УДК 616.447-008.6:616.71-007.234

ПОРУШЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ОСТЕОГЕНЕЗУ У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС З ВИСОКИМИ ПОГЛИНУТИМИ ДОЗАМИ ОПРОМІНЕННЯ У НАЙБЛИЖЧІ І ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ

Коваленко О.М., Муравйова І.М.

Науковий центр радіаційної медицини АМН України, м. Київ

Представлені результати визначення базальних концентрацій гормонів, що впливають на остеогенез, та стан мінеральної щільності кісткової тканини у осіб, опромінених у широкому діапазоні доз, у найближчі і віддалені після аварійні роки. Остеопенічний синдром за Т-критерієм в УЛНА на ЧАЕС зустрічається достовірно частіше, ніж у групі порівняння. Підвищена концентрація загального кальцію сироватки крові в УЛНА на ЧАЕС може бути причиною збільшення рівня кальцитоніну і, відповідно, зменшення рівня паратгормону. Середні рівні кортизолу та тестостерону, що неспецифічно впливають на обмінні процеси у кістковій тканині, теж відрізняються. Отримані результати дають підставу вважати, що радіаційний чинник може впливати на стан кісткової тканини через зміни систем гормональної регуляції процесів її ремоделювання та резорбції.

Ключові слова: ліквідатори аварії на ЧАЕС, поглинуті дози опромінення, остеопенічний синдром, гормональна регуляція, мінеральна щільність кісткової тканини

Вступ

Метаболічні процеси, що відбуваються у кістковій тканині, та її ремоделювання значною мірою визначаються функціональним станом гормональних систем організму. Дослідження, що були проведені за останні два десятиріччя, переважно присвячені впливу гормонів щитовидної залози на стан кісткової тканини. Вони не внесли остаточної ясності у цю проблему, але підкреслили її значимість [1].

В рамках досліджень медичних наслідків аварії на ЧАЕС вивчався вплив іонізуючого випромінювання на стан кісткової тканини [2–6]. Отримано докази того, що чинником ризику розвитку остеопенічного синдрому, який супроводжується втратою кісткової маси, може бути радіаційне ураження, що призводить до порушень діяльності систем гормональної регуляції процесів ремоделювання та резорбції кісткової тканини [7–17].

Зважаючи на це, метою дослідження було вивчення базальних концентрацій гормонів, що впливають на остеогенез, та стан мінеральної щільності кісткової тканини у осіб, опромінених у широкому діапазоні доз, у найближчі і віддалені післяаварійні роки, а також у працівників об'єкту «Укриття».

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 100 чоловіків у віці на момент обстеження від 30 до 60 років, середній вік ($M \pm m$) – $47 \pm 5,5$ років з наявністю або відсутністю метаболічного та остеопенічного синдромів.

Всіх обстежених розподілено на основну групу та групу порівняння. Основну групу склали 77 осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах від 0,012 до 7,1 Гр. За поглинутою дозою виділено три підгрупи:

Підгрупа 1 – учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС у віці на момент обстеження $53,5 \pm 1,33$ років, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання у дозах від 1 до 7,1 Гр ($2,3 \pm 0,27$ Гр) – 30 осіб. З них 17 особам діагностовано гостру променеву хворобу (ГПХ) 1 ст., 4-ГПХ 2ст. та 4- ГПХ 3 ст. тяжкості.

Підгрупа 2 – УЛНА на ЧАЕС у віці на момент обстеження $50,7 \pm 1,53$ років, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання у дозах від 0,1 до 0,7 Гр (середня доза $0,38 \pm 0,04$ Гр) – 23 особи.

Підгрупа 3 – особи у віці на момент обстеження $48 \pm 1,66$ років, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозі від 0,012 до 0,07 Гр (середня доза $0,027 \pm 0,002$ Гр) – 24 особи.

Групу порівняння склали 23 особи у віці на момент обстеження $47 \pm 4,6$ років, які не мали контакту з радіаційним чинником.

Соматичний статус пацієнтів оцінювали на підставі комплексного обстеження у клініці НЦРМ АМН України та даних медичної документації (історії хвороб, амбулаторні картки), а також анамнестичних даних, зібраних під час інтерв'ю. До участі у роботах, пов'язаних з ліквідацією наслідків аварії на ЧАЕС, всі обстежені були практично здоровими.

Інтегральну оцінку здоров'я пацієнтів проводили на підставі клінічного обстеження спеціалістами різного профілю та лабораторно-інструментального дослідження, що включало біохімічне дослідження крові на аналізаторі (Kone Ultra, Фінляндія) з визначенням вмісту загального кальцію, фосфору та активності ферменту лужної фосфатази, рівня тиреоїдних гормонів радіоімунологічним методом (Immunotech, Чехія), тестостерону та кортизолу (Cea-Ire-Sorin, Франція), паратгормону та кальцитоніну (Biosource, США). Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою ультразвукового денситометра «Achilles+» (Lunar, США) з визначенням швидкості поширення ультразвуку через кісткову тканину (SOS, м/с); ширококосмугас-

того ослаблення ультразвуку у тканинах (BUA, ДБ/мГц), що відображає не тільки щільність кістки, але й кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул; індекс міцності кістки (Stiffness, %), що відображає стан губчастої кісткової тканини досліджуваного пацієнта відносно до стандартних показників у осіб 20 років.

Результати та їх обговорення

Як наведено у таблиці 1, за показниками SOS, BUA та Stiffness пацієнти основної групи та групи порівняння не відрізнялися. У вікових групах від 30 до 60 років зміни мінеральної щільності кісткової тканини не мають певної залежності від величини поглинутих доз. Частка остеопенічного синдрому в обстежених підгрупах і групі порівняння коливається у межах 8,7 – 23,3 %, зокрема у підгрупі I – 23,3 %, II – 26,1 %, III – 25 %, група порівняння – 8,7 %; остеопору – 13,3 %, 4,3 %, 4,2 %, 4,3 %, відповідно.

Проте вивчення гормонального статусу виявило певні відмінності (табл. 2). Статистично достовірну різницю було визначено між пацієнтами основної групи та групи порівняння за рівнем загального тироксину (ТТ4), що був вище серед неопромінених осіб. Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) був до-

Таблиця 1

Показники УЗ-денситометрії в УЛНА на ЧАЕС (основна група) та групи порівняння

Показник	Основна група (n = 77)			Група порівняння 4 (n = 23)	t ₁₋₄ t ₂₋₄ t ₃₋₄	p ₁₋₄ p ₂₋₄ p ₃₋₄
	Підгрупа 1 (n = 30)	Підгрупа 2 (n = 23)	Підгрупа 3 (n = 24)			
Stiffness, %	98,04 ± 3,94	92,33 ± 0,96	94,1 ± 3,19	105 ± 11	-0,46 -0,97 -1,02	0,649 0,350 0,318
SOS, м/с	1552,61 ± 7,17	1545,42 ± 8,47	1552,86 ± 6,13	1562 ± 26	-0,34 -0,72 -0,43	0,737 0,483 0,669
BUA, ДБ/мГц	125,04 ± 3,5	119,5 ± 4,54	119,05 ± 2,75	132 ± 6	-0,52 -1,07 -1,41	0,606 0,304 0,174

Таблиця 2

Базальна концентрація тиреоїдних гормонів в УЛНА на ЧАЕС (основна група) та групи порівняння

Показник	Основна група (n = 77)			Група порівняння 4 (n = 23)	t ₁₋₄ t ₂₋₄ t ₃₋₄	p ₁₋₄ p ₂₋₄ p ₃₋₄
	Підгрупа 1 (n = 30)	Підгрупа 2 (n = 23)	Підгрупа 3 (n = 24)			
ТТГ, mIU/L	2,01 ± 0,23	1,89 ± 0,19	1,23 ± 0,58	0,82 ± 0,06	2,09 2,62 1,28	0,044 0,014 0,257
ТТ4, nmol/L	113,35 ± 3,99	113,44 ± 5,27	118,49 ± 4,71	145,97 ± 6,84	-3,23 -2,74 -2,34	0,003 0,011 0,066

Рис. 1. Базальні концентрації ТТ4 на різних етапах спостереження серед реконвалесцентів ГПХ (підгрупа 1), у осіб опромінених в високих дозах (підгрупа 2) та контрольній групі.

Примітка: * – різниця між етапами 1987 р. і 2005–2007 рр. достовірна, $p < 0,05$.

стовірно нижче серед неопромінених осіб порівняно з опроміненими у високих дозах.

Попри достовірні відмінності між групами опромінених і неопромінених осіб, рівні тиреоїдних гормонів були у межах нормальних коливань.

За порівнянням базальних концентрацій тиреоїдних гормонів у найближчі поаварійні роки на етапах спостереження (1987 р., 1988–1989 рр., 1991–1992 рр.) та у віддалені терміни (на етапі 2005–2007 рр.), стає помітною тенденція до підвищення їх рівня серед осіб, опромінених високими дозами (рис. 1, 2).

Концентрація загального кальцію серед реконвалесцентів ГПХ (дози опромінення 1,0–7,1 Гр) з остеопенічним синдромом статистично достовірно вище, ніж у здорових осіб ($2,46 \pm 0,09$ та $2,25 \pm 0,18$; $p < 0,05$), що пояснює причину підвищення у них рівня кальцитоніну ($12,39 \pm 3,29$ та $2,48 \pm 0,13$ відповідно; $p < 0,01$) та зниження рівня паратгормону ($4,87 \pm 0,78$ та $54,0 \pm 1,12$; $p < 0,001$) у найближчі роки після аварії. Це підтверджується нашими попередніми даними [14, 15], про зрушення секреції гормонів, що специфічно регулюють кальцій-фосфорний обмін. Проте ці показники теж знаходяться у межах норми і не призводять до розвитку ендокринної патології. З певною достовірністю можна вважати,

що основним стимулятором секреції кальцитоніну являється збільшення концентрації кальцію у крові, а оскільки рівні кальцитоніну та паратгормону знаходяться в реципрокній залежності, то рівень останнього знижується.

У чоловіків з метаболічним синдромом, які опромінені малими та високими дозами, немає статистично достовірних змін жорсткості кісткової тканини порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну ($99,36 \pm 20,69$ та $95,14 \pm 17,42$ відповідно; $p > 0,05$). Раніше нами показано [16], що достовірне збільшення цього показника у хворих на цукровий діабет може свідчити на користь гіпотези протективної дії надлишкової ваги на кісткову тканину за рахунок гіперандрогенемії.

Поряд зі змінами специфічних гормональних регуляторів остеогенезу і резорбції кісткової тканини у постраждалих відбулося зрушення гомеостазу гормонів, які опосередковано впливають на ці процеси. Серед реконвалесцентів ГПХ та осіб, опромінених у високих дозах, порівняно з контролем рівень тестостерону достовірно нижчий ($10,57 \pm 2,81$; $4,61 \pm 2,65$; $18,22 \pm 0,62$ відповідно, $p < 0,001$). В той самий час концентрація кортизолу, навпаки, підвищується ($371,82 \pm 44,36$; $321,19 \pm 17,12$; $245,0 \pm 17,1$ відповідно, $p < 0,01$ – $0,001$). Ці взаємопротилежні

Рис. 2. Базальні концентрації ТТГ на різних етапах спостереження серед реконвалесцентів ГПХ (підгрупа 1), у осіб опромінених в високих дозах (підгрупа 2) та контрольній групі.

Примітка: * – різниця між етапами 1987 р. і 2005–2007 рр. достовірна, $p < 0,05$.

зміни гормонів, неспецифічно впливаючих на стан кісткової тканини, також могли сприяти зменшенню міцності кісткової тканини, принаймні, у певної частки УЛНА на ЧАЕС. Як вже зазначалося вище, у постраждалих остеопенічний синдром в середньому виявили у 24,8 % випадків.

Висновки

1. За Т-критерієм остеопенічний синдром в УЛНА на ЧАЕС зустрічається достовірно частіше ніж в групі порівняння, інші денситометричні показники (SOS, BUA, Stiffness) є менш виразними щодо характеристики стану кісткової тканини.

Література

1. Гринспэн С.Л., Гринспэн Ф.С. Влияние тиреоидных гормонов на костную ткань // Международный журнал медицинской практики. – 2001. – № 1. – С. 47–56.
2. Бебешко В.Г., Дарчук Л.А., Володина Т.Т., Дроздова В.Д., Завербна Л.В. Физико-химические свойства остеона у пострадавших в результате аварии на ЧАЭС и больных с лейкозами / В кн.: Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Книга 2. Клинические аспекты Чернобыльской катастрофы / Под ред. В.Г. Бебешко и А.Н. Коваленко. – К.: «МЕДЭКОЛ» МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. – С. 370–382.
3. Никифорова И.Д., Шантырь, Тютин Л.А. и др. Заболеваемость костно-мышечной системы и минеральная плотность костной ткани у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2000. – Т. 45, № 6. – С. 14–20.
4. Поворознюк В.В., Подрушняк Е.П., Коштура И.Д. Структурно-функциональное состояние костно-мышечной системы у лиц разного возраста, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения, и пути его коррекции // Проблемы старения и долголетия. – 1995. – Т.5, № 3–4. – С. 227–238.
5. Сороцкая В.Н., Беседина Е.А., Смирнов А.В. Сравнительное исследование минеральной плотности костной ткани в г. Туле, г. Плавске и у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Проблемы остеологии. – 1999. – Т. 2, № 3. – С. 53–54.
6. Поворознюк В.В. Возрастные аспекты структурно-функционального состояния костной ткани населения Украины // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 15–22.
7. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. / Радиационная эндокринология. – М.: Медицина, 1993. – 208 с.
8. Дерев'янюк Л.П. Гормональний стан та ультраструктура нейро-ендокринних органів за умов введення ізотопу цезію-137 // «Проблеми радіаційної медицини». – 2000. – № 7. – С. 39–41.
2. У постраждалих при звичайних рівнях фосфору та лужної фосфатази є підвищеною концентрація загального кальцію сироватки крові, що може бути причиною збільшення рівня кальцитоніну і, відповідно, зменшення рівня паратгормону.
3. Середні рівні гормонів, що неспецифічно впливають на обмінні процеси у кістковій тканині, теж змінюються: тестостерон знижується, а кортизол підвищується.
4. Отримані результати дають підставу вважати, що радіаційний чинник може впливати на стан кісткової тканини через зміни систем гормональної регуляції процесів її ремоделювання та резорбції.
9. Коваленко А.Н., Сушко В.А. Состояние гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом нейро-циркуляторной дистонии // Тер. арх. – 1993. – Т.65, № 2. – С. 58–62.
10. Коваленко А.Н. Влияние малых доз ионизирующего излучения на здоровье человека // Врач. дело. – 1990. – № 7. – С. 79–82.
11. Bebeshko V.G., Darchuk L.O., Zaverbna L.V. Changes of hydroxyapatite crystals in dental tissues and alveolar process in persons with high absorbed doses of radiation // International G. of Radiation Medicine. – 2001. – Т. 3, № 1–2. – P.16.
12. Коваленко А.Н. Гормональные функции, регулирующие углеводный обмен у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом нейро-циркуляторной дистонии // Врач. дело. – 1992. – № 6. – С. 52–55.
13. Коваленко А.Н., Логановский К.Н. Синдром хронической усталости и метаболический синдром Х у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы – мембранная патология? // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 6 (26). – С. 70–81.
14. Коваленко А.Н., Тугучев В.А., Полянская В.М. Гормональные изменения, предрасполагающие к развитию остеопороза, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Проблемы остеологии. – 2001. – Т. 4, № 4. – С. 35–38.
15. Коваленко А.Н., Тугучев В.А. Состояние обмена кальция и фосфора у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Проблемы остеологии. – 2002. – Т.5, № 1. – С. 61–62.
16. Муравйова І.М., Коваленко О.М. Вплив цукрового діабету II типу на стан мінеральної щільності кісткової тканини // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – 4 (9). – С. 62–64.
17. Коваленко А.Н. Биоэнергетические основы развития остеопенического синдрома при действии ионизирующей радиации // Журн. АМН Украины. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 313–325.

Коваленко О.М., Муравйова І.М.

**НАРУШЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОСТЕОГЕНЕЗУ У ЛИКВИДАТОРОВ
АВАРИИ НА ЧАЭС С ВЫСОКИМИ ПОГЛОЩЕННЫМИ ДОЗАМИ ОБЛУЧЕНИЯ
В БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ РАДИАКТИВНОГО ВЛИЯНИЯ**

Научный центр радиационной медицины АМН Украины, г. Киев

Представлены результаты определения базальных концентраций гормонов, влияющих на остеогенез, состояния минеральной плотности костной ткани у лиц, облученных в широком диапазоне доз, в ближайшие и отдаленные послеаварийные годы. Остеопенический синдром по Т-критерию у УЛПА на ЧАЭС встречается достоверно чаще, чем в группе сравнения. Повышенная концентрация общего кальция сыворотки крови у УЛПА на ЧАЭС может быть причиной повышения уровня кальцитонина и, соответственно, снижения уровня паратгормона. Средние уровни кортизола и тестостерона, которые неспецифично влияют на обменные процессы в костной ткани, тоже отличаются. Полученные результаты дают основание считать, что радиационный фактор может влиять на состояние костной ткани путем изменения систем гормональной регуляции процессов ее ремоделирования и резорбции.

Ключевые слова: ликвидаторы аварии на ЧАЭС, поглощенные дозы облучения, гормональная регуляция, минеральная плотность костной ткани

Kovalenko O.M., Muravjova I.M.

**DISORDERS OF THE OSTEOGENESIS HORMONAL REGULATION IN LIQUIDATORS
OF CHERNOBYL ACCIDENT WITH HIGH ABSORBED DOSES OF RADIATION
FOR THE NEAREST AND DELAYED TERMS AFTER THE RADIATION EXPOSURE**

Research Centre of Radiation Medicine of AMS of Ukraine

The results of determination of the basal hormones concentrations, affecting the osteogenesis and bone tissue mineral density in persons, irradiated in a wide range of doses, for the nearest and delayed periods are presented. The osteopenic syndrome by the T-criterion in clean-up workers of ChNPP was recorded more often than in the compared group. The increased concentration of the general calcium in clean-up workers of ChNPP can be the result of the increased calcitonin level and, accordingly, by the decreased parathormone level. The average levels of cortisol and testosterone, which nonspecifically affect the metabolism of the bone tissue, differ as well. The obtained results allow to suggest that the radiation factor can affect the bone tissue by the changes of the hormonal regulation systems in its re-modeling and resorption.

Key words: clean-up workers of ChNPP, irradiation absorbed doses, hormonal regulation, bone tissue mineral density

Надійшла: 03.10.2007 р.

Контактна особа: Муравйова Ірина Миколаївна, відділ радіоіндукованої загальної та ендокринної патології
ІКР НЦРМ АМН України, вул. Флоренції 5, кв.120, м. Київ, 02002, Україна, тел. моб.: (067) 236-32-71,
e-mail: Muravjova@i.ua.