

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 614.876:616.441-008.63
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-229-237>

Поступило в редакцию 16.08.2023
Received 16.08.2023

Т. А. Митюкова

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ
НА АКТИВНОСТЬ ТИРЕОИДТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ КРОВИ:
СВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА**

(Представлено академиком В. А. Кульчицким)

Аннотация. Тиреоидсвязывающие белки играют важную роль в регуляции тиреоидного статуса. Однако вопрос о влиянии радиационных воздействий на функциональное состояние тиреоидтранспортных систем крови остается недостаточно изученным. Цель работы – оценка показателей тиреоидного статуса и тиреоидтранспортной функции крови у лиц, подвергавшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В задачу работы входило также проанализировать результаты оральной пробы на фармакокинетику тироксина у пациентов с карциномой щитовидной железы, получавших радиоiodотерапию. Скрининговые исследования, проведенные через 5–6 лет после чернобыльской аварии, свидетельствуют о влиянии радиации на содержание свободного тироксина в крови и функциональную активность тиреоидтранспортных белков крови у детей и подростков, проживающих на территории Хойникского р-на Гомельской обл. Дозозависимый эффект от поглощенной дозы ^{131}I был выявлен также у детей и подростков, отселенных из 30-километровой зоны чернобыльской аварии. Результаты оральной пробы на фармакокинетику тироксина демонстрируют повышение содержания свободного Т4 на фоне стабильной общей фракции Т4 у пациентов с карциномой щитовидной железы, получивших высокие дозовые нагрузки от ^{131}I в результате радиоiodотерапии. Проведенные исследования подтверждают возможность влияния высоких дозовых нагрузок от ^{131}I на тиреоидтранспортные системы крови и на соотношение свободных и связанных фракций тиреоидных гормонов в крови.

Ключевые слова: радиация, дети и подростки, тиреоидный статус, тироксин, тироксинсвязывающий глобулин, транстирретин, альбумин

Для цитирования. Митюкова, Т. А. Анализ влияния радиационных воздействий на активность тиреоидтранспортных систем крови: связь с особенностями тиреоидного статуса / Т. А. Митюкова // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 229–237. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-229-237>

Tatyana A. Mityukova

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**ANALYSIS OF THE RADIATION EFFECT ON THE ACTIVITY OF THYROID BLOOD TRANSPORT
SYSTEMS: CONNECTION WITH THE FEATURES OF THYROID STATUS**

(Communicated by Academician Vladimir A. Kulchitsky)

Abstract. Thyroid-binding proteins play an important role in regulating thyroid status. However, the question of the radiation effect on the functional state of thyroid blood transport systems remains insufficiently studied. The aim of the work was to assess the indicators of thyroid status and thyroid blood transport in persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. The task of the work was also to analyze the results of an oral test for thyroxine pharmacokinetics in patients with thyroid carcinoma who received radioiodine therapy. Screening studies conducted 5–6 years after the Chernobyl accident indicate the radiation effect on the free thyroxine content in the blood and the functional activity of thyroid protein transport in children and adolescents living in the territories of the Khoyniki district of the Gomel region. The dose-dependent

effect of an absorbed dose of ^{131}I was also detected in children and adolescents displaced from the 30 km zone of the Chernobyl accident. The results of an oral test for thyroxine pharmacokinetics demonstrate an increase in the free T4 content against the background of a stable total T4 fraction in patients with thyroid carcinoma who received high dose loads as a result of radioiodine therapy. The conducted studies confirm the possibility of the influence of a high dose of ^{131}I on thyroid blood transport systems and on the ratio of free and bound fractions of thyroid hormones in the blood.

Keywords: radiation, children and adolescents, thyroid status, thyroxine, thyroxine-binding globulin, transthyretin, albumin

For citation. Mityukova T. A. Analysis of the radiation effect on the activity of thyroid blood transport systems: connection with the features of thyroid status. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 229–237 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-229-237>

Введение. Транспорт тиреоидных гормонов играет важную роль в осуществлении их физиологических эффектов. Более 99 % общей массы тиреоидных гормонов присутствует в крови в виде комплексов с транспортными белками. Важнейшим транспортным белком для тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) является тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), который служит специфическим переносчиком основной массы (примерно 75 %) этих гормонов. Остальная часть йодотиронинов связывается с такими белками плазмы, как транстиретин (ТТР)/преальбумин и альбумин [1; 2]. Альбумин присутствует в крови в превалирующей концентрации по сравнению с другими транспортными белками, но его связывающая способность существенно ниже, чем ТСГ и ТТР. Сродство ТСГ к Т4 в 50 и 7000 раз выше, чем у ТТР и альбумина соответственно. Гормоны связываются нековалентной связью и находятся в состоянии подвижного равновесия со свободной фракцией, которая составляет 0,03 % общего Т4 и 0,3 % общего Т3 [1; 2].

В норме только одна треть молекул ТСГ выполняет транспортную функцию. Таким образом, сохраняется резерв для высокоспецифичного переноса йодотиронинов, даже в условиях гипертиреоза, что стабилизирует соотношение свободных и связанных фракций гормонов. Установлено, что связанная форма гормонов является неактивной и служит вариантом депонирования, тогда как свободная форма является физиологически активной. Перенос гормонов на низкоаффинных носителях формирует пул гормонов, легко переходящих в свободную форму, способных поступать в клетки организма и взаимодействовать с мембранными и ядерными сигнальными системами [1; 2]. В настоящее время вопрос о влиянии радиационных воздействий на функциональное состояние тиреоидтранспортных систем остается малоизученным, поскольку выходит за рамки общепринятых клинико-лабораторных исследований, необходимых для постановки диагноза и контроля за лечением. Тем не менее, накоплены данные многолетних скрининговых исследований тиреоидного статуса у детей и подростков, подвергавшихся воздействию радиации в постчернобыльский период, а также результаты обследования пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ), получавших радиоiodтерапию (РИТ) в составе комплексного лечения основного заболевания. Анализ этих результатов может прояснить некоторые аспекты влияния радиационных воздействий на тиреоидтранспортные системы крови и, соответственно, на соотношение свободных и связанных фракций гормонов в крови.

Цель работы – оценка показателей тиреоидного статуса и тиреоидтранспортной функции крови у лиц, подвергавшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В задачу работы входило также проанализировать результаты оральной пробы на фармакокинетику тироксина у пациентов с карциномой щитовидной железы, получавших радиоiodтерапию.

Материалы и методы исследования. *1 этап работы.* В 1990–1991 гг. было проведено обследование 567 детей и подростков, постоянно проживавших на территории Хойникского р-на Гомельской обл., а также 39 детей и подростков, эвакуированных 6 мая 1986 г. из 30-киллометровой зоны ЧАЭС в менее загрязненный Жлобинский р-н Гомельской обл. Контролем служили дети и подростки, проживавшие в незагрязненном радионуклидами Браславском р-не Витебской обл. (420 чел.). Сведения о радиационном загрязнении местности в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) и дозовых нагрузках на щитовидную железу (ЩЖ) были почерпнуты из литературных источников [3; 4] и представлены в табл. 1. Уровень гормонов и специфических белков тиреоидного статуса оценивали с помощью РИА-наборов: Т4, Т3 и ТСГ (ИБОХ НАН Беларуси), свободных фракций – св. Т3 и св. Т4 (Amersham, Великобритания), тиреотропного гормона (ТТГ) (Boehringer, Германия). Определение йода в моче проводили

по методу I. Dunn и соавт. [5]. Тиреоидсвязывающую способность белков крови (ТСГ, преальбумина и альбумина) изучали методом электрофореза в полиакриламидном геле [6]. Использовали стандарты ТСГ, преальбумина и альбумина Sigma (США), а также радиоактивно-меченого Т4 (125I-Т4) ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими методами с использованием пакета Statistica 6, достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 1. Показатели радиационного загрязнения и численность обследованных детей и подростков в период 1990–1991 гг.

Table 1. Indicators of radiation pollution and the number of examined children and adolescents in the period 1990–1991

Зона проживания/отселения Residence/removal area	Период обследования/ отселения, г Survey/removal period, g	К-во обследованных Number of people examined	Плотность загрязнения территории Density of territory pollution 10.05.1986		Поглощенные дозы ¹³¹ I на ЩЖ у детей разного возраста Absorbed doses of ¹³¹ I on the thyroid gland in children of different ages	
			¹³⁷ Cs, МБк/м ²	¹³¹ I, МБк/м ²	Возраст, лет Age, years	Доза, сГр Dose, sGr
1) Хойникский р-н, Гомельская обл.	1990–1991	567	0,36	1,9–19,0	4–6 7–10 11–14 15–17	263 178 122 90
2) Браславский р-н, Витебская обл.	1990–1991	420	<0,04	<0,02	4–17	
3) 30-километровая зона ЧАЭС	Эвакуация 6 мая 1986 г. в Жлобинский р-н	39		>37,0	2–10	30–1100
4) Жлобинский р-н, Гомельская обл.	1991	39	0,06	0,4–5,6	7–15	30–1100

II этап работы. У 20 пациентов с карциномой ЩЖ была проведена оральная проба на фармакокинетику тироксина (прием супрессивной дозы L-тироксина, «Эутирокс», фирма «Никомед») с начальным (до приема препарата) и последующим (через 1 и 3 ч) определением общих и свободных фракций Т4 и Т3 в сыворотке крови. Группа состояла из 11 девушек и 9 юношей, средний возраст $21,85 \pm 0,36$ года (от 20 до 26 лет). После тотального хирургического удаления ЩЖ пациентам проводили обязательную абляцию остатков ткани ЩЖ с использованием ¹³¹I (суммарная активность вводимого препарата – 50 МБк/кг массы тела). В дальнейшем при необходимости проводили радиойодтерапию метастазов (100 МБк/кг массы тела). Из общего числа пациентов у 12 человек был зарегистрирован требуемый по протоколу лечения уровень супрессии ТТГ (ТТГ < 0,3 мМЕ/л), средняя доза L-тироксина составляла $2,81 \pm 0,44$ мкг/кг.

Результаты и их обсуждение. На I этапе работы было проведено скрининговое обследование 567 детей и подростков, постоянно проживавших на территории Хойникского р-на [7–9]. У обследованных в течение 1990–1991 гг. детей и подростков из Хойникского р-на Гомельской обл. и контрольного (Витебская обл., Браславский р-н) йодная обеспеченность была сопоставимой и находилась преимущественно в рамках легкой степени йодного дефицита. Среднее содержание йода в моче у детей и подростков составляло в Хойникском р-не – $81,07 \pm 4,79$ мкг/мл, а в Браславском – $83,20 \pm 7,05$ мкг/мл [8]. Исходя из этих данных, различия в йодной обеспеченности отсутствовали и не могли повлиять на особенности тиреоидного статуса обследованных лиц, проживающих в различных регионах Беларуси.

Средние значения ТТГ в Хойникском и Браславском р-нах были близки и находились в рамках эутироидных значений (табл. 2). Среднее содержание общей фракции Т4 у обследованных из Хойникского р-на не отличалось от контроля ($155,26 \pm 1,63$ и $156,67 \pm 2,14$ нмоль/л соответственно). Средний уровень свободного Т4 был достоверно выше у обследованных из Хойникского р-на ($17,91 \pm 0,46$ пмоль/л) по сравнению с контролем ($16,49 \pm 0,43$ пмоль/л). Наиболее высокое среднее значение св. Т4 отмечалось у детей 4–6 лет, которым на момент аварии было 0–2 года и, соответ-

ственно, 4–6 лет на момент обследования ($27,96 \pm 2,59$ по сравнению с $19,54 \pm 0,72$ пмоль/л в контроле, $p < 0,05$). Среднее содержание ТСГ в хойникской группе было достоверно выше, чем в контроле (табл. 2), причем максимальное его значение отмечалось в младшей возрастной группе 4–6 лет. Обращает на себя внимание, что повышение среднего уровня св. Т4 наблюдалось в группе хойникских детей и подростков на фоне неизменного общего пула гормона и повышенного уровня ТСГ, циркулирующего в крови. Полученные данные были труднообъяснимыми, поэтому предприняты исследования связывающей активности тиреоидтранспортных белков крови.

Т а б л и ц а 2. Средние уровни гормонов тиреоидного статуса у детей и подростков, обследованных в 1990–1991 гг.

T a b l e 2. Average thyroid hormone levels in children and adolescents examined in 1990–1991

Показатель Index	Браславский р-н, Витебская обл., $n = 420$ Braslav district, Vitebsk region, $n = 420$	Хойникский р-н, Гомельская обл., $n = 567$ Khoyniki district, Gomel region, $n = 567$
ТТГ, мЕд/л	$1,55 \pm 0,04$	$1,51 \pm 0,30$
Т4, нмоль/л	$156,67 \pm 2,14$	$155,26 \pm 1,63$
Т3, нмоль/л	$2,10 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,02^*$
Св. Т4, пмоль/л	$16,49 \pm 0,43$	$17,91 \pm 0,46^*$
Св. Т3, пмоль/л	$7,10 \pm 0,21$	$7,44 \pm 0,12$
ТСГ, нг/мл	$20,98 \pm 0,64$	$24,24 \pm 0,40^*$

П р и м е ч а н и е: * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$).

N o t e: * – significant differences from the control ($p < 0.05$).

Распределение меченого Т4 между транспортными белками крови у лиц из группы контроля соответствовало литературным данным [1; 2]. Средний уровень связывания Т4 с ТСГ в группе хойникских детей проявлял тенденцию к снижению по отношению к контролю. Достоверное снижение доли гормона, связанного с ТСГ, отмечалось в группе хойникских детей с дозовыми

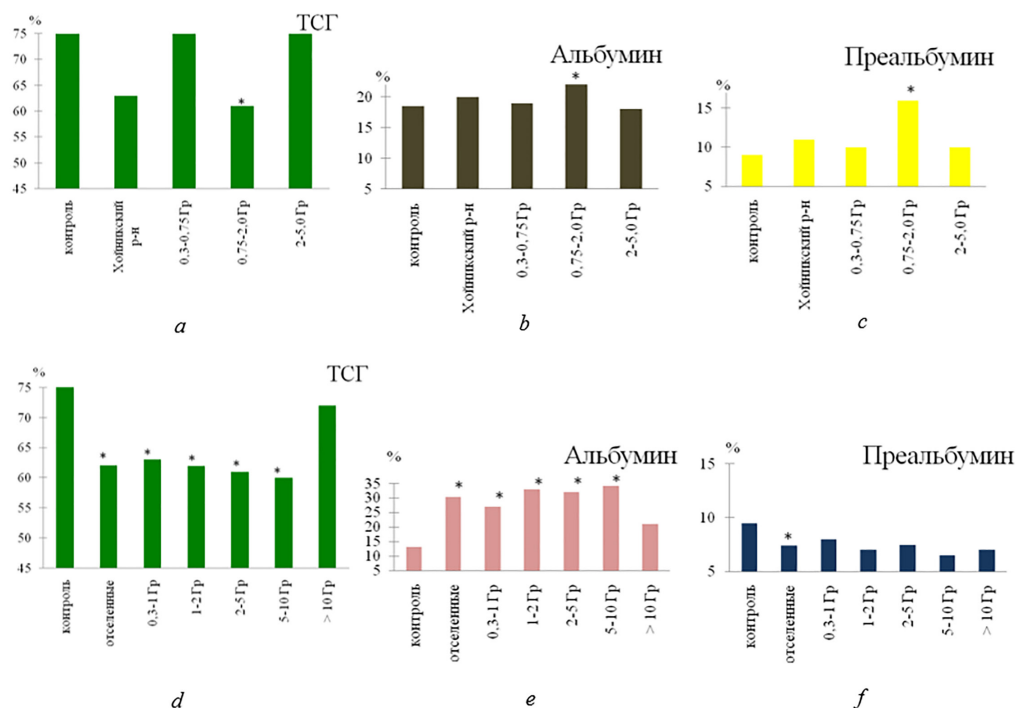


Рис. 1. Распределение меченого тироксина между транспортными белками плазмы крови у детей и подростков Хойникского р-на и в группе контроля (a, b, c); у детей и подростков, эвакуированных из 30-километровой зоны, и у лиц из группы контроля (d, e, f): * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

Fig. 1. Distribution of labeled thyroxine between plasma transport proteins in children and adolescents of the Khoyniki district and in the control group (a, b, c); in children and adolescents evacuated from the 30-km zone and in persons from the control group (d, e, f): * – significant differences from the control group ($p < 0.05$)

нагрузками в интервале 0,75–2,00 Гр ($p < 0,05$) (рис. 1, *a*). В этом интервале дозовых нагрузок было обнаружено значимое перераспределение тироксина на альбумин и преальбумин (рис. 1, *b, c*). Таким образом, повышение уровня свободной фракции Т4 у детей, подвергшихся воздействию радиации (хойникская группа, табл. 2), на фоне повышенных концентраций ТСГ в сыворотке крови можно было предположительно объяснить ослаблением связывания с ТСГ и перераспределением гормона на менее аффинные носители.

Для дальнейшего изучения тиреоидтранспортных белков крови были определены две группы: 1) дети и подростки, эвакуированные из 30-километровой зоны ЧАЭС (6 мая 1986 г.) с прямыми измерениями поглощенных доз на ЩЖ (ПДЩЖ) – 39 чел. и 2) практически здоровые дети и подростки, постоянно проживающие на незагрязненных территориях Браславского р-на Витебской обл. аналогичного возраста – 40 чел. (рис. 1, *d, e, f*).

Изучение распределения меченого Т4 между транспортными белками крови выявило достоверные различия между показателями у детей из контрольного района и у эвакуированных из 30-километровой зоны детей: для ТСГ $77,8 \pm 1,3$ и $62,1 \pm 1,3$ %; для альбумина – $13,2 \pm 0,9$ и $30,2 \pm 1,2$ %; для преальбумина – $9,5 \pm 0,7$ и $7,4 \pm 0,6$ % соответственно (рис. 1, *e, f*). У эвакуированных детей средняя доля гормона, связанная с ТСГ, была примерно на 20 % ниже, чем в контроле, а с альбумином – более чем в 2 раза выше. Анализ дозовой зависимости связывающей активности тиреоидтранспортных белков сыворотки крови показал, что отчетливое перераспределение гормона с ТСГ на альбумин наблюдалось во всех интервалах доз менее 10 Гр (рис. 1, *d, e, f*). При дозах выше 10 Гр отмечалось увеличение доли связанного с ТСГ гормона по сравнению с общей группой детей с ПДЩЖ менее 10 Гр. Повышение доли меченого гормона (до уровня контроля), транспортируемого ТСГ при ПДЩЖ более 10 Гр, может быть следствием развивающегося гипотиреоза, который был зарегистрирован у детей и подростков при поглощенных дозах более 10 Гр на ЩЖ [7; 9]. На фоне гипотиреоза закономерно увеличивается доля свободных связывающих мест в молекуле ТСГ и тем самым маскируется сниженная функциональная активность этого высокоаффинного носителя. Сопоставление данных, полученных при обследовании детей, проживающих в Хойникском р-не, и лиц, эвакуированных из 30-километровой зоны ЧАЭС, указывает на общие тенденции в изменении связывающей активности ТСГ.

В литературе очень мало сведений о влиянии радиации на функциональную активность тиреоидтранспортных систем крови. Авторы работы [10] утверждают, что при некоторых экстремальных физиологических состояниях наблюдаются посттрансляционные модификации углеводного компонента молекулы ТСГ, что может изменять ее функциональную активность. Другое объяснение сниженной функциональной активности ТСГ может быть связано с воздействием протеолитических ферментов. Следует отметить, что дозозависимое повышение активности протеолиза и снижение ингибиторного потенциала крови было выявлено нами у детей и подростков, постоянно проживавших в Хойникском р-не и обследованных в период 1991–1992 гг. [11]. В ряде других публикаций также подтверждается возможность расщепления молекулы ТСГ сериновыми протеазами с последующей потерей ее функциональной активности. Показано, что протеолитическое расщепление ТСГ может происходить под влиянием лейкоцитарной эластазы при сепсисе, что увеличивает соотношение свободного/связанного Т4 [12]. Расщепление ТСГ эластазой *in vitro* также увеличивает соотношение свободный/связанный Т4. Эти результаты согласуются с гипотезой о том, что сериновые протеазы, присутствующие в очагах воспаления, расщепляют ТСГ, высвобождая его гормональные лиганды [12]. Авторы [13] подтверждают, что ТСГ расщепляется эластазой и претерпевает характерные конформационные изменения. Работа [13] демонстрирует, что молекула, подвергавшаяся протеолизу, обладает пониженным сродством к связыванию с Т4 и повышенной термостабильностью. Дальнейшая фрагментация молекулы приводит к потере сайта связывания гормонов, что согласуется с наблюдением *in vivo* в очагах воспаления. Поскольку поглощение Т4 клетками является высокоаффинным процессом с константой ассоциации 10^9 mol^{-1} , то небольшого 50 %-го снижения сродства ТСГ к Т4 может быть достаточно, чтобы вызвать высвобождение значительного количества свободного тироксина [13].

На II этапе работы была проведена оральная проба на фармакокинетику тироксина у пациентов с ВДРЩЖ, имеющих различные кумулятивные дозы радиойода, накопленные в результате

повторных курсов РИТ в связи с прогрессированием основного заболевания (табл. 3). Все испытуемые имели стабильный супрессированный уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови (ТТГ < 0,3 мМЕ/л) в результате регулярного приема назначенной им дозы левотироксина (около 2,7–2,8 мкг/кг массы тела). После утреннего приема натошак назначенной дозы препарата регистрировалась динамика содержания общего и свободного Т4 и Т3 в сыворотке крови пациентов (рис. 2).

Т а б л и ц а 3. Основные характеристики пациентов, имеющих стабильный уровень супрессии ТТГ (ТТГ < 0,3 мМЕ/л) в зависимости от кумулятивной активности ^{131}I

Table 3. Main characteristics of patients with stable TSH suppression (TSH < 0.3 mMU/L) depending on cumulative activity ^{131}I

Показатель Index	Группа пациентов Patient group	
	Без отдаленных метастазов, $n = 9$ No distant metastases, $n = 9$	Метастазы в легких, $n = 3$ Metastases in the lungs, $n = 3$
Активность поглощенного ^{131}I , ГБк	4,76 ± 0,74	9,72 ± 0,45*
Концентрация ТТГ в сыворотке крови, мМЕ/л	0,15 ± 0,12	0,13 ± 0,17
Доза тироксина, мкг/кг массы тела	2,84 ± 0,49	2,71 ± 0,26

Примечание: * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$).

Note: * – significant differences from the control ($p < 0.05$).

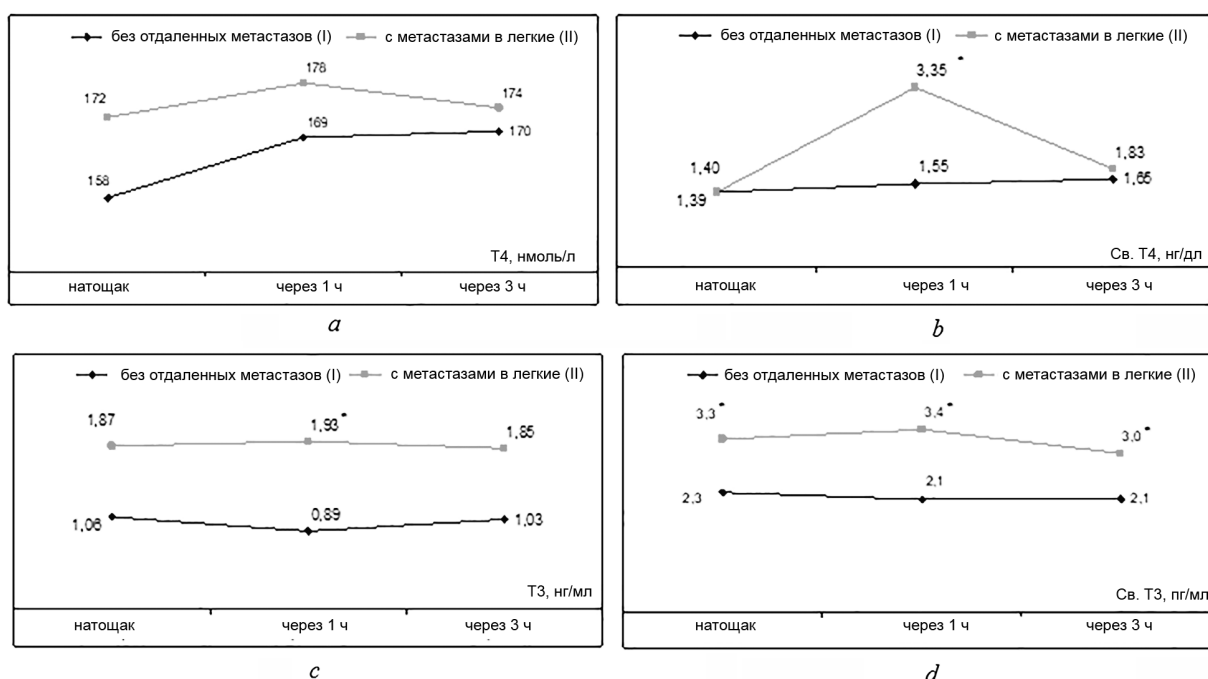


Рис. 2. Динамика средних уровней общего Т4 (а), Т3 (с) и свободного Т4 (b), Т3 (d) у пациентов с супрессией ТТГ в зависимости от накопленной ими активности ^{131}I : * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

Fig. 2. Dynamics of average levels of total T4 (a), T3 (c) and free T4 (b), T3 (d) in patients with TSH suppression depending on their accumulated activity ^{131}I : * – significant differences from the control group ($p < 0.05$)

Как видно из данных табл. 3, отличий между группами по средним уровням ТТГ и средним дозам тироксина не было, в то время как кумулятивная активность ^{131}I , была примерно в два раза выше у пациентов с отдаленными метастазами.

Исходные средние уровни Т4 в обеих группах не давали достоверных отличий, также как и его уровни после приема препарата (рис. 2, а). Исходный уровень св. Т4 в обеих группах был практически одинаковым. Через 1 ч после приема препарата отмечалось незначительное повы-

шение среднего значения св. Т4 в первой группе, примерно на 12 %, а во второй (с метастазами) – резкий скачок, более чем в 2 раза по сравнению с исходной концентрацией гормона (рис. 2, *b*). Отличия между группами через 1 ч были статистически значимы ($p < 0,05$). Через 3 ч различия сглаживались. Обращает на себя внимание тот факт, что резкий скачок св. Т4 у пациентов 2-й группы происходил на фоне стабильного уровня общего Т4. Это позволяет предположить снижение аффинности связывания ТСГ с Т4 при высоких дозовых нагрузках на организм у пациентов 2-й группы.

Средний уровень общего Т3 имел тенденцию к повышению во второй группе (с метастазами) на всех сроках изучения, но статистической значимости достигал только через 1 ч после приема препарата, что, по-видимому, свидетельствует о повышенной конверсии Т4 в Т3 на фоне высоких дозовых нагрузок (рис. 2, *c*). Уровень св. Т3 был достоверно выше во второй группе, чем в первой на всех сроках исследования, что предполагает не только повышенную конверсию Т4 в Т3, но также и возможные сдвиги в характеристиках тиреоидтранспортных систем крови у пациентов 2-й группы (рис. 2, *d*).

Как известно, свободная фракция гормонов щитовидной железы находится в равновесии с белками-носителями, и поэтому любой фактор, влияющий на количество/качество носителей, неизменно влияет на фармакокинетику и фармакодинамику гормонов щитовидной железы [14]. Учитывая ранее полученные данные (I этап работы) и сведения литературы [12; 13], можно предположить, что у пациентов с высокими кумулятивными дозами ^{131}I проявляется эффект перераспределения тироксина на менее аффинные носители и, соответственно, транзитное повышение доли свободной фракции гормона в крови. Последний феномен, по-видимому, следует учитывать при мониторинге пациентов с высокими дозовыми нагрузками от ^{131}I на ЩЖ.

Заключение. Таким образом, скрининговые исследования, проведенные в постчернобыльский период (1990–1991 гг.), выявили повышенные уровни св. Т4 и ТСГ на фоне неизмененного содержания ТТГ в сыворотке крови у детей и подростков, постоянно проживающих в Хойникском р-не Гомельской обл. по сравнению с их сверстниками, проживающими на незагрязненных территориях Браславского р-на Витебской обл. При дозовых нагрузках на ЩЖ в интервале 0,75–2,0 Гр было отмечено достоверное снижение связывающей активности ТСГ по отношению к Т4 и перераспределение гормона на менее аффинные носители. Обследование детей и подростков, эвакуированных из 30-километровой зоны чернобыльской аварии, продемонстрировало достоверное снижение тироксинсвязывающей активности ТСГ в интервале поглощенных ЩЖ доз: 0,3–10 Гр, и повышение доли связанного гормона с альбуминовой фракцией крови в этом же диапазоне доз. Совокупность приведенных результатов свидетельствует о долговременных последствиях влияния радиации и, в частности ^{131}I , поглощенного щитовидной железой, на содержание свободного тироксина в крови и функциональную активность тиреоидтранспортных белков крови.

Результаты оральной пробы на фармакокинетику тироксина у пациентов с ВДРЩЖ, имеющих супрессированный уровень ТТГ, продемонстрировали повышенное содержание св. Т4 на фоне стабильной концентрации общей фракции Т4 при средних поглощенных дозах ^{131}I в пределах $9,72 \pm 0,45$ ГБк по сравнению с более низкими дозовыми нагрузками на ЩЖ – $4,76 \pm 0,74$ ГБк.

Проведенные исследования подтверждают возможность влияния высоких дозовых нагрузок от ^{131}I на тиреоидтранспортные системы крови, что, в свою очередь, оказывает воздействие на соотношение свободных и связанных фракций тиреоидных гормонов в крови. Последний феномен наиболее наглядно проявляется при регулярном поступлении в организм супрафизиологических доз левотироксина, т. е. на фоне супрессивной терапии у пациентов с высоким риском метастазов и рецидивов при ВДРЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Список использованных источников

1. Pappa, T. Inherited defects of thyroxine-binding proteins / T. Pappa, A. M. Ferrara, S. Refetoff // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 29, N 5. – P. 735–747. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.09.002>

2. Feldt-Rasmussen, U. Thyroid Hormone Transport and Actions / U. Feldt-Rasmussen, Å. Rasmussen // *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence*. – 2007. – Vol. 11. – P. 80–103. <https://doi.org/10.1159/000098021>
3. Matveenko, I. I. Dynamics of the radiation and rehabilitation of the environment of the Republic of Belarus territory after the catastrophe in Chernobyl NPP / I. I. Matveenko, O. M. Zhukova, M. G. Germentchuk // *Nuclear and hazardous waste management Spectrum'94*. – Atlanta, GA, Illions, 1994. – P. 2419–2424.
4. Особенности и результаты определения доз внутреннего облучения щитовидной железы для населения загрязненных районов Республики Беларусь / Ю. И. Гаврилин [и др.] // *Вестн. РАМН*. – 1992. – № 2. – С. 35–43.
5. Methods for measuring iodine in urine / J. T. Dunn [et al.] // *Thyroid*. – 1993. – Vol. 3, N 2. – P. 119–123.
6. Differentiating various abnormalities of thyroxine binding to serum proteins by radioelectrophoresis of thyroxine and immunoassay of binding proteins / M. R. Pandian [et al.] // *Clin. Chem.* – 1990. – Vol. 36, N 3. – P. 457–461. <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.3.457>
7. Функциональное состояние гипофизарно-тироидной системы у детей и подростков / Л. Н. Астахова [и др.] // *Здравоохранение Беларуси*. – 1993. – № 2. – С. 4–7.
8. Urinary iodine excretion in Belarus children / T. A. Mityukova [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 133, N 2. – P. 216–217. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1330216>
9. Astakhova, L. N. Endemic goiter in Belarus following the accident at the Chernobyl nuclear power plant / L. N. Astakhova, T. A. Mityukova, W. F. Kobsev // *Nagasaki Symposium Radiation and Human Health* / ed.: S. Nagataki, S. Jamashita. – Elsevier Science, 1996. – P. 67–96.
10. Thyroxine-binding globulin as an indicator of body exposure to unfavorable environmental factors / A. G. Lapko [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2000. – Vol. 129. – P. 140–143. <https://doi.org/10.1007/bf02434792>
11. Активность трипсиноподобных протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови детей и подростков с карциномой щитовидной железы в послеоперационном периоде / Т. А. Митюкова [и др.] // *Экология человека в постчернобыльский период: материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 4–6 окт. 2000 г.* / Белорус. комитет «Дети Чернобыля». – Минск, 2001. – С. 234–237.
12. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera / B. Jirasakuldech [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, N 11. – P. 3996–3999. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6966>
13. Characterization of T4-binding globulin cleaved by human leukocyte elastase / O. E. Janssen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, N 3. – P. 1217–1222. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8332>
14. Effect of albumin polymorphism on thyroid hormones: a case report and literature review / R. Mahendhar [et al.] // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10, N 7. – Art. e2903. <https://doi.org/10.7759/cureus.2903>

References

1. Pappa T., Ferrara A. M., Refetoff S. Inherited defects of thyroxine-binding proteins. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, vol. 29, no. 5, pp. 735–747. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.09.002>
2. Feldt-Rasmussen U., Rasmussen Å. Thyroid Hormone Transport and Actions. *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence*, 2007, vol. 11, pp. 80–103. <https://doi.org/10.1159/000098021>
3. Matveenko I. I., Zyukova O. M., Germentchuk M. G. Dynamics of the radiation and rehabilitation of the environment of the Republic of Belarus territory after the catastrophe in Chernobyl NPP. *Nuclear and hazardous waste management Spectrum'94*. Atlanta, GA, Illions, 1994, pp. 2419–2424.
4. Gavrilin Yu. I., Gordeev K. I., Ivanov V. K., Ilin L. A., Kondrusev A. I., Margulis U. I., Stepanenko V. F., Khrushch V. T., Shinkarev S. M. Characteristics and results of the determination of the doses of internal irradiation of the thyroid gland in the population of contaminated districts of the Republic of Belarus. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 1992, no. 2, pp. 35–42 (in Russian).
5. Dunn J. T., Crutchfield H. E., Gutekunst R., Dunn A. D. Methods for measuring iodine in urine. *Thyroid*, 1993, vol. 3, no. 2, pp. 119–123.
6. Pandian M. R., Morgan C., Neison J. C., Fisher D. A. Differentiating various abnormalities of thyroxine binding to serum proteins by radioelectrophoresis of thyroxine and immunoassay of binding proteins. *Clinical Chemistry*, 1990, vol. 36, no. 3, pp. 457–461. <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.3.457>
7. Astakhova L. N., Polyanskaya O. N., Drozd V. M., Mityukova T. A., Markova S. V., Dubovtsov A. M. Functional state of the pituitary-thyroid system in children and adolescents. *Zdravoochranenie Belarusi* [Healthcare of Belarus], 1993, no. 2, pp. 4–7 (in Russian).
8. Mityukova T. A., Astakhova L. N., Asenychuk L. D., Orlov M. M., Van Middlesworth L. Urinary iodine excretion in Belarus children. *European Journal of Endocrinology*, 1995, vol. 133, no. 2, pp. 216–217. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1330216>
9. Astakhova L. N., Mityukova T. A., Kobsev W. F. Endemic goiter in Belarus following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Nagataki S., Jamashita S. (ed.). *Nagasaki Symposium Radiation and Human Health*. Elsevier Science, 1996, pp. 67–96.
10. Lapko A. G., Golovaty A. S., Ermolenko M. N., Milyutin A. A. Thyroxine-binding globulin as an indicator of body exposure to unfavorable environmental factors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2000, vol. 129, pp. 140–143. <https://doi.org/10.1007/bf02434792>
11. Mityukova T. A., Agurkova J. V., Drozd V. M., Platonova T. Y., Lavnichuk O. A. Activity of trypsin-like proteinases and their inhibitors in the blood serum of children and adolescents with thyroid carcinoma in the postoperative period. *Materialy VIII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Ekologiya cheloveka v postchernobyl'skij period", Belorusskij komitet "Deti Chernobylya"* [Materials of the VIII International Scientific and Practical Conference "Human

Ecology in the post-Chernobyl period”, Belarusian Committee “Children of Chernobyl”]. Minsk, 2001, pp. 234–237 (in Russian).

12. Jirasakuldech B., Schussler G. C., Yap M. G., Drew H., Josephson A., Michl J. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, vol. 85, no. 11, pp. 3996–3999. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6966>

13. Janssen O. E., Golcher H. M. B., Grasberger H., Saller B., Mann K., Refetoff S. Characterization of T4-binding globulin cleaved by human leukocyte elastase. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, vol. 87, no. 3, pp. 1217–1222. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8332>

14. Mahendhar R., Shahbaz A., Riaz M., Aninyei M., Reich D. M., Sachmechi I. Effect of albumin polymorphism on thyroid hormones: a case report and literature review. *Cureus*, 2018, vol. 10, no. 7, art. e2903. <https://doi.org/10.7759/cureus.2903>

Информация об авторе

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, гл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com. ORCID: 0009-0009-7503-6634.

Information about the author

Mityukova Tatyana A. – Ph. D. (Biology), Chief Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com. ORCID: 0009-0009-7503-6634.