32-1,32
70-74	7,04	5	0,7	0,23-1,66
75-79	2,88	3	1,0	0,21-3,04
Kopā	148,29	136	0,9	0,77-1,80

**No ļaundabīgiem audzējiem potenciāli zaudēto dzīves gadu salīdzinājums
ČAES avārijas seku likvidētājiem ar Latvijas vīriešu populāciju, analizējot pēc
vecuma grupām laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam (standartizētie incidences
rādītāji un 95% ticamības intervāli)**

Vecuma grupa (gadi)	Sagaidāmo PZDG skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Konstatēto PZDG skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SIR	95% TI
35-39	44,1	28	0,6*	0,42-0,92
40-44	147,0	69	0,5*	0,37-0,59
45-49	314,0	306	1,0	0,87-1,09
50-54	446,0	455	1,0	0,93-1,12
55-59	309,9	296	1,0	0,85-1,07
60-64	78,0	78	1,0	0,79-1,25
Kopā	1343,2	1232	0,9*	0,87-0,97

* statistiski ticamas atšķirības

**ČAES avārijas seku likvidētāju mirstība no ārējo faktoru iedarbības
salīdzinājumā ar Latvijas vīriešu populāciju atkarībā no miršanas vecuma
laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam (standartizētie mirstības rādītāji un 95%
ticamības intervāli)**

Vecuma grupa (gadi)	Sagaidāmo gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Konstatēto gadījumu skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SMR	95% TI
30-34	1,60	1	0,6	0,01-3,48
35-39	15,09	12	0,8	0,41-1,39
40-44	33,97	27	0,8	0,52-1,16
45-49	44,43	44	1,0	0,72-1,33
50-54	47,13	56	1,2	0,90-1,54
55-59	26,89	32	1,2	0,81-1,68
60-64	12,11	7	0,6	0,23-1,19
65-69	3,38	4	1,2	0,32-3,03
70-74	1,18	1	0,8	0,01-4,72
75-79	0,36	1	2,8	0,04-15,46
Kopā	186,26	185	1,0	0,86-1,15

**No ārējo faktoru iedarbības potenciāli zaudēto dzīves gadu salīdzinājums
ČAES avārijas seku likvidētājiem ar Latvijas vīriešu populāciju, analizējot pēc
vecuma grupām laikposmā no 1999. līdz 2009. gadam (standartizētie incidences
rādītāji un 95% ticamības intervāli)**

Vecuma grupa (gadi)	Sagaidāmo PZDG skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	Konstatēto PZDG skaits ČAES avārijas seku likvidētājiem	SIR	95% TI
30-34	54,3	33	0,6*	0,42-0,85
35-39	390,7	336	0,9*	0,77-0,96
40-44	760,9	621	0,8*	0,75-0,88
45-49	840,4	792	0,9	0,88-1,01
50-54	625,4	728	1,2*	1,08-1,25
55-59	217,2	256	1,2*	1,04-1,33
60-64	34,2	21	0,6*	0,38-0,94
Kopā	2923,2	2787	1,0*	0,92-0,99

* statistiski ticamas atšķirības

PATEICĪBAS

Promocijas darba autore izsaka visdziļāko pateicību:

- Darba vadītājām: *Dr. habil. med.* profesorei **Maijai Eglītei** un *Dr. med.* docentei **Natalijai Kurjānei** par atbalstu, nodēriem padomiem un pētnieciskā darba koordinēšanu.
- Zinātniskajai konsultantei *Dr. med.* **Tijai Zvagulei** par palīdzību pētāmā materiāla vākšanā, vērtīgām diskusijām un komentāriem.
- Paula Stradiņa KUS Aroda un radiācijas medicīnas centra kolektīvam par palīdzību un atbalstu promocijas darba tapšanas procesā, it īpaši **Natālijai Gabruševai, Tamārai Ševčukai, Natalijai Krizskai** un **Ligitai Laimiņai** par palīdzību pētāmā materiāla vākšanā un **Jolantai Cīrulei** par palīdzību darba pienākumu veikšanā un statistisko datu sagādāšanu.
- RSU Onkoloģijas institūta un Paula Stradiņa KUS Apvienotās laboratorijas Molekulārās bioloģijas un ģenētikas nodaļas kolektīvam, it īpaši *Dr. biol.* profesoram **Edvīnam Miklaševičam** par atbalstu telomēru pētījuma īstenošanā un **Gundai Zvīgulei** par akurātu un skrupulozu darbu mērījumu veikšanā.
- RSU Starpkatedrālās imūnģenētikas un klīniskās imunoloģijas laboratorijas kolektīvam, it īpaši **Elvīrai Haginai** par palīdzību imunoloģisko parametru noteikšanā.
- *Dr. med.* profesoram **Valerijam Petuhovam** (Vladimiras valsts universitāte, Krievijas Federācija) un *Dr. chem.* **Larīnai Baumanai** (Latvijas Organiskās sintēzes institūts) par palīdzību EPR pētījuma īstenošanā.
- **Jurim Plonim** par palīdzību pētāmā materiāla nodrošināšanā.
- Kolēģēm *Dr. med.* **Žannai Martinsonei** un *Dr. med.* **Lindai Matisānei** par promocijas darba pirmajām kritiskajām recenzijām un nenovērtējamiem komentāriem.
- Zinātniskajai redaktorei **Janīnai Danusēvičai** par promocijas darba lingvistisku korekciju.
- **Vinitai Caucei** par padomiem datu statistiskajā apstrādē.
- Programmētājai **Baibai Dzērvei** par atbalstu darbā ar datu bāzi.

Darba autore pateicas Rīgas Stradiņa universitātes un it īpaši Doktorantūras nodaļas personālam. Promocijas darbs ir tapis pateicoties Eiropas Sociālā fonda līdzfinansēta projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē”, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009, un nacionālās pētniecības programmas „Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostiskas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai” finansiālam atbalstam.

Vislielākā pateicība manai ģimenei par sapratni, pacietību, izturību un atbalstu studiju, klīniskā darba un rakstīšanas laikā.