

А. Н. Стожаров, В. В. Хрусталеv, Н. С. Боровикова

АНАЛИЗ КОГОРТЫ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЛИЦ, ПОЛУЧИВШИХ ОБЛУЧЕНИЕ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ ВО ВРЕМЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Целью настоящего исследования являлось изучение заболеваемости детей, родившихся и проживающих на территории Столинского района Брестской области, облученных внутриутробно за счет инкорпорации радиоактивного йода (I-131), в результате аварии на ЧАЭС по сравнению с состоянием здоровья детей, которые родились позже и не подвергались подобному облучению. В исследуемую группу было включено 123 индивидуума, в группу сравнения – 113 жителей того же района, идентичных по своему статусу, но рожденных в 1988 году. Установлено, что трансплацентарное поступление радиоактивного йода в щитовидную железу (ЩЖ) плодов беременных женщин, формировало меньшие по величине поглощенные дозы, чем у их матерей. Повышенная заболеваемость облученных *in utero* регистрировалась сразу после аварии и сохранялась на более высоком уровне в последующем. В контрольной группе заболеваемость стабилизировалась примерно с 2000 года. Регистрировалось повышение уровня заболеваемости по психическим расстройствам и расстройствам поведения, болезням нервной системы, системы кровообращения и заболеваниям мочеполовой системы. Изучение гендерных особенностей выявило более частые изменения со стороны состояния здоровья лиц женского пола. В настоящей статье полученные данные обсуждаются с точки зрения нестабильности специфических генов клеток ЩЖ после инкорпорации I-131, способных отвечать за синтез тиреоидных гормонов, что может отражаться в появлении в последующем различной патологии.*

Ключевые слова: *радиация, внутриутробное развитие, радиоактивный йод, I-131, заболеваемость.*

A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev, N. S. Bondareva

ANALYSIS OF THE COHORT AND INCIDENCE IN PERSONS EXPOSED TO RADIOACTIVE IODINE DURING FETAL DEVELOPMENT

The purpose of this work was to study the incidence in children born and living in the territory of the Stolin district of the Brest region, irradiated in utero due to the incorporation of radioactive iodine (I-131), as a result of the Chernobyl accident, compared with the health status of children who were born later and were not exposed to such irradiation. The study group included 123 individuals, the comparison group included 113 residents from the same area, identical in their status, but born in 1988. It has been established that the transplacental intake of radioactive iodine into the thyroid gland (TG) of the fetuses of pregnant women formed smaller absorbed doses than that of their mothers. Increased morbidity among those irradiated in utero was recorded immediately after the accident and remained at a higher level thereafter. In the control group, the incidence has stabilized after about 2000. An increase in the incidence of mental and behavioral disorders, diseases of the nervous system, circulatory system and diseases of the genitourinary system was recorded. The study of gender characteristics revealed more frequent changes in the health status of females. In this article, the data obtained are discussed from the point of view

of the instability of specific genes of thyroid cells after the incorporation of I-131, which are capable of being responsible for the synthesis of thyroid hormones, which may be reflected in the subsequent appearance of various pathologies.

Key words: radiation, development in utero, I-131, radioactive iodine, incidence.

Ранее, в серии опубликованных работ нами исследовались изменения в состоянии здоровья женщин Столинского района Брестской области, находившихся на разных сроках беременности, которые 26–27 апреля 1986 года попали под действие радиоактивного облака, источником которого являлся поврежденный 4-ый блок Чернобыльской АЭС [1–3]. В загрязненном воздухе находились сотни радионуклидов, в том числе и смесь изотопов йода, который является первым дозообразующим радиоактивным веществом, способным различными способами проникать в организм человека, формируя определенную поглощенную дозу на щитовидную железу (ЩЖ). Беременность является особым физиологическим состоянием женщины, которое характеризуется напряжением многих систем организма: эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, а также других, внешнее вмешательство в которые может повлечь за собой фатальные последствия. В этой связи, облучение радиоактивным йодом ЩЖ беременных женщин может сопровождаться и изменениями в состоянии их здоровья. Действительно, нам удалось обнаружить, что одной из систем, реагирующих на воздействие радиоактивного йода, является сердечно-сосудистая система. У женщин, облученных во время беременности, через некоторое время (14–28 лет) увеличивалась частота возникновения первичной гипертензии [3], которую мы связали с воздействием радиоактивного йода на чувствительные гены тиреоцитов, регулирующих активность ферментов органификации йода, а также элементов антиокислительной системы [4]. При этом, формируется нестабильность генов, что приводит к упомянутым отсроченным эффектам.

Отдельной проблемой является изучение состояния здоровья рожденных женщинами детей, о которых шла речь выше. Дело в том, что в момент прохождения радиоактивного облака над Столинским районом дозы на ЩЖ были сформированы не только у беременных, но и внутриутробно у их плодов. В мировой литературе имеется недостаточно данных наблюдений за такой категорией пострадавших. Исследования, в основном касались у таких индивидуумов особенностей антропометрических показателей и заболеваний ЩЖ [5,6]. В этой связи, в настоящем исследовании нами сделана попытка проанализировать показатели здоровья детей, которые получили облучение ЩЖ in utero.

Материалы и методы

Исследуемая когорта включала 123 жителя Столинского района Брестской области, матери которых проживали там же в конце апреля 1986 года, т. е. на момент аварии на Чернобыльской АЭС. В ночь на 26 апреля 1986 года в облаке, которое прошло

через территорию Столинского района, содержалось большое количество радиоактивного йода, в силу чего население этого района подверглось так называемому «йодному» удару. Необходимые защитные меры в полном объеме предприняты не были, из-за чего радиоактивный йод, прежде всего I-131, поступал в организм жителей через легкие, а затем через продукты питания и накапливался в ЩЖ, формируя, тем самым, поглощенную дозу на этот орган. Поглощенная доза на ЩЖ у женщин колебалась от 48 до 246 мГр. На первом триместре беременности находились 32 женщины (14,5 %), на втором – 91 женщина (41,2 %), на третьем – 60 женщин (27,1 %). На 38 женщин (17,2 %) данные о сроке беременности отсутствовали. Верифицированные данные о состоянии здоровья мы получали из Государственного регистра лиц, пострадавших от аварии на ЧАЭС. В работе учитывалась только первичная заболеваемость.

Среди когорты облученных in utero детей имелось 61 лицо мужского и 62 женского пола. Даты их рождения находились в диапазоне 03.06.1986–06.02.1987 гг. Среднее значение поглощенной дозы на ЩЖ составляло $32,2 \pm 3,31$, медиана 22 мГр, у мальчиков – $35,4 \pm 5,4$, медиана 23 мГр, у девочек – $29,1 \pm 3,9$, медиана 22 мГр.

При анализе воздействия радиации на определенные слои населения всегда необходимо иметь группу сравнения, состоящую из лиц, которые не получили облучения. В настоящем исследовании в группу сравнения были включены жители Столинского района Брестской области, которые были рождены позже. Другими словами, матери которых не попали под «йодный удар». В нее вошли 113 индивидуумов из того же района, идентичных не только по проживанию, но и по социальному статусу, из них 57 лиц мужского и 56 лиц женского пола. Даты рождения их находились в диапазоне 03.01.1988–31.12.1988 гг. Подбор группы сравнения происходил с учетом периода полураспада I-131, который составляет около 8 суток. За 10 периодов полураспада, т. е. через 80 дней в среде оставались лишь следовые активности радиоактивного йода и, следовательно, матери этих детей во время беременности облучения ЩЖ не получили.

Поглощенные дозы на ЩЖ за счет I-131 были рассчитаны заведующим лабораторией реконструкции доз облучения населения ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А. И. Бурназяна ФМБА России д. т. н., Шинкаревым С. М. Дозы рассчитывались по полуэмпирической модели итерации 2004 года.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладных компьютерных программ Статистика 10,0 (StatSoft, Inc, США) и SigmaPlot 12,5 (Systat Software Inc., Германия).

Результаты и обсуждение

Прежде всего необходимо оценить радиационное воздействие на облученных внутриутробно детей. На рисунке 1 представлена диаграмма распределения поглощенных доз на ЩЖ упомянутых детей. Очевидно, что доминируют относительно небольшие дозы, не превышающие 30 мГр. И лишь у 10 % облученных дозы составляли около 100 мГр. Представляет интерес сравнение этих данных со сформированными дозами у матерей исследуемых детей. Как следует из рисунка 2 дозы на ЩЖ у матерей существенно выше. Доминирующей дозой, сформированной у трети женщин, было значение около 70–80 мГр, в то время, как такая поглощенная доза у детей вообще не фиксировалась. Более высокие величины доз у женщин могут объясняться большей массой ЩЖ взрослого, на единицу массы которой могло происходить накопление радиоактивного йода.

Вызывает интерес влияние сформированных поглощенных доз ЩЖ на появление в последующем

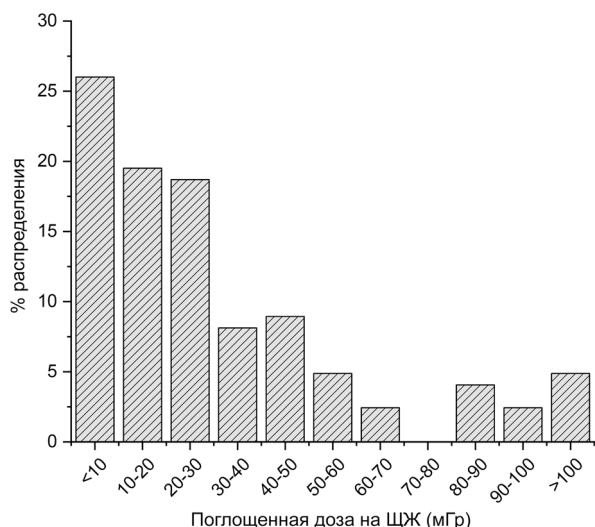


Рисунок 1. Распределение поглощенных доз на ЩЖ детей, облученных in utero

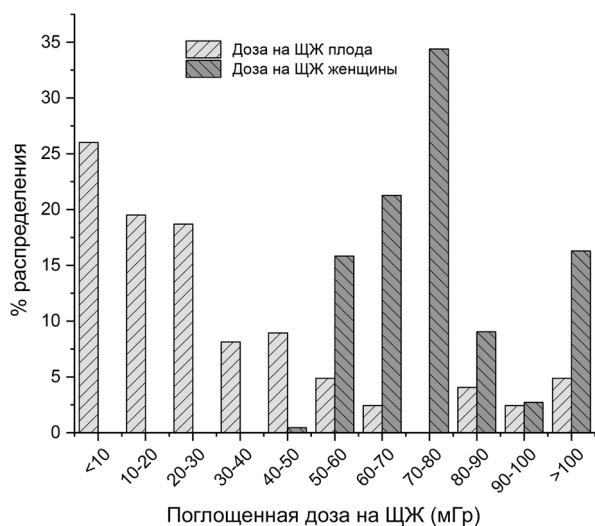


Рисунок 2. Диаграммы распределения поглощенных доз на ЩЖ беременных женщин и их плодов

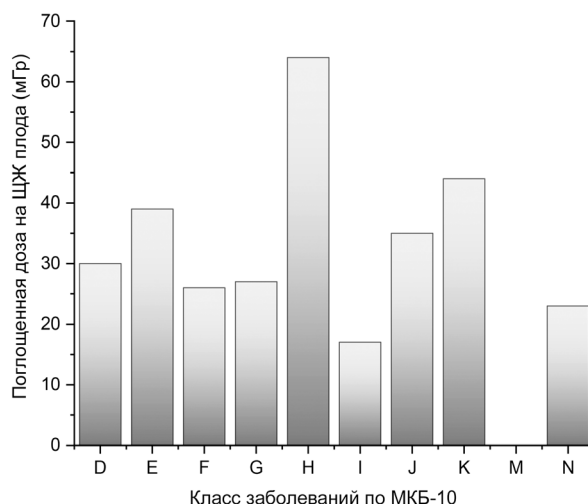


Рисунок 3. Взаимосвязь поглощенных доз на ЩЖ у облученных внутриутробно детей на формирование в последующем неонкологической заболеваемости

патологии у облученных in utero детей. На рисунке 3 показана подобная выборка с учетом классов заболеваний по МКБ-10 за период до 2017 года. Как видно из диаграммы, наиболее высокие дозы на ЩЖ были ответственны за появление и обследованных индивидуумов обоего пола отоларингологической патологии (острый конъюнктивит неуточнённый – H10.3, миопия – H52.1, острый наружный отит неинфекционный – H60.5, средний отит неуточнённый – H66.9, другие болезни слуховой трубы – H69). Вторая, значимая по величине доза на ЩЖ, была связана с увеличением частоты болезней органов пищеварения (рецидивирующие афты полости рта – K12.0, другие острые гастриты – K29.1, другие гастриты – K29.6, острый аппендицит неуточнённый – K35.9, неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточнённый – K52.9, другие формы холецистита – K81.8). Наименьшие по значению поглощенные дозы сопровождалась увеличением заболеваемости болезней системы кровообращения (другие формы стенокардии – I20.8, атеросклеротическая болезнь сердца – I25.1, другие кардиомиопатии – I42.8, кардиомиопатия неуточнённая – I42.9, хронический лимфаденит, кроме брыжеечного – I88.1). Остальные виды патологии отличались промежуточными значениями доз.

Рассматривая патологию, которая фиксируется у облученных in utero детей, возникает вопрос о необходимости сравнения ее с заболеваемостью индивидуумов, которые родились позже, т. е. не получали радиационного воздействия. При этом весьма важно, как было описано выше, чтобы группа контроля была идентичной по своим параметрам пострадавшим. Как было установлено, большинство видов патологии, по сравнению с необлученными лицами, встречались именно в группе детей, получивших облучение во время внутриутробного развития. При анализе заболеваемости лиц как мужского, так и женского пола видно, что радиационное воздействие влияло на частоту возникновения психических расстройств и расстройств поведения (класс F), болезней нервной

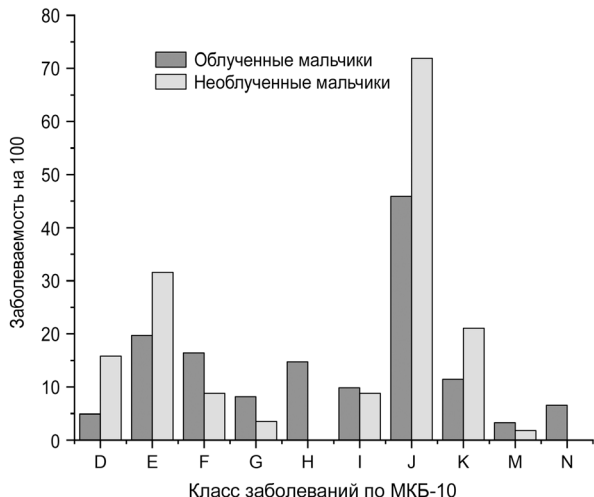


Рисунок 4. Сравнение заболеваемости облученных in utero и необлученных лиц мужского пола

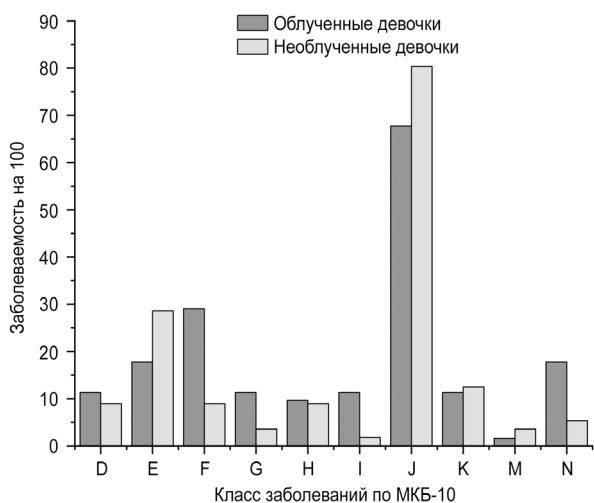


Рисунок 5. Сравнение заболеваемости облученных in utero и необлученных лиц женского пола

системы (класс G), болезней системы кровообращения (класс I) и заболеваний мочеполовой системы (класс N) (рис. 4 и 5). В то же время выделялись классы заболеваний, которые доминировали в группе необлученных (патология классов D – доброкачественное новообразование рта и глотки, E – болезни эндокринной системы, расстройства питания и обмена веществ, J – болезни органов дыхания, M – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани по МКБ-10).

Сравнение заболеваемости в группе облученных и контрольных детей показало интересную зависимость: в первой из групп заболеваемость начала регистрироваться раньше, спустя несколько лет после облучения и была растянута на протяжении большего промежутка времени, в то время как заболеваемость в группе необлученных детей доминировала в довольно ограниченном интервале времени (1984–2001 гг.) (рисунок 6).

В целом, если сравнивать кумулятивную заболеваемость в двух группах, то можно заметить, что среди

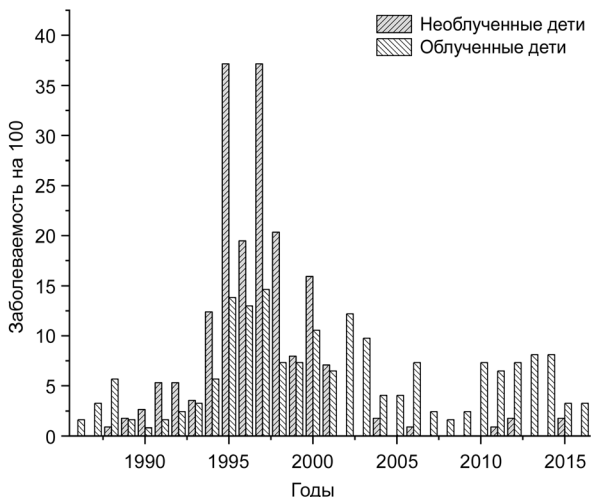


Рисунок 6. Сравнение заболеваемости в основной и контрольной группах в послеварийный период

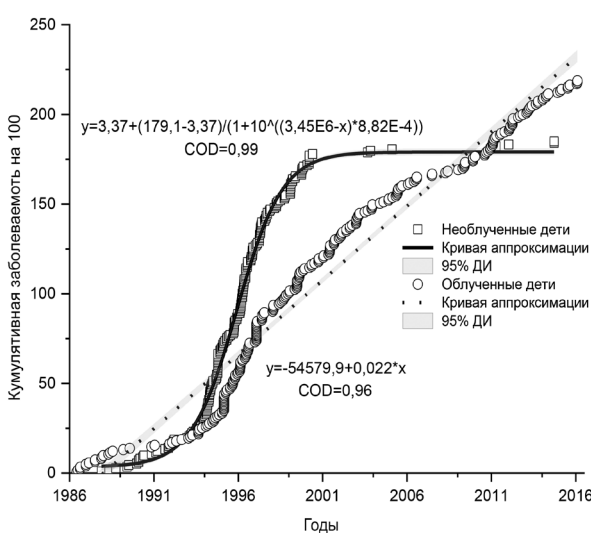


Рисунок 7. Кумулятивная заболеваемость по всем видам патологии в исследуемых группах (ДИ – доверительный интервал COD – коэффициент детерминации)

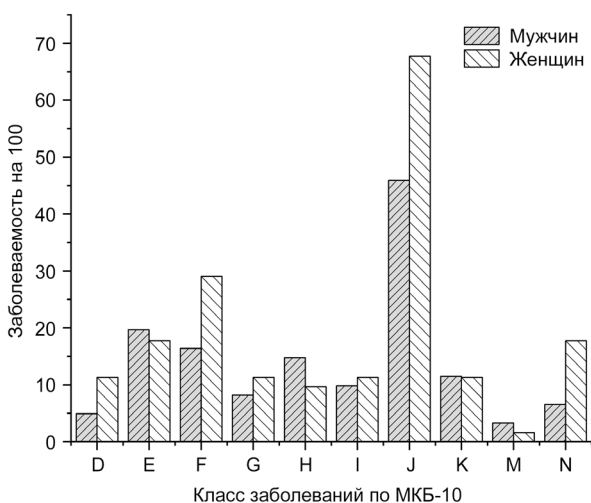


Рисунок 8. Половая зависимость заболеваемости в исследуемых группах за весь период наблюдений

необлученных детей вначале наблюдается довольно значительный рост заболеваемости по всем группам патологии (1993–1998 гг.), а затем сигмоидная кривая выходит на плато. Эта зависимость резко отличается от группы облученных *in utero*, в которой рост заболеваемости выражается линейной зависимостью и после 2011 года начинает превышать заболеваемость необлученных радиоактивным йодом детей (рисунок 7).

Интересная зависимость выявляется при рассмотрении половых различий в группе облученных внутриутробно детей (рисунок 8). Примерно в половине случаев встречаемость патологии преобладала у лиц женского пола (классы D, F, G, I, J, N по МКБ-10). В других случаях заболеваемость чаще встречалась у лиц мужского пола.

Обсуждение результатов

Анализируя представленные данные становится очевидным, что внутриутробное облучение влияет на заболеваемость в последующем периоде жизни пострадавших после радиационного воздействия. И если заболеваемость необлученных детей спустя 14–15 лет после рождения стабилизируется, то в группе облученных *in utero* детей она продолжает прогрессивно увеличиваться. Это касается психических и психосоматических расстройств, болезней системы кровообращения, заболеваний мочеполовой системы и др.

Абстрагируясь от действия других факторов на исследуемые группы детей, например от сформированных за прошедшее время эффективных доз внешнего и внутреннего облучения, которые в силу одинакового проживания и социального статуса исследуемых, были примерно одинаковыми, следует выделить единственный действующий в данном случае фактор – радиационное воздействие на ЩЖ за счет трансплацентарного поступления I-131. Известно, что ЩЖ в организме выполняет интегрирующую функцию, регулируя многие системы в организме [7]. При этом большое значение будет иметь уровень вырабатываемых ей гормонов. Хорошо документировано, что более двух десятков генов в ЩЖ способны обратимо регулировать свою активность при воздействии радиоактивного йода (I-131) [4]. Ряд генов (Pax8, Sic5a5, Tg, Tro), играющие важную роль в функционировании ЩЖ, синтезе ее гормонов и влиянии на метаболизм периферических клеток, имеют низкую экспрессивную активность при небольших дозах, формирующихся от I-131 и изменяют свою активность с повышением лучевого воздействия. Имеются другие примеры. Так упомянутый ген Sic5a5 в условиях различной во величине активности воздействующего I-131 демонстрирует двухфазность: при малых и средних активностях радиоiodа он ингибируется в большей степени, чем в промежуточных, а при больших активностях наоборот активируется [4]. Упомянутые воздействия способны модифицировать ответ железы в плане выработки ею гормонов Т3 и Т4, а их недостаток или избыток может специфическим образом

влиять на многие системы организма, что будет выражаться в появлении той или иной патологии.

Отсроченные эффекты можно объяснить нестабильностью генома клеток, возникающей после воздействия радиации [8]. Ранее нами было предположено, что описанные эффекты воздействия I-131 могут быть свойственны только организму беременных женщин, в силу особенностей из физиологического состояния [3], однако приведенные в настоящей статье данные свидетельствуют о другом – общем механизме изменения заболеваемости пострадавших от облучения ЩЖ за счет радиоактивного йода.

Облучение ЩЖ радиоактивным йодом во время внутриутробного развития формирует у плодов беременных женщин гораздо меньшие поглощенные дозы, чем у их матерей. Облучение *in utero* в последующем влияет на заболеваемость: как за счёт поступления радиоактивного йода в организм плода (о чём свидетельствуют дозозависимые эффекты), так и за счёт изменений в организме матери в период беременности. Это сопровождается ростом патологии со стороны нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем организма, по сравнению с состоянием здоровья пострадавших, которые *in utero* не подвергались облучению. Кумулятивная заболеваемость облученных индивидуумов носит линейный характер и пропорционально увеличивается со временем. Большинство видов патологии присуще лицам женского пола, что может являться последствием эндокринных особенностей женского организма.

Литература

1. Stojarov, A. Delayed Consequences of The Radioactive Iodine Intake by Pregnant Women from The Side of Respiratory System / A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev // *Am. J. of Biomedical Sci. & Research.* – 2021. – Vol. 15(2). – P. 208–14.
2. Stojarov, A. Non-Cancer Morbidity of Women Irradiated During Pregnancy Due to the Incorporation of I-131 as a Result of the Chernobyl Accident / A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev, D. A. Odinzova-Stojarova // *Int. J. of Clinical Studies & Medical Case Reports.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1–3.
3. Stojarov, A. Cardiovascular Pathology in Women Who Received Radioactive Iodine Exposure During Pregnancy as a Result of the Chernobyl Accident / A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev, D. A. Adinzova-Stazharava // *Biomed J. Sci&Tech.Res.* – 2021. – Vol. 27(2). – P. 29320–328.
4. Rudqvist, N. Radiobiological effects of the thyroid gland / University of Gothenburg, Gothenburg. – 2015. – 69 p.
5. Gila, N. In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence / Gila Neta, Maureen Hatch, Cari M Kitahara [et al.] // *Radiat Res.* – 2014. – Vol. 181(3). – P. 293–301.
6. Hatch, M. Thyroid cancer and begin nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl / M. Hatch, A. V. Brenner, E. K. Cahoon [et al.] // *J. Clin Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 104(1). – P.41–48.
7. Navid, A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature / A. Navid, A. Faisal, S. Masehullah [et al.] // *Endokrynol Pol.* – 2020. – Vol. 71(5). – P. 466–78.
8. Vorobtsova, I. Transgenerative transmission of radiation-induced instability of the genome // *Rad. Biology. Radioecology.* – 2006. – Vol. 46(4). – P. 441–46.

References

1. *Stojarov, A.* Delayed Consequences of The Radioactive Iodine Intake by Pregnant Women from The Side of Respiratory System / A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev // *Am. J. of Biomedical Sci. & Research.* -2021. - Vol. 15(2). - P. 208-14.
2. *Stojarov, A.* Non-Cancer Morbidity of Women Irradiated During Pregnancy Due to the Incorporation of I-131 as a Result of the Chernobyl Accident / A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev, D. A. Odinzova-Stojarova // *Int. J. of Clinical Studies & Medical Case Reports.* - 2021. - Vol. 10. - P. 1-3.
3. *Stojarov, A.* Cardiovascular Pathology in Women Who Received Radioactive Iodine Exposure During Pregnancy as a Result of the Chernobyl Accident / A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev, D. A. Adzinzova-Stazharava // *Biomed J. Sci & Tech.Res.* - 2021. - Vol. 27(2). - P. 29320-328.
4. *Rudqvist, N.* Radiobiological effects of the thyroid gland / University of Gothenburg, Gothenburg. - 2015. - 69 p.
5. *Gila, N.* In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence / Gila Neta, Maureen Hatch, Cari M. Kitahara [et al.] // *Radiat Res.* - 2014. - Vol. 181(3). - P. 293-301.
6. *Hatch, M.* Thyroid cancer and benign nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl / M. Hatch, A. V. Brenner, E. K. Cahoon [et al.] // *J. Clin Endocrinol. Metab.* - 2019. - Vol. 104(1). - P. 41-48.
7. *Navid, A.* Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature / A. Navid, A. Faisal, S. Masehullah [et al.] // *Endokrynol Pol.* - 2020. - Vol. 71(5). - P. 466-78.
8. *Vorobtsova, I.* Transgenerative transmission of radiation-induced instability of the genome // *Rad. Biology. Radioecology.* - 2006. - Vol. 46(4). - P. 441-46.

Поступила 06.02.2023 г.