



DYSLIPIDEMIA OF RADIATION GENESIS AND THEIR CORRECTION: A VIEW THROUGH 30 YEARS AFTER THE CHERNOBYL DISASTER

Chirkin Alexandr

P.M. Masherov Vitebsk State University, Vitebsk, Belarus

E-mail: chir@tut.by

The article presents the research materials about the role of radiation genesis dyslipidemia in the development of atherosclerosis. Here are the experimental data that indicate the possibility of pro-atherogenic actions of the radiation factor. Radiation exposure that does not cause radiation sickness in humans triggers three consecutive metabolic changes phases each lasting about 10 years: 1) transient hypercholesterolemia; 2) the period of adaptive changes; 3) some people have the accelerated development of the metabolic syndrome and the formation of pathological processes on the basis of insulin resistance. The concept of radiation-induced atherosclerosis allows us to understand the structure of morbidity of people exposed to radiation. The concept of radiation genesis dyslipidemia proves the need for analysis of lipid transport for the purpose of diagnosis, prevention and treatment of emerging diseases.

Keywords: ionizing radiation, dyslipidemia, insulin resistance, metabolic syndrome, lipid-lowering drugs

ДИСЛИПИДЕМИИ РАДИАЦИОННОГО ГЕНЕЗА И ИХ КОРРЕКЦИЯ: ВЗГЛЯД ЧЕРЕЗ 30 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

Чиркин Александр

Введение

Известно, что у лиц, перенесших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, было отмечено увеличение частоты атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы через 15–20 лет после атомной бомбардировки (Kodama et al., 1986; Kurihara et al., 1987). Анализ смертности жителей Хиросимы и Нагасаки за 50 лет после атомной бомбардировки позволил определить дозу облучения (выше 0,5 Гр), при которой зафиксировано увеличение смертности от ишемических заболеваний сердца и мозга, сопоставимые со смертностью от опухолевых заболеваний. Однако после 1990 года среди лиц, выживших после атомной бомбардировки, проявился эффект снижения заболеваемости ишемической болезнью сердца на фоне нормальных значений уровня холестерина в крови (Shimizu et al., 2010). После Чернобыльской катастрофы не было одномоментной массовой гибели людей, но действовали три группы факторов, способные привести к ускоренному развитию атеросклероза у населения: действие малых доз ионизирующей радиации, резкое загрязнение окружающей среды (экологический кризис) и хронический стресс (радиофобия) (Чиркин и др., 1990). В изучении проблемы атеросклероза, развитие которого было индуцировано или сопряжено с внешним и внутренним облучением, можно выделить три десятилетних периода: изучение ранних реакций на облучение,



BIODIVERSITY AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT. PART I.

оценка развития адаптационных процессов и клинические последствия радиационного воздействия. Начало этого тридцатилетнего исследования совпало с уникальным наблюдением о действии повышенного в 2–10 раз естественного радиационного фона в квартирах, в которых люди проживали 22 года, не подозревая о наличии облучения. В группе лиц, подвергавшихся радиационному воздействию, общая смертность была на 22% ниже, чем в контроле. Сердечно-сосудистые заболевания в контрольной группе регистрировались чаще, чем в основной группе (58% и 34%, соответственно), но ишемическая болезнь сердца как причина смерти регистрировалась реже (27% в основной группе и 50% – в контрольной). Клинико-лабораторные исследования позволили открыть особую форму дислипидопроотеинемии, включающую сочетание гиперхолестеролемии и гипер-альфа-липидопроотеинемии на фоне снижения функции щитовидной железы и хронического стресса (Чиркин, 2000).

Материалы и методы исследования

Целью работы был анализ данных, способных подтвердить или опровергнуть концепцию радиационно-индуцированного атеросклероза (Chirkin, 1994). Под наблюдением было 1200 участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (ликвидаторы), 1700 участников боевых действий в Афганистане и 3440 жителей г. Витебска. Для биохимического анализа использовали наборы реагентов фирмы «Кормей ДиАна» (Польша) и фирмы DRG Instruments GmbH (США, Германия). Для выявления развития метаболического синдрома использовали оригинальный пятиэтапный алгоритм отбора лиц: ИМТ > 25 кг/м² → ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л → глюкоза > 5,5 ммоль/л → триглицериды > 1,8 ммоль/л → артериальная гипертензия. Весь цифровой материал обрабатывался методами параметрической статистики.

Результаты и их обсуждение

Приведены результаты тридцатилетних исследований.

Первое десятилетие после катастрофы

Экспериментальные исследования показали, что атерогенные типы дислипидемий возникали у крыс после однократного облучения в дозах 0,25–5,0 Гр, а также после внутреннего облучения цезием-137 и хронического внешнего облучения. Предварительное гамма-облучение животных снимало устойчивость системы транспорта липидов у крыс к пищевой нагрузке холестерином. Специфическая реакция системы транспорта липидов крыс на однократное гамма-облучение включала четыре фазы: стресс-реакция (до 3 суток), фаза адаптационных сдвигов (10 суток), фаза транзитной радиационно-индуцированной дислипидопроотеинемии (17–30 суток), фаза возрастных и радиационно-индуцированных изменений (1–7 месяцев). Хроническое внешнее гамма-облучение в течение 27 суток (суммарная доза 0,25 Гр) привело к уменьшению количества холестерина ЛПВП и росту уровня холестерина ЛПНП. Атерогенная диета на фоне хронического облучения вызвала более выраженную алиментарную гиперхолестеролемию. В результате действия радиационно-экологических факторов у людей формировались атерогенные типы дислипидемий. Например, у переселенцев регистрировались гипо-альфа-холестеролемию при неизменной функции щитовидной железы и IV тип гиперлипидопроотеинемии у переселенцев с измененной функцией щитовидной железы и ликвидаторов. У больных инфарктом миокарда, проживающих в г. Гомель, были выявлены более атерогенные изменения показателей системы транспорта липидов по сравнению с больными из г. Витебска. У 46% обследованных ликвидаторов выявлен IV тип гиперлипидопроотеинемии. Последующие исследования показали, что адаптация системы транспорта липидов к действию радиационного фактора



BIODIVERSITY AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT. PART I.

достигалась за счет активации системы обратного транспорта холестерина и активации лецитинхолестерол-ацилтрансферазы.

Второе десятилетие после катастрофы

У 42% ликвидаторов были выявлены изменения структурно-функционального состояния щитовидной железы. Постепенное развитие адаптационных процессов привело к тому, что уже через 13 лет после аварии у 61% обследованных ликвидаторов не было найдено изменений в системе транспорта липидов, а IV тип гиперлиппротеинемии отмечался в 2,7 раза реже. Установлено, что 1998 год явился промежуточным между максимумами выявления изолированной гиперхолестеролемии (1997 год) и изолированной гипертриглицеридемии (1999–2003 годы). В это время у 15% ликвидаторов была зарегистрирована гипо-альфа-холестеролемия. Этот тип дислипидемии выявлялся среди населения загрязненных радионуклидами территорий и был отнесен к факторам риска радиационно-индуцированного атеросклероза. С этим фактором риска можно было связать ежегодный прирост распространенности ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Было найдено сходство в характере изменений показателей транспорта липидов у ликвидаторов в возрасте 35–40 лет и у больных ишемической болезнью сердца из «чистых» регионов в возрасте 40–50 лет. В результате было сформулировано положение об ускоренном возникновении атерогенных дислипидемий при действии ионизирующего излучения. Для коррекции дислипидемий, возникающих после облучения в эксперименте был использован ряд препаратов природного и синтетического происхождения: танафлон (50 мг/кг), флакозид (100 мг/кг), метадоксил (30 мг/кг), пробукол (100 мг/кг), полиненасыщенный фосфатидилхолин (300 мг/кг), антиоксидантный комплекс (витамины С, А, Е). Испытанные препараты оказались наиболее эффективными при наличии следующих типов дислипидемий у экспериментальных животных: IV тип гиперлиппротеинемии > IIa тип гиперлиппротеинемии > гипо-альфа-холестеролемия. Препараты кориолин, полученный из штамма базидиального гриба *Coriolus hirsutus* (Wulf ex. Fr.), и липоглютин, полученный из дрожжей *Rhodotorula glutinis* (Fresen.), препятствовали развитию дислипидемий после внешнего гамма-облучения за счет комплекса гиполлипдемических и антиоксидантных эффектов. Гепатопротекторы урсодезоксихолевая и тауроурсодезоксихолевая кислоты оказывали положительное действие за счет антиапоптозного действия. Для коррекции атерогенных дислипидемий и признаков поражения печени у ликвидаторов были применены в течении 180 дней препараты полиненасыщенного фосфатидилхолина (эссенциале форте) и гамма-линоленовой кислоты (масло из семян огуречника лекарственного *Borago officinalis* L., препарат – неогландин). Прием эссенциале форте обеспечил нормализацию содержания фосфолипидов ЛПВП и достоверное снижение активности аланин-аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы. Применение неогландина у ликвидаторов вызвало уменьшение количества триглицеридов, а также активности гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Через два месяца после завершения приема препарата неогландин у ликвидаторов было выявлено повышение содержания фосфолипидов в составе ЛПВП.

Третье десятилетие после катастрофы

Используя пятиэтапный алгоритм выявления метаболического синдрома, удалось показать, что в группу риска может входить до 15% ликвидаторов. По скорости развития метаболического синдрома три равноценных по возрасту группы мужчин распределились в следующей последовательности: ликвидаторы аварии на Чернобыльской атомной станции (1986 год) > постоянные жители г. Витебска > участники боевых действий в Афганистане (1986 год). У ликвидаторов формировался симптомокомплекс метаболического синдрома быстрее в среднем на 10 лет. Он включал повышенное содержание глюкозы, инсулина, лептина,



BIODIVERSITY AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT. PART I.

мочевой кислоты на фоне гипо-альфа-холестеролемии. У участников боевых действий без радиационного воздействия аналогичный симптомокомплекс метаболического синдрома формировался на фоне нормального или повышенного содержания холестерина ЛПВП. Установлено, что начало развития метаболического синдрома без радиационного воздействия сопряжено с гиперхолестеролемией, а при наличии радиационного воздействия в прошлом – с гипо-альфа-холестеролемией и повреждением плазматических мембран клеток. Пять признаков метаболического синдрома определялись у 183 жителей г. Витебска, у 143 участников войны в Афганистане и у 156 ликвидаторов в пересчете на 10 тысяч обследованных лиц. При повышении индекса массы тела более 25 кг/м² увеличивалось выявление метаболического синдрома у жителей г. Витебска в 1,34 раза, участников войны в Афганистане – в 1,65 раза и у ликвидаторов – в 1,81 раза. Группы риска развития метаболического синдрома после трех первых этапов скрининга включали 735 жителей г. Витебска, 222 участника войны в Афганистане и 1110 ликвидаторов на 10 тысяч обследованных лиц (при индексе массы тела больше 25 кг/м² – 982, 365 и 2006 человек, соответственно). Для выявления метаболического синдрома целесообразно определение в сыворотке крови концентрации холестерина ЛПВП, глюкозы, триглицеридов, мочевой кислоты, билирубина, лептина и кортизола, а также активности гамма-глутамилтранспептидазы. Для профилактики развития метаболического синдрома был разработан препарат «Экстракт куколок дубового шелкопряда» (*Antheraea pernyi* G.-M.). Одномесечное введение препарата в процессе воспроизведения инсулинорезистентности в эксперименте уменьшало величину критерия Нота на 34,6%, массу тела – на 33,2%, концентрацию глюкозы – на 12%, инсулина – на 26%, ТБК-реагирующих субстанций в 2 раза, а также увеличивало уровень восстановленного глутатиона на 20,8%, нормализовало показатели транспорта липидов в плазме крови. В ткани печени препарат предотвращал активацию гликогенолиза и глюконеогенеза, подавление гликолиза, способствовал нормализации активности ферментов пентозофосфатного пути обмена углеводов и препятствовал избыточному липогенезу (Балаева-Тихомирова, 2013).

Выводы

Приведенные материалы исследований на протяжении тридцати лет показали, что после радиационного воздействия на человека, не вызвавшим лучевую болезнь, следует определенная последовательность фаз состояния метаболизма: транзиторная гиперхолестеролемия (с максимумом в 1997 г.), период адаптационных изменений (конец 90-х годов), у части людей – ускоренное развитие метаболического синдрома и формирование патологических процессов на базе инсулинорезистентности (2006 г. по настоящее время). Таким образом, результаты многолетних наблюдений позволяют понять структуру заболеваемости лиц, подвергавшихся радиационному воздействию, а представления о дислипидопроteinемиях радиационного генеза определяют необходимость анализа транспорта липидов с целью диагностики, профилактики и лечения возникающих заболеваний. Учитывая, что атеросклероз является результатом перманентного накопления холестерина в организме как конечного продукта метаболизма при перемещении организма по шкале жизни, можно полагать, что ускоренное развитие радиационно-индуцированного атеросклероза у части населения относится также к проблемам биологического плана, модифицирующим жизнеспособность популяции в условиях техногенных катастроф. Так у когорты обследованных жителей Витебской области в возрасте старше 35–40 лет обнаружено превышение верхней границы нормы по холестеролу (5 ммоль/л).



BIODIVERSITY AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT. PART I.

Литература

1. БАЛАЕВА-ТИХОМИРОВА, О.М. 2013. *Гормонально-метаболические взаимосвязи при развитии синдрома инсулинорезистентности*. Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова. 176 с.
2. ЧИРКИН, А.А. и др. 1999. *Атеросклероз и радиация*. Гомель : Сож. 128 с.
3. ЧИРКИН, А.А. 2000. Радиация и атеросклероз: итоги тринадцатилетних исследований. В *Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза*. Гродно : ГГМУ, ч. 2, с. 282–287.
4. ЧИРКИН, А.А. 2011. Дислипидемии радиационного генеза: 25-летний опыт изучения. В *Веснік ВДУ*, 2011, № 2 (62), с. 32–39.
5. CHIRKIN, A.A. 1994. Gamma-radiation-induced dyslipoproteinemia and accelerated development of atherosclerosis. In *Atherosclerosis*, vol. 109, no. 1, pp. 134–135.
6. KODAMA, K. et al. 1986. Incidence of stroke and coronary heart disease in the adult health study sample, 1958–78. In *Technical report RERF 22–84*. 22 p.
7. KURIHARA, M. et al. 1981. Mortality statistics among atomic bomb survivors in Hiroshima prefecture 1968–1972. In *J. Radiat. Res.*, vol. 2, no. 4, pp. 457–471.
8. SHIMIZU, Y. et al. 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. In *BMJ*. 340, b5349.

