

Consequences of parental preconceptional irradiation: Endocrine-metabolic pathology in offspring

Svetlana F. Sosnina, Pavel V. Okatenko, Mikhail E. Sokolnikov

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozyorsk, Russia

Epidemiological studies of late effects of preconceptional (prior to conception) radiation exposure are necessary in order to understand the risks of tumor and non-tumor pathology in next generations. Research of possible relation between parental preconceptional exposure and development of endocrine and metabolic disorders in the offspring is one of the topical issues of radiation hygiene. The objective of the study: comparative analysis of endocrine and metabolic pathology in children of the individuals exposed to long term preconceptional external gamma-radiation at the Mayak Production Association — at the first atomic industry facility on Russia. Materials and methods: A retrospective research was performed based on the Ozyorsk Children's Health Registry. Ozyorsk — the city where Mayak Production Association is the enterprise forming the city. Analysis of endocrine and metabolic disorders was performed for 13880 children of 1949–1973 years of birth who were born and resided in Ozyorsk; parents of 9321 children of this number had accumulated doses of prolonged external gamma-radiation exposure at the production facility prior to conception. A comparative analysis of the structure and incidence of "Endocrine, nutritional and metabolic diseases" and nosological forms of this class of pathology was performed. Characteristic features of parental preconceptional exposure were analyzed in relation to thyroid pathology in children. Relative risk of endocrine and metabolic disorders among the children of exposed and unexposed parents was calculated for the whole disease class and for certain nosologies. Results: A significant predominance of thyroid diseases, particularly, iodine deficiencies, was detected at an earlier age among the offspring of Mayak Production Association workers compared to the control group; these cases were mostly related to low dose parental preconceptional exposure. Thyroid cancer was further detected in 0.16% (15/9321) of the studied cohort of the offspring of exposed parents with average manifestation age of 42.6. Relative risk of thyroid diseases was significantly higher among the exposed parents' offspring compared to the controls: 2.0 among boys (95% confidence interval 1.38–2.9), 1.59 among girls (1.25–2.02) and in the group as a whole — 1.64 (1.34–2.01). Relative risk of thyroid diseases related to iodine deficiency among the offspring of Mayak Production Association personnel was almost twice higher than the in the control group: 1.92 (1.3–2.84) among boys, 1.68 (1.29–2.2) among girls, 1.7 (1.36–2.12) in the whole group. Discussion and conclusion: A statistically significant overweight of non-tumor thyroid pathology in the offspring of Mayak Production Association personnel cannot be explained through external reasons taking into account similar climate and geographic conditions, possible technogenic exposure and the same unified medical survey of the followed children. We cannot exclude increased sensibility of thyroid tissue to iodine deficiency and its predisposition to hypertrophy and hyperplasia among the offspring of individuals exposed to long term occupational contact with ionizing radiation sources; that should be taken into account in the course of medical monitoring of these patients. Further research of transgenerational effects in the offspring of personnel of radiation hazardous production facilities are needed for complete understanding of the role of parental occupational exposure in health risks for further generations.

Key words: Endocrine metabolic diseases, thyroid disorders, iodine deficiency, thyroid cancer, preconceptional radiation exposure, offspring, external gamma-exposure, gonadal dose, Mayak Production Association.

Последствия прекоцептивного облучения родителей: эндокринно-обменная патология у потомков

С.Ф. Соснина, П.В. Окатенко, М.Э. Сокольников

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России,
Озёрск, Россия

Эпидемиологические исследования отдаленных эффектов прекоцептивного (до зачатия) радиационного воздействия необходимы для понимания рисков опухолевой и неопухолевой патологии у последующих поколений. Изучение возможной связи прекоцептивного облучения родителей

Svetlana F. Sosnina

Southern Urals Biophysics Institute

Address for correspondence: Ozyorskoe shosse, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456783, Russia; E-mail: sosnina@subi.su

Соснина Светлана Фаридовна

Южно-Уральский институт биофизики

Адрес для переписки: 456783, Россия, Челябинская область, Озёрск, Озёрское шоссе, 19; E-mail: sosnina@subi.su

с формированием эндокринно-обменных нарушений у потомков является одним из актуальных аспектов радиационной гигиены. Цель работы: сравнительный анализ эндокринно-обменной патологии среди детей, чьи родители подверглись пролонгированному прекоцептивному внешнему гамма-облучению на производственном объединении «Маяк» — первом в стране предприятии атомной отрасли. Материалы и методы: ретроспективное исследование выполнено на основе Регистра здоровья детского населения г. Озерска, градообразующим предприятием которого является производственное объединение «Маяк». Анализ эндокринно-обменных расстройств проведен среди 13 880 детей 1949–1973 гг.р., родившихся и проживавших в г. Озерск, из которых у 9321 ребенка родители до зачатия подверглись пролонгированному внешнему гамма-облучению на производстве. Проведен сравнительный анализ структуры и частоты класса «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» и его нозологических форм. Проанализированы особенности прекоцептивного облучения родителей при детской тиреоидной патологии. Рассчитан относительный риск эндокринно-обменных нарушений среди детей экспонированных и неэкспонированных родителей в целом по классу и по нозологиям. Результаты исследования: среди потомков работников производственного объединения «Маяк» отмечено значимое преобладание болезней щитовидной железы и, в частности, йододефицитных состояний, которые диагностировались в более раннем возрасте, чем в контроле, и в большинстве случаев относились к прекоцептивному облучению родителей в области малых доз. Рак щитовидной железы зарегистрирован в последующем у 0,16% (15/9321) исследуемой когорты потомков облученных родителей со средним возрастом манифестации 42,6 года. Относительный риск болезней щитовидной железы был значимо выше среди потомков экспонированных родителей по сравнению с контролем: среди мальчиков — 2,0 (95% доверительный интервал 1,38–2,9), среди девочек — 1,59 (1,25–2,02), в целом по группе — 1,64 (1,34–2,01). Относительный риск болезней щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, среди потомков персонала производственного объединения «Маяк» почти вдвое превышал показатели в контроле: ОР 1,92 (ДИ 1,3–2,84) среди мальчиков, 1,68 (1,29–2,2) среди девочек, 1,7 (1,36–2,12) в целом по группе. Обсуждение и заключение: статистически значимое преобладание неопухолевой патологии щитовидной железы у потомков персонала производственного объединения «Маяк» нельзя объяснить внешними причинами, учитывая одинаковые климато-географические условия, возможное техногенное радиационное воздействие и единое медицинское обеспечение наблюдаемых детей. Повышенная восприимчивость тиреоидной ткани к дефициту йода и её предрасположенность к гипертрофии и гиперплазии среди потомков, чьи родители подверглись длительному профессиональному контакту с источниками ионизирующих излучений, не исключается, что важно учитывать при проведении медицинского мониторинга этих лиц. Дальнейшие исследования трансгенерационных эффектов у потомков персонала радиационно-опасных производств необходимы для полного понимания роли производственного облучения в риске для здоровья последующих поколений.

Ключевые слова: эндокринно-обменные расстройства, тиреоидная патология, йододефицит, рак щитовидной железы, облучение до зачатия, потомки, внешнее гамма-облучение, доза на гонады, производственное объединение «Маяк».

Introduction

The effects of parental preconceptional (prior to conception) exposure to the offspring health remain one of the disputable issues of radiation hygiene. While the effects of radiation exposure in the offspring of exposed individuals are beyond all doubt in numerous experimental studies [1–3], the results of epidemiological assessments are rather contradictory [4, 5].

Specific character of the response of various organs and systems to preconceptional exposure is complicated for research, since their damage can be associated not only with radiation exposure, but also with a lot of non-radiation factors. At the same time, analysis of the possible role of parental preconceptional exposure as a potential factor of cancer development and of a number of non-tumor multifactorial diseases in children is necessary to develop preventive measures for personnel at radiation hazardous production facilities and for their offspring.

The endocrine system is one of the most sensitive systems to external effects. Predisposition to diseases of the endocrine apparatus among the offspring of the individuals exposed to acute or chronic contact with ionizing radiation sources is a topical issue of epidemiological research [6, 7].

Введение

Последствия прекоцептивного (до зачатия) облучения родителей для здоровья потомков остаются одним из спорных вопросов радиационной гигиены. Если в многочисленных экспериментальных исследованиях эффекты радиационного воздействия у потомства облученных особей не вызывают сомнений [1–3], то результаты эпидемиологических оценок достаточно противоречивы [4, 5].

Специфика реагирования различных органов и систем в ответ на прекоцептивное облучение сложна для изучения, поскольку их повреждение может быть связано не только с радиационным воздействием, но и с множеством факторов нерадиационной природы. Вместе с тем, анализ возможной роли прекоцептивного облучения родителей как потенциального фактора канцерогенеза и целого ряда неопухолевых мультифакторных заболеваний у детей необходим для разработки профилактических мер в отношении персонала радиационно-опасных производств и их потомков.

Эндокринная система относится к числу наиболее восприимчивых к внешнему воздействию систем организма. Предрасположенность к болезням эндокринного

However, there are few publications describing the long term effects of parental preconceptional exposure.

In addition to the short period of follow up, the small number of study groups [8, 9] is another problem of the epidemiological analysis of this issue. A cohort of the offspring of the workers of Mayak Production Association (PA) – the country's first atomic production enterprise, which has been operating since 1948, can be used as a valuable information resource for assessing the effects of occupational parental exposure. The long period of follow up of the first generation of offspring of Mayak PA personnel and the possibility of combination of representative study groups make it possible to perform an analysis with sufficient statistical power.

The objective of the study: assessment of the risk of endocrine and metabolic pathology among children whose parents were exposed to prolonged preconceptional external gamma-irradiation at Mayak PA.

Materials and methods

Ozyorsk Children's Health Registry of the Closed Administrative Territorial Unit (CATU) Ozyorsk where Mayak PA as the city-forming enterprise was the source of information for the retrospective epidemiological analysis. The register was developed and maintained in the Laboratory of Radiation Epidemiology in the Southern Urals Biophysics Institute and contains medical and social information from archival medical records of the child population of the CATU [10]. Information on individual doses of occupational parental exposure was obtained from the "Mayak Workers Dosimetry System – 2013" [11]. The characteristics of the accumulated absorbed doses of external gamma radiation to the gonads and the Hp equivalent doses (10) of photon radiation are presented.

This research work comprises a 25-year period of childbirth in the CATU (1949–1973 years of birth) including the first generation offspring of Mayak PA workers. Initial data for the analysis taken from the Registry are presented in Table 1.

аппарата среди потомков лиц, подвергшихся острому или хроническому контакту с источниками ионизирующих излучений, является актуальной темой эпидемиологических исследований [6, 7]. Однако публикации, описывающие долгосрочные последствия прекоцептивного облучения родителей, немногочисленны.

Помимо кратковременности наблюдения, другой проблемой эпидемиологического анализа данного вопроса является малочисленность групп исследуемых [8, 9]. Когорта потомков работников производственного объединения (ПО) «Маяк» – первого в стране предприятия атомной отрасли, функционирующего с 1948 г., может служить ценным информационным ресурсом для оценки эффектов профессионального облучения. Длительный срок наблюдения за первым поколением потомков персонала ПО «Маяк» и возможность формирования репрезентативных групп для исследований позволяют проводить анализ достаточной статистической мощности.

Цель исследования – оценка риска эндокринно-обменной патологии среди детей, чьи родители подверглись пролонгированному прекоцептивному внешнему гамма-облучению на ПО «Маяк».

Материалы и методы

Источником информации для ретроспективного эпидемиологического анализа послужил Регистр здоровья детского населения закрытого административно-территориального образования (ЗATO) г. Озерск, градообразующим предприятием которого является ПО «Маяк». Регистр создан и поддерживается в лаборатории радиационной эпидемиологии ЮУрИБФ и содержит медико-социальную информацию из архивных амбулаторных карт детского населения ЗATO [10].

Информация об индивидуальных дозах профессионального облучения родителей получена из «Дозиметрической Системы Работников Маяка – 2013»

Characteristics of the Ozyorsk Children's Health Registry (1949–1973 years of birth)

Table 1

Характеристика Регистра здоровья детского населения г. Озерска (1949–1973 гг.р.)

[Таблица 1]

Years of birth [Годы рождения детей]	Number of individuals in the Ozyorsk Children's Health Registry [Число лиц в Регистре здоровья детского населения ЗАТО]										
	Male [Муж.]	Female [Жен.]	Total [Всего]	Of them Mayak PA workers' offspring [Из них потомки персонала ПО «Маяк»]		including measured accumulated doses of preconceptional occupational exposure: [в том числе измеренные накопленные дозы профессионального облучения до зачатия]					
						father only		mother only		both parents	
						[только у отца]		[только у матери]		[у обоих родителей]	
				Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%*	Abs. [Абс.]	%*	Abs. [Абс.]	%*
1949–1953	594	711	1305	539	41.3	193	35.8	97	18.0	58	10.8
1954–1958	1903	1880	3783	1619	42.8	753	46.5	257	15.9	391	24.2
1959–1963	3386	3151	6537	2877	44.0	1996	69.4	201	7.0	330	11.5
1964–1968	2596	2437	5033	2285	45.4	1691	74.0	103	4.5	157	6.9
1969–1973	2854	2771	5625	2001	35.6	1426	71.3	83	4.1	97	4.8
1949–1973	11333	10950	22283	9321	41.8	6059	65.0	741	7.9	1033	11.1

* – percentage calculated against the total number of Mayak PA workers' offspring.

[* – процент рассчитан от числа потомков работников ПО «Маяк»].

The study groups were formed as follows:

- the main group: medical data on the first generation offspring of Mayak Production Association workers employed in 1948–1982 and exposed to preconceptional occupational radiation was taken from the Ozyorsk Children's Health Registry; the offspring were born in the CATU in 1949–1973 and resided in the city. The study sampling of children made a total of 9321 individuals: 51.2% (4776) boys, 48.8% (4545) girls;

- the control group: medical data on the children of unexposed individuals (the parents were not exposed to occupational radiation prior to conception, were not relocated from radioactively contaminated areas, never took part in liquidation of the consequences of radiation accidents) was taken from the Ozyorsk Children's Health Registry; the offspring were born in the CATU in 1949–1973 and resided in the city. The comparison group contained 4559 individuals: 43.8% (1996) boys, 56.2% (2563) girls.

The formed groups are comparable by years of birth, gender, by the fact of birth in the CATU. Children born outside the city and migrated into it in childhood were excluded from the study in order to provide the same climate and geographical conditions and possible technogenic background of residence as well as the same level and quality of medical survey for both groups.

Class IV "Endocrine, nutritional and metabolic diseases" (codes E00–E90) of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems of the tenth revision was analyzed. Cases of newly registered diagnoses in children under 15 years were taken into account.

Information on the cases of malignant neoplasms of the thyroid gland among the children and adults of the CATU was obtained from the "Cancer Register of the CATU Ozyorsk population" [12]. The cases of thyroid cancer were traced to 31.12.2020; the total number of person-years of observation was 406456 person-years.

Statistical data analysis was performed using the STATISTICA software package Version 10 (StatSoft, USA). The normality of distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistics for normally distributed characteristics are presented as mean values (M) \pm standard square deviation (s); in case of a distribution different from normal, as a median (Me) and an interquartile range (25th and 75th percentiles).

The level of statistical significance of the differences between the compared groups was defined using the χ^2 test and Fisher's exact test. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Calculation of relative risk (RR) among the offspring of exposed and unexposed parents was performed with 95% confidence interval (CI).

Results and discussion

Analysis of the accumulated preconceptional doses of occupational exposure of the parents – Mayak PA workers, had demonstrated an intense spread of values due to diversity of occupational exposure scenarios (Table 2).

In the first years of operation of the enterprise, Mayak PA workers could be exposed to significant radiation doses due to extremely short deadlines for obtaining artificial sources of ionizing radiation for industrial and weapon purposes, due to lack of experience and imperfection of the technology, as well as due to official occupational exposure dose limits that existed at that time.

[11]. Представлены характеристики накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения на гонады и эквивалентов доз $H_p(10)$ фотонного излучения.

Данное исследование охватывает 25-летний период рождения детей в ЗАТО (1949–1973 гг. рождения), в том числе первого поколения потомков работников ПО «Маяк». Исходные данные для анализа, извлеченные из Регистра, представлены в таблице 1.

Формирование исследуемых групп проведено следующим образом:

- основная группа: из Регистра здоровья детского населения ЗАТО г. Озерск извлечены медицинские сведения о первом поколении потомков работников ПО «Маяк» 1948–1982 гг. найма, подвергшихся прекоцептивно-му производственному облучению; потомки родились в ЗАТО в 1949–1973 гг. и проживали в городе. Изучаемая выборка детей в итоге составила 9321: 51,2% (4776) мальчиков, 48,8% (4545) девочек;

- группа сравнения: из Регистра здоровья детского населения ЗАТО г. Озерск извлечены медицинские сведения о детях необлученных лиц (родители до зачатия ребенка не подвергались профессиональному облучению, не являлись переселенцами с радиоактивно загрязненных территорий, не участвовали в ликвидации последствий радиационных аварий), дети родились в ЗАТО в 1949–1973 гг. и проживали в городе. Группа сравнения включала 4559 человек: 43,8% (1996) мальчиков, 56,2% (2563) девочек.

Сформированные группы сопоставимы по годам рождения, полу, факту рождения в ЗАТО. Родившиеся вне города и приехавшие в него в детском возрасте исключены из исследования, чтобы наблюдаемые группы характеризовались одинаковыми климато-географическими условиями и возможным техногенно измененным фоном проживания, а также единым уровнем и качеством медицинского обслуживания.

Проанализирован класс IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (коды E00–E90) Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. Учтены случаи впервые зарегистрированных диагнозов у детей до 15-летнего возраста.

Информация о случаях злокачественных новообразований (ЗНО) щитовидной железы (ЩЖ) среди детского и взрослого населения ЗАТО получена из «Регистра населения ЗАТО г. Озёрск» [12]. Случаи ЗНО ЩЖ прослежены до 31.12.2020 г., суммарное число человеко-лет наблюдения составило 406 456 чел.-лет.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета программ STATISTICA Version 10 (StatSoft, USA). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика для нормально распределенных признаков представлена в виде средних значений (M) \pm среднее квадратическое отклонение (s); при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Определение уровня статистической значимости различий между сравниваемыми группами проведено при помощи критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчет

Characteristics of cumulative preconceptional doses of external gamma-radiation at production facility

Table 2

Характеристика суммарных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения на производстве

[Таблица 2]

Preconceptional doses [Прекоцептивные дозы]	Dose range [Диапазон доз]	$M \pm s$	Me [Q25; Q75]
<i>Maternal exposure prior to conception</i> [Прекоцептивное облучение матерей]			
Doses to ovaries, Gy [Дозы на яичники, Гр]	0.01–4.08	0.39±0.53	0.17 [0.04;0.54]
Doses Hp (10), Sv [Дозы Hp (10), Зв]	0.01–6.69	0.57±0.79	0.24 [0.05;0.78]
<i>Paternal exposure prior to conception</i> [Прекоцептивное облучение отцов]			
Doses to testicles, Gy [Дозы на семенники, Гр]	0.01–5.65	0.42±0.64	0.17 [0.05;0.51]
Doses Hp (10), Sv [Дозы Hp (10), Зв]	0.01–6.92	0.49±0.72	0.19 [0.05;0.6]

M – mean value, s – mean square deviation; Me – median of the sampling, [Q25; Q75] – interquartile range.

[M – среднее значение, s – среднее квадратическое отклонение; Me – медиана выборки, [Q25; Q75] – интерквартильный размах]

In general, the range of parental total preconceptional doses of occupational external gamma-radiation exceeded the dosimetry data on maternal exposure reaching 5.65 Gy to the testicles. At the same time, the medians of parental preconceptional doses both to gonads and individuals dose equivalents Hp (10) of photon radiation differed insignificantly.

The class “Endocrine, nutritional and metabolic diseases” (Table 3) took the 6th ranking place in the structure of all non-tumor pathology in children aged under 15, and made 4.5% in the main group and 5.0% in controls, $p > 0.05$.

относительного риска (ОР) среди потомков экспонированных и неэкспонированных родителей проводился с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение

Анализ накопленных прекоцептивных доз профессионального облучения родителей-работников ПО «Маяк» показал выраженный разброс значений, обусловленный многоплановостью сценариев производственного облучения (табл. 2).

Structure of endocrine and metabolic diseases in the compared groups

Table 3

Структура эндокринно-обменных заболеваний в сравниваемых группах

[Таблица 3]

Endocrine and metabolic pathology (ICD-10 codes) [Эндокринно-обменная патология (коды по МКБ-10)]	The main group [Основная группа]						The control group [Группа сравнения]					
	Boys [Мальчики] (n=4776)		Girls [Девочки] (n=4545)		Both genders [Оба пола] (n=9321)		Boys [Мальчики] (n=1996)		Girls [Девочки] (n=2563)		Both genders [Оба пола] (n=4559)	
	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%
Disorders of thyroid gland [Болезни щитовидной железы] (E00–E07)	158*	6.6	242*	10.02	400*	8.3	33	3.27	86	6.1	119	4.9
Diabetes mellitus [Сахарный диабет] (E10–E14)	3	0.13	1	0.04	4	0.1	2	0.2	3	0.2	5	0.2
Other disorders of glucose regulation and pancreatic internal secretion [Другие нарушения регуляции глюкозы] (E15–E16)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.07	1	0.0
Disorders of other endocrine glands [Нарушения других эндокринных желез] (E20–E35)	49	2.04	31	1.28	80	1.7	18	1.78	18	1.28	36	1.5
Malnutrition [Недостаточность питания] (E40–E46)	456	19.0	595	24.64	1051*	21.8	206	20.4	370	26.2	576	23.8

Endocrine and metabolic pathology (ICD-10 codes) [Эндокринно-обменная патология (коды по МКБ-10)]	The main group [Основная группа]						The control group [Группа сравнения]					
	Boys [Мальчики] (n=4776)		Girls [Девочки] (n=4545)		Both genders [Оба пола] (n=9321)		Boys [Мальчики] (n=1996)		Girls [Девочки] (n=2563)		Both genders [Оба пола] (n=4559)	
	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%	Abs. [Абс.]	%
Other nutritional deficiencies [Другие виды недостаточности питания] (E50–E64)	1600	66.7	1395*	57.77	2995*	62.2	706	69.9	861	61.0	1567	64.7
Obesity and other hyperalimentation [Ожирение и другие виды избыточности питания] (E65–E68)	123	5.13	143	5.92	266	5.5	45	4.45	68	4.8	113	4.7
Metabolic disorders [Нарушения обмена веществ] (E70–E90)	9	0.4	8	0.33	17	0.4	0	0.0	5	0.35	5	0.2
TOTAL [ВСЕГО]	2398	100	2415	100	4813	100	1010	100	1412	100	2422	100

*- statistically significant differences with the control group.

[* - статистически значимые различия с группой сравнения].

A proper comparison with national statistics values by specific weight of endocrine pathology in the whole structure of child incidence is impossible as far as we have no available statistical data for the followed period. According to later data, endocrine diseases, nutritional and metabolic disorders made 1.7% and 3.7%, correspondingly, in the structure of the overall child and teenage incidence in the Russian Federation (2009) [13].

The subclass "Malnutrition" (codes E40-46, E50-64) mainly represented by mild protein-calorie deficiency and manifestations of vitamin deficiency including rickets consequences, took the lead among endocrine and metabolic diseases in both groups. A comparative analysis indicated a statistically significant excess of nutritional deficiency cases in the control group among girls ($p=0.012$) and in the whole group ($p<0.01$). A detailed analysis of this pathology revealed more frequent manifestations of rickets and post-infectious hypotrophy among non-exposed parents' children. The fact of better social maintenance of city-forming enterprise workers [14] deserves attention which could possibly explain a smaller number of malnutritions among Mayak PA workers' offspring.

The subclass "Disorders of thyroid gland" took the second ranking place, making 8.3% (400/4813) of the whole endocrine pathology in the main group and 4.9% (119/2422) in the control group, $p<0.001$. Significant statistical differences in the groups were found not only by the total of follow-up but also in analyzing thyroid disorders depending on sex. Significant excess of thyroid pathology incidence was registered in comparison to controls both among boys ($p=0.0002$) and girls ($p=0.0001$) whose parents were Mayak PA workers.

Comparison of other subclasses of endocrine and metabolic diseases did not reveal any statistically significant differences between the groups. Thus, glucose metabolism disorders were in individual cases and were mostly represented by insulin dependent diabetes that belongs to socially significant diseases, it is one of the most serious

В первые годы эксплуатации предприятия работники ПО «Маяк» могли подвергаться значительному радиационному воздействию в связи с крайне сжатыми сроками для получения искусственных источников ионизирующего излучения промышленного и оружейного назначения, отсутствием опыта и несовершенством технологии, а также существовавшими на тот момент официальными пределами доз профессионального облучения.

В целом, диапазон суммарных прекоцептивных доз производственного внешнего гамма-облучения отцов превышал дозиметрические данные по материнскому облучению, достигая 5,65 Гр на область семенников. В то же время медианы доз прекоцептивного облучения родителей, как на область гонад, так и индивидуальных эквивалентов доз Нр (10) фотонного излучения, различались несущественно.

Класс «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (табл. 3) занимал в структуре всей неопухоловой патологии у детей до 15-летнего возраста 6-е ранговое место и составлял 4,5% в основной группе и 5,0% в контроле, $p>0,05$.

Корректное сравнение с показателями национальной статистики по удельному весу эндокринной патологии в структуре всей неопухоловой детской заболеваемости невозможно, так как мы не располагаем статистическими данными для наблюдаемого периода. Согласно более поздним сведениям, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ составляли в структуре общей заболеваемости детей и подростков в Российской Федерации 1,7 и 3,7% соответственно (2009 г.) [13].

Ведущие позиции среди эндокринно-обменных заболеваний в обеих группах занимал подкласс «Недостаточность питания» (коды E40–46, E50–64), большей частью представленный белково-энергетической недостаточностью легкой степени и проявлениями витаминного дефицита, включая последствия рахита. Сравнительный анализ показал статистически значимое

sociomedical problems and the most common cause of disability among non-tumor diseases of the endocrine system [15, 16]. The structure of the subclass "Disorders of other endocrine glands" (codes E20-E35) was mostly represented by thymus diseases including thymomegalia as a leading nosology. It should be noted that thymus enlargement was often defined as an incidental finding during a chest X-ray and was not accompanied by any specific clinical symptoms. The age at diagnostics of this state related mainly to the period of infancy and early childhood, and further a natural thymic involution was registered.

Among the other states in the subclass "Other endocrine glands' disorders", rare cases of impaired puberty and Cushing syndrome caused by a long-term exogenous intake of corticosteroids, were registered in both groups. The subclass "Obesity and other hyperalimentation" was registered in both groups with the same frequency, on the average 4.7-5.5% of the whole child's endocrine pathology ($p>0.05$); compliance with dietary structure, physical activity and parents' style of living as their children health determinants [17] played a rather important role in the development of this type of disorder.

Taking into account statistically significant thyroid pathology differences between the groups, thyroid diseases were considered in more detail (table 4).

In the structure of thyroid pathology, "Iodine-deficiency-related thyroid disorders and allied conditions" (code E01) which significantly predominated over a specific weight

превышение числа случаев недостаточности питания в группе сравнения среди девочек ($p=0,012$) и в целом по группе ($p<0,01$). Детальный анализ этой патологии обозначил более частые проявления рахита и постинфекционной гипотрофии среди детей необлученных родителей. Заслуживает внимания в связи с этим факт лучшего социального обеспечения работников градообразующего предприятия [14], что, возможно, объясняет меньшее число расстройств питания среди потомков персонала ПО «Маяк».

Второе ранговое место занимал подкласс «Болезни щитовидной железы», составляя 8,3% (400/4813) всей эндокринной патологии в основной группе и 4,9% (119/2422) в группе сравнения, $p<0,001$. Значимые статистические различия в группах были найдены не только по сумме наблюдений, но и при анализе заболеваний ЩЖ в зависимости от пола. Существенное превышение частоты тиреоидной патологии по сравнению с контролем отмечено как среди мальчиков ($p=0,0002$), так и среди девочек ($p=0,0001$), чьи родители были работниками ПО «Маяк».

Сравнение других подклассов эндокринно-обменных болезней не выявило статистически значимых различий между группами. Так, нарушения метаболизма глюкозы встречались в единичных случаях и большей частью были представлены инсулинзависимым сахарным диабетом, который относится к социально-значимым заболевани-

Structure of thyroid diseases in the compared groups

Table 4

[Таблица 4

Структура болезней щитовидной железы в сравниваемых группах]

Endocrine and metabolic pathology (ICD-10 codes) [Эндокринно-обменная патология (коды по МКБ-10)]	The main group [Основная группа]						The control group [Группа сравнения]					
	Boys [Мальчики] (n=4776)		Girls [Девочки] (n=4545)		Both genders [Оба пола] (n=9321)		Boys [Мальчики] (n=1996)		Girls [Девочки] (n=2563)		Both genders [Оба пола] (n=4559)	
	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]
Iodine-deficiency-related thyroid disorders and allied conditions [Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния] (E01)	138*	87.3 (28.9)	206*	85.1 (45.3)	344*	86.0 (36.9)	30	90.9 (15.0)	69	80.2 (26.9)	99	83.2 (21.7)
Hypothyroidism, unspecified [Гипотиреоз неуточненный] (E03.9)	0	0.0	1	0.4 (0.2)	1	0.25 (0.1)	0	0.0	1	1.2 (0.4)	1	0.8 (0.2)
Other nontoxic goitre [Другие формы нетоксического зоба] (E04)	2	1.3 (0.4)	5	2.1 (1.1)	7	1.75 (0.8)	0	0.0	4	4.65 (1.6)	4	3.4 (0.9)
Thyrotoxicosis (hyperthyroidism) [Тиреотоксикоз (гипертиреоз)] (E05)	0	0.0	6	2.5 (1.3)	6	1.5 (0.6)	0	0.0	4	4.65 (1.6)	4	3.4 (0.9)

Endocrine and metabolic pathology (ICD-10 codes) [Эндокринно-обменная патология (коды по МКБ-10)]	The main group [Основная группа]						The control group [Группа сравнения]					
	Boys [Мальчики] (n=4776)		Girls [Девочки] (n=4545)		Both genders [Оба пола] (n=9321)		Boys [Мальчики] (n=1996)		Girls [Девочки] (n=2563)		Both genders [Оба пола] (n=4559)	
	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]	Abs. [Абс.]	% (for 10 ³) [на 10 ³]
Autoimmune thyroiditis [Аутоиммунный тиреоидит] (E06.3)	0	0.0	1	0.4 (0.2)	1	0.25 (0.1)	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other disorders of thyroid [Другие болезни щитовидной железы] (E07)	18	11.4 (3.8)	23	9.5 (5.1)	41	10.25 (4.4)	3	9.1 (1.5)	8	9.3 (3.1)	11	9.2 (2.4)
TOTAL [ВСЕГО]	158*	100	242*	100	400*	100	33	100	86	100	119	100

*- statistically significant differences with the comparison group.

[*- статистически значимые различия с группой сравнения].

of other thyroid nosologies in children, were registered in both groups most often. High incidence of iodine deficiency states is due to the fact iodine deficiency was found on 70% of the territory of the Russian Federation in environmental compartments [18, 19], and the Ural region which belongs to the endemic area of iodine deficiency, is no exception. Moreover, anatomical and physiological characteristics of a young organism predispose to increased sensitivity to the impact of environmental factors [20] that explains high level of this thyroid pathology among children.

The observed groups are comparable for birth and residence in the CATU Ozyorsk, so the difference between them in natural iodine content in the environment is unlikely. However, the comparative assessment of iodine deficiency states revealed their marked statistically significant excess among exposed parents' offspring compared to the controls. These differences were reliable both when comparing the groups in the whole and when analyzing by sex ($p < 0.001$).

No significant difference in the periods of iodine deficiency manifestation was registered: the peak of this pathology diagnostics was in the period of 1970-1979 that may have been related to greater attention of the public health service in CATU to the problem of metabolic disorders due to iodine deficiency and diagnostic and development of prevention techniques for given states during these years. At the same time, end of iodine preventive measures in the country starting from the late 1970-ies with increasing levels of chemical pollution on many territories resulted in stable iodine deficiency and in "appearance of specific features of goitrous endemia – high prevalence of goiter not only among school children but among younger children, and bridging the sex gap" [18].

Mean age at iodine diagnosis in the studied groups was in the pre-puberty period. Meanwhile, earlier development of the disease was registered among exposed parents' children (mean age is 8.1 years, in the comparison group – 11.6 years).

Iodine deficiency disorders in both groups were significantly more often registered among girls – 59.9% (206/344) of cases in the main group and 69.7% (69/99) in the control group. In the range of iodine deficiency states among

ям, является одной из наиболее острых медико-социальных проблем и самой частой причиной инвалидности среди неопухолевых заболеваний эндокринной системы [15, 16].

Структура подкласса «Нарушения других эндокринных желез» (коды E20–E35), в основном, была представлена болезнями вилочковой железы, в том числе тимомегалией в качестве ведущей нозологии. Следует отметить, что увеличение вилочковой железы часто определялось как случайная находка при проведении рентгенограммы грудной клетки и не сопровождалось специфической клинической симптоматикой. Возраст диагностики этого состояния, главным образом, относился к периоду грудного и раннего возраста детей, в последующем отмечалась закономерная инволюция тимуса.

Из других состояний подкласса «Нарушения других эндокринных желез» в обеих группах регистрировались единичные случаи нарушения полового созревания и синдрома Иценко – Кушинга, вызванного длительным экзогенным поступлением глюкокортикоидных препаратов. Подкласс «Ожирение и другие виды избыточности питания», немаловажную роль в развитии которого играют соблюдение адекватного рациона питания, физическая активность и образ жизни родителей в целом как детерминанта здоровья детей [17], встречался в обеих группах с одинаковой частотой, составляя в среднем 4,7–5,5% всей детской эндокринной патологии ($p > 0,05$).

Учитывая статистически значимые различия в группах по тиреоидной патологии, болезни ЩЖ были рассмотрены подробнее (табл. 4).

В структуре патологии ЩЖ наиболее часто в обеих группах регистрировались «Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния» (код E01), существенно преобладавшие над удельным весом других тиреоидных нозологий у детей. Высокая распространённость йоддефицитных состояний обусловлена тем, что на 70% территории Российской Федерации выявлен дефицит йода в объектах окружающей среды [18, 19], и Уральский регион не является ис-

children under the age of 15, a nontoxic goiter characterized by thyroid diffuse or nodular enlargement with its function saved was the most frequent manifestation.

A statically significant increase of thyroid volume depending on radioactive ^{131}I dose was revealed based on the screening results of the Belorussian-American cohort study of Belarus residents aged up to eighteen years exposed to the accidental release following the accident at Chernobyl NPP [21]. At the same time, as compared to the Gomel and Nagasaki areas, iodine deficiency screening in school children on the territory close to Semipalatinsk Nuclear Test Site did not reveal any symptoms of severe iodine deficiency and transgenerational risk for children whose parents were exposed as a result of the tests [22].

Probability of technogenic intake of radioactive iodine as a result of the Mayak PA operation for the CATU child population remains possible. It is known that ^{131}I is one of "the most radiation-hazardous radionuclides that is a part of routine (and/or accidental) releases of nuclear reactors and spent nuclear fuel reprocessing plants" [23]. According to the data from Glagolenko Y.V. et al. [24], in the period of 1948-1967 when there were no standard systems for continuous emission monitoring, "in total, atmospheric emissions from the radiochemical plants released from 0.72 mln Curie (the lowest estimates) to 1.3 mln Curie (the highest estimates) with the most probable value of 1.0 mln Curie of ^{131}I ". The residents of the territories contaminated due to radioactive fallout are exposed to internal radiation not only as a result of inhalation intake during the period of radiation cloud passage but also as a result of consumption of contaminated food and water [25].

At the same time, it seems to be impossible to associate supposed chronic exposure to radioactive iodine with iodine deficiency diseases in the studied children since before 1967 only isolated cases of this thyroid pathology were registered in our study. 2.6% (9/344) of the cases in the main group diagnosed in 1956-1967, and 4% (4/99) of the cases in the control group diagnosed in 1961-1967 ($p>0.05$) belonged to this period. The main part of iodine deficiency states was registered after normalization of the radiation situation in CATU. According to published data, the method of continuous monitoring of the radioactive emissions was introduced in the Mayak PA plants after 1970, with the use of special filters, the exposure time of which was 3-5 days [24].

The fact of excess number of iodine deficiency states and thyroid pathologies in whole among Mayak PA workers' offspring deserves close attention. Along with the absence of any difference in climatic and geographic conditions, identical iodine intake from the environment, common approaches to diagnostics and prevention of iodine deficiency states in CATU, thyroid pathology was registered more often and at earlier age among exposed parents' offspring in comparison to intact individuals' children.

Healthcare of CATU child population was organized based on the uniform nationwide standards and was the same for Mayak PA workers' children and non-exposed parents' offspring. As opposed to the plant health service with special status and routine observation of Mayak PA workers, members of their families had not got any benefits. Consequently, more frequent registration of thyroid pathology due to better periodic health examination of Mayak PA workers' offspring is excluded.

It is also important to consider that the studied groups consisted of the children born and resided in CATU which

ключением, относясь к эндемичному району по недостатку йода. Кроме того, анатомические и физиологические особенности молодого организма предрасполагают к повышенной чувствительности к воздействию факторов внешней среды [20], что объясняет высокий уровень данной тиреоидной патологии среди детей.

Наблюдаемые группы сопоставимы по факту рождения и проживания в ЗАТО г. Озерск, поэтому разница между ними в естественном содержании йода в окружающей среде маловероятна. Однако сравнительная оценка йоддефицитных тиреоидных состояний показала их существенное статистически значимое превышение среди потомков облученных родителей над контролем. Эти различия были достоверными как при сравнении групп в целом, так и при анализе в зависимости от пола ($p<0,001$).

Весомой разницы в периодах манифестации йоддефицита в группах не обнаружено: пик диагностики этой патологии приходился на период 1970–1979 гг., что, возможно, было связано с повышенным вниманием здравоохранения в ЗАТО к проблеме обменных нарушений вследствие йоддефицита и развитию методов диагностики и профилактики данных состояний в эти годы. В то же время прекращение с конца 1970-х гг. йодной профилактики в стране при нарастании уровней химического загрязнения на многих территориях привело к сохранению йодного дефицита и «появлению специфических черт зобной эндемии – высокой распространённости зоба не только у школьников, но и у детей раннего возраста, и сглаживанию половых различий» [18].

Средний возраст установления диагноза йоддефицита в исследуемых группах приходился на допубертатный период. Между тем среди детей облученных родителей отмечено более раннее начало заболевания (средний возраст – 8,1 года, в группе сравнения – 11,6 лет).

Йоддефицитные состояния в обеих группах значимо чаще регистрировались среди девочек – 59,9% (206/344) случаев в основной группе и 69,7% (69/99) в контроле. В спектре йоддефицитных состояний среди детей до 15 лет наиболее частым проявлением был нетоксический зоб, характеризующийся диффузным или узловым увеличением ЩЖ с сохранением её функции.

Статистически значимое увеличение объёма ЩЖ в зависимости от дозы радиоактивного ^{131}I было обнаружено по данным скрининга белорусско-американского когортного исследования жителей Беларуси, подвергшихся воздействию выбросов после аварии на Чернобыльской АЭС в возрасте до 18 лет [21]. В то же время скрининг йоддефицита у школьников в районе Семипалатинского ядерного испытательного полигона в сравнении с районами Гомеля и Нагасаки не выявил признаков тяжелого дефицита йода и трансгенерационного риска для детей, рожденных от родителей, облученных в результате испытаний [22].

Вероятность техногенного поступления радиоактивного йода в результате деятельности ПО «Маяк» для детского населения ЗАТО г. Озерск не исключается. Известно, что ^{131}I является одним из «наиболее радиационно-опасных радионуклидов, содержащихся в регламентных (и/или аварийных) выбросах ядерных реакторов и заводов по переработке облученного ядерного топлива» [23]. По данным Глаголенко Ю.В. и соавт. [24], в период с 1948 по 1967 г., когда на ПО «Маяк» отсутствовали штатные систе-

excludes the possibility of registration of thyroid disease cases that were “brought” from other territories. Besides, if we take into account better social welfare of Mayak PA personnel and possibly a more diverse food ration of their children then the range of possible exogenous factors explaining higher incidence of iodine deficiency states among the offspring becomes much narrower.

One could assume that a tendency of the exposed parents' offspring to development of thyroid pathology results from their genetic predisposition to hypertrophy and hyperplasia of thyroid tissue that leads to clinical manifestation under unfavorable environmental factors. Thus, Troshina E.A. [26] indicates that “a genetic predisposition of endemic goiter may be realized only under corresponding external factors – iodine deficiency in environment”.

According to the evidence of Fucic A. et al [27] a statistically higher frequency of genome damage in the form of dicentric and ring chromosomes, chromosome breaks, acentric fragments, translocations and micronuclei was registered among the children born from fathers-liquidators and parents exposed to radiation due to Chernobyl accident. A significant increase of specific weight of autoimmune thyroiditis in the second generation of the offspring of females exposed to radiation close to Semipalatinsk test site was indicated by Dudareva Y.A. and Gurieva V.A. [28]. Baleva L.S. et al [29] had indicated activation of the processes of anti-thyroid antibody development and a statistically significant increase of the proportion of children with goiterously changed thyroid gland compared to the control group in their prospective morphofunctional study of thyroid in the offspring of exposed parents 20 years after the Chernobyl accident. In a retrospective study among 24588 adults and 20087 children survived after Chernobyl accident Kaminskyi O.V. et al [30] point out a significant increase of thyroid diseases in the first generation offspring of exposed parents with average cumulative dose of external gamma-radiation of 0.187 Gy.

In order to specify the issue whether there are some characteristic features of parental exposure in relation to children thyroid pathology an analysis of iodine deficiencies was performed taking into account preconceptional occupational radiation exposure. Analysis of cumulative preconceptional parental doses of external occupational gamma-radiation among children with iodine deficiency (Table 5) demonstrated

мы непрерывного контроля выбросов, «всего с выбросами в атмосферу из труб радиохимических заводов поступило от 0,72 млн Ки (минимальные оценки) до 1,3 млн Ки (максимальные) при наиболее вероятном значении 1,0 млн Ки ¹³¹I». Жители загрязненных радиоактивными выпадениями территорий подвергаются внутреннему облучению в результате не только ингаляционного поступления в период прохождения радиоактивного облака, но и потребления загрязненных продуктов питания и воды [25].

Вместе с тем, связать предполагаемое хроническое воздействие радиоактивным йодом с риском йододефицитных заболеваний у наблюдаемых детей не представляется возможным, так как в нашем исследовании до 1967 г. зарегистрированы единичные случаи данной тиреоидной патологии. К этому периоду были отнесены 2,6% (9/344) случаев в основной группе, диагностированные в 1956–1967 гг., и 4% (4/99) случаев в контроле, выявленные в 1961–1967 гг. ($p>0,05$). Основная часть йододефицитных состояний регистрировалась после нормализации радиационной обстановки в ЗАТО. Согласно опубликованным данным, после 1970 г. на заводах ПО «Маяк» была внедрена методика непрерывного контроля выбросов с использованием специальных фильтров, время экспозиции которых составляло 3–5 суток [24].

Факт превышения йододефицитных состояний и тиреоидной патологии в целом среди потомков работников ПО «Маяк» заслуживает пристального внимания. Наряду с отсутствием разницы в климато-географических условиях, одинаковым поступлением йода из окружающей среды, едиными подходами к диагностике и профилактике йододефицитных состояний в ЗАТО, среди потомков облученных родителей патология ЩЖ возникала чаще и раньше по сравнению с детьми интактных родителей.

Медицинское обслуживание детского населения ЗАТО было организовано по единым государственным стандартам и не различалось для детей работников ПО «Маяк» и детей необлученных родителей. В отличие от заводского здравоохранения с особым статусом и регулярным наблюдением за персоналом ПО «Маяк», члены семей работников не имели каких-либо льгот. Вследствие этого более частая регистрация тиреоидной патологии из-за лучшей диспансеризации потомков работников ПО «Маяк» исключена.

Characteristics of radiation exposure in parents of the children with iodine-deficient conditions

Table 5

Характеристика радиационного воздействия у родителей детей с йододефицитными состояниями

[Таблица 5]

Preconceptional doses* [Прекоцептивные дозы*]	Dose range [Диапазон доз]	$M \pm s$	Me [Q25; Q75]
<i>Maternal exposure prior to conception [Прекоцептивное облучение матерей]</i>			
Doses to ovaries, Gy [Дозы на яичники, Гр]	0.001–2.95	0.39±0.57	0.14 [0.04; 0.49]
Doses Hp (10), Sv [Дозы Hp (10), Зв]	0.001–3.75	0.54±0.73	0.19 [0.07; 0.77]
<i>Paternal exposure prior to conception [Прекоцептивное облучение отцов]</i>			
Doses to testicles, Gy [Дозы на семенники, Гр]	0.005–4.21	0.49±0.69	0.20 [0.07; 0.57]
Doses Hp (10), Sv [Дозы Hp (10), Зв]	0.004–4.98	0.57±0.81	0.25 [0.07; 0.71]

* – accumulated preconceptional doses of external occupational gamma-radiation; M – mean value, s – mean square deviation; Me – median of the sampling, [Q25; Q75] – interquartile range.

[* – накопленные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения на производстве; M – среднее значение, s – среднее квадратическое отклонение; Me – медиана выборки, [Q25; Q75] – интерквартильный размах].

a smaller dose range with slight differences of mean values compared to earlier analyzed dosimetry data for the whole group of Mayak PA workers' offspring (Table 2). Occupational doses of the fathers insignificantly exceeded preconceptional doses of the mothers.

Actually it is impossible to trace further development of thyroid non-tumor pathology in these children. Effects of iodine-deficient conditions can include development of hypothyroidism, multinodular toxic goiter and its complications, unfavorable obstetric and neonatal outcomes in adulthood [31, 32].

As for malignant transformation of thyroid pathology, according to the Ozyorsk cancer registry, thyroid cancers were further diagnosed in 0.19% (26/13880) members of the CATU child population cohort included in the studied groups, 0.16% (15/9321) of them were among Mayak PA workers' offspring and 0.24% (11/4559) were among non-exposed individuals' offspring, $p > 0.05$. Average age at diagnosis of thyroid cancer was 42.6 years in the main group (range 26.5-53.5), and 38.1 years (25.7-58.9) in the control group. The median of malignant transformation age was 44.7 years in the main group [interquartile range was 38.9-47.9], and 36.8 [28.7-45.2] in controls. Thyroid cancer was the most frequent for females: 80% (12/15) in the main group, and 90.9% (10/11) in the control group, $p > 0.05$. Analysis of cancer histologic types revealed that thyroid follicular adenocarcinoma was registered in both groups in most cases. According to the analysis of thyroid cancers in Chelyabinsk region population, along with predominance of cancer in females at the age of 30-50 and well differentiated carcinomas among histological grades, no dependence between incidence and pattern of thyroid cancer and severity of goiter endemia was registered [33].

Distribution of children's iodine deficiency cases by the categories of parental preconceptional doses of occupational external gamma-exposure revealed the fact that this thyroid pathology was mostly registered at parental preconceptional exposure in the range of low doses (fig.).

Важно также учесть, что исследуемые группы состояли только из детей, рожденных и проживавших в ЗАТО, что исключает вероятность регистрации случаев заболеваний ЩЖ, «привезённых» с других территорий. Кроме того, если принять во внимание лучшее социальное обеспечение персонала ПО «Маяк» и, по всей видимости, более разнообразный рацион питания их детей, то круг вероятных экзогенных факторов для объяснения высокой частоты йододефицитных состояний среди потомков значительно сужается.

Можно предположить, что склонность потомков облученных родителей к формированию тиреопатологии исходит из их генетической предрасположенности к гипертрофии и гиперплазии ткани ЩЖ, что при неблагоприятных факторах внешней среды проявляется клинически. Так, Трошина Е.А. [26] указывает, что «генетическая предрасположенность при эндемическом зобе может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора – дефицита йода в окружающей среде».

По данным Fusic A. et al. [27], статистически более высокая частота повреждений генома в виде дицентрических и кольцевых хромосом, хромосомных разрывов, ацентрических фрагментов, транслокаций и микроядер регистрировалась среди детей, рожденных от облученных отцов-ликвидаторов, и родителей, подвергшихся облучению в результате Чернобыльской ядерной катастрофы.

На значительное увеличение удельного веса аутоиммунных тиреоидитов у второго поколения потомков женщин, подвергшихся радиационному воздействию в районе Семипалатинского полигона, указывают Дударева Ю.А. и Гурьева В.А. [28]. Активацию процессов антииреоидного антителообразования и статистически значимое увеличение доли детей с зобно-измененной ЩЖ по сравнению с контролем отмечают Балева Л.С. и др. [29] в проспективном морфофункциональном исследовании ЩЖ у детей-потомков облученных родителей спустя 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС.

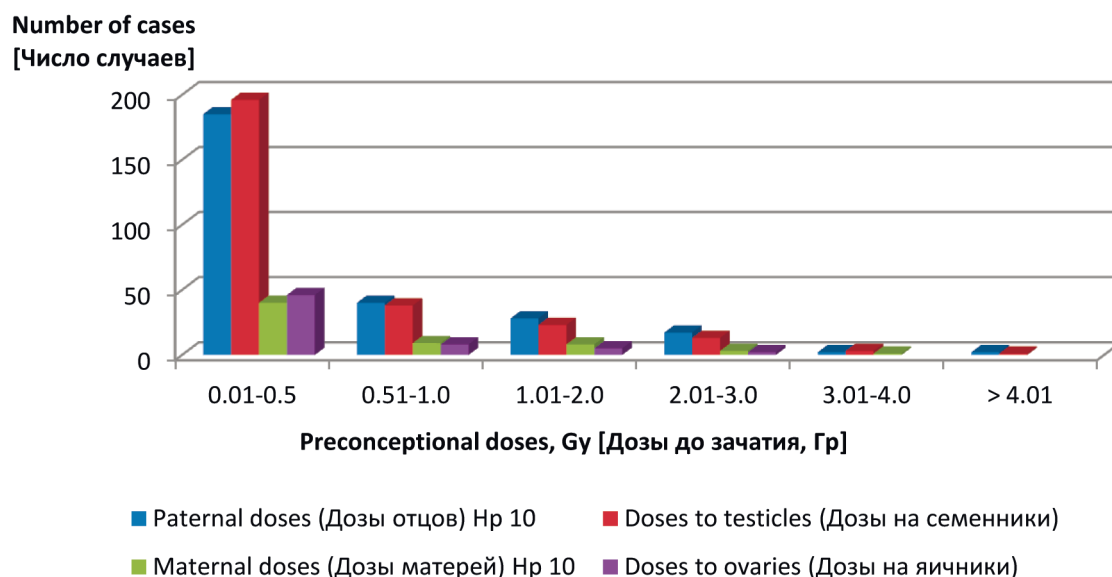


Fig. Distribution of cases of thyroid iodine deficiency disorders in Mayak PA workers' offspring taking into account parental accumulated preconceptional doses of external gamma-exposure

[Рис. Распределение числа случаев йододефицитных заболеваний ЩЖ у потомков работников ПО «Маяк» с учетом родительских накопленных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения]

The calculation of the relative risk of endocrine-metabolic diseases among children of exposed and non-exposed parents was carried out both in general for each subclass and separately for each nosology. Statistically significant relative risk values are presented in Table 6.

Assessment of relative risk of endocrine and metabolic pathology in exposed and non-exposed parents' offspring had indicated a significant predominance of thyroid disorders in Mayak PA workers' offspring in the whole group – RR 1.64 (CI 1.34-2.01), among boys – 2.0 (1.38-2.9) and among girls – 1.59 (1.25-2.02). Just as in the previous comparative analysis, statistically significant differences were found for the subclass "Malnutrition" that is registered more often in the group of non-exposed parents' children: RR 0.92 (0.89-0.96). RR values in other subclasses of endocrine and metabolic disorders did not reveal any essential difference between the groups.

Risk of thyroid diseases related to iodine deficiency among the offspring of Mayak PA personnel was almost two times higher than the values in the control group: RR 1.92 (CI 1.3-2.84) among boys, 1.68 (1.29-2.2) among girls, 1.7 (1.36-2.12) in the whole group. There was no statistically significant increase in the risk of other non-tumor thyroid diseases.

В ретроспективном исследовании среди 24 588 взрослых и 20 087 детей, выживших после аварии на ЧАЭС, Каминский О.В. et al. [30] акцентируют внимание на значимом превышении болезней ЩЖ у первого поколения облученных родителей, средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения которых составила 0,187 Гр.

С целью уточнения вопроса, существуют ли какие-либо особенности прекоцептивного облучения родителей при детской тиреопатологии, был проведен анализ йододефицитных состояний с учетом доз профессионального радиационного воздействия. Анализ суммарных прекоцептивных доз производственного внешнего гамма-облучения родителей детей с йододефицитом (табл. 5) показал меньший диапазон доз, но малые отличия средних значений в сравнении с ранее рассмотренными дозиметрическими данными для всей группы потомков работников ПО «Маяк» (см. табл. 2). Профессиональные дозы отцов незначимо превышали дозы прекоцептивного облучения матерей.

Распределение случаев йододефицита у детей по категориям родительских прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения на производстве показало, что чаще всего данная тиреоидная патология регистрировалась

Table 6

Relative risk of endocrine and metabolic disorders

[Таблица 6]

Относительный риск эндокринно-обменных расстройств

Sex [Пол]	Group [Группа]	Outcome [Исход]		RR (95%CI) [OR (95% ДИ)]
		Found [Есть]	Not found [Нет]	
Disorders of thyroid gland [Болезни щитовидной железы] (E00-E07)				
Boys [Мальчики]	Exposed* [Экспонированные*]	158	4618	2.0**
	Unexposed [Неэкспонированные]	33	1963	(1.38-2.9)
Girls [Девочки]	Exposed [Экспонированные]	242	4303	1.59**
	Unexposed [Неэкспонированные]	86	2477	(1.25-2.02)
Both [Оба пола]	Exposed [Экспонированные]	400	8921	1.64**
	Unexposed [Неэкспонированные]	119	4440	(1.34-2.01)
Malnutrition [Недостаточность питания] (E40-E46, E50-E64)				
Boys [Мальчики]	Exposed [Экспонированные]	2056	2720	0.94**
	Unexposed [Неэкспонированные]	912	1084	(0.89-0.99)
Girls [Девочки]	Exposed [Экспонированные]	1990	2555	0.91**
	Unexposed [Неэкспонированные]	1231	1332	(0.86-0.96)
Both [Оба пола]	Exposed [Экспонированные]	4046	5275	0.92**
	Unexposed [Неэкспонированные]	2143	2416	(0.89-0.96)
Iodine-deficiency-related thyroid disorders and allied conditions [Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния] (E01)				
Boys [Мальчики]	Exposed [Экспонированные]	138	4638	1.92**
	Unexposed [Неэкспонированные]	30	1966	(1.3-2.84)
Girls [Девочки]	Exposed [Экспонированные]	206	4339	1.68**
	Unexposed [Неэкспонированные]	69	2494	(1.29-2.2)
Both [Оба пола]	Exposed [Экспонированные]	344	8977	1.70**
	Unexposed [Неэкспонированные]	99	4460	(1.36-2.12)

* – children of the parents exposed to preconceptional occupation radiation, ** - statistically significant differences with comparison group.

[* – дети, чьи родители подверглись прекоцептивному облучению на производстве, ** - статистически значимые различия с группой сравнения].

As the result, risk of such outcomes as thyroid pathology including thyroid disorders related to iodine deficiency in Mayak PA workers' offspring aged under 15 was statistically significantly higher compared to the group of children without a factor of parental preconceptional industrial exposure.

The factor analysis we had performed earlier in the cohort of Mayak PA female workers' offspring indicated a significant role of preconceptional occupational contact with ionizing radiation sources in development of endocrine pathology in children (dispersion 6.2%) and a high factor weight of the variable "Dose to gonads" (0.8) characterizing maternal preconceptional accumulated absorbed dose of external gamma-exposure to ovaries [34].

To date explanation of pathophysiological mechanisms resulting in more frequent and earlier dysfunction of endocrine system, in particular, of a thyroid as a target organ in children of individuals exposed prior to conception, is a difficult task. Certain mechanisms of radiation effects to human gametogenesis and transgenerational transfer of radiation-induced effects remain poorly examined.

Potential of thyroid tissue to struma formation could be caused by damages in regulating mechanisms of hypothalamic-pituitary thyroid system in offspring. It is known that "importance of iodine for body growth and development determines rigid regulating mechanisms of its intake, distribution and homeostasis" [35]. Under conditions of iodine deficiency, biosynthesis of thyroid hormones regulated by hypothalamic-pituitary thyroid system on the principle of feedback is disrupted, and long-term hyperproduction of thyroid stimulating hormones leads to a goitrous effect. Therefore, genetic features of neuroendocrine regulation in offspring whose parents were exposed to preconceptional radiation could result in more frequent and earlier thyrocytes proliferation. Solntseva A.V. and Yakimovich N.I. point at more severe manifestations of even mild case of iodine deficiency in children with genetically modified function of hypothalamic-pituitary thyroid system and biosynthesis of thyroid hormones [36].

Epigenetic modifiers are considered as triggers of endocrine and metabolic pathology along with genetic predisposition and external effects of environmental factors [37] as far as "epigenetic and epigenomic genome modifications act as an interface between environment and organism" [38]. Tyrtova L.V. et al. [39], when describing genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, note that DNA epigenetic features can be inherited with full penetrability (100%), and in distinction from genetic information, can be reproduced within 3-4 generations. Scientific search of long term genetic and epigenetic disorders in radiation-exposed individuals and their offspring is continued [40].

Conclusions

The retrospective epidemiological analysis of endocrine and metabolic disorders was performed for 13 880 children aged under 15 born in CATU Ozyorsk in 1949-1973; parents of 9321 of these children were exposed to long term preconceptional occupational radiation at Mayak PA.

A comparative assessment of the class "Endocrine, nutritional and metabolic diseases" had revealed the following special features:

1. The subclass "Malnutrition" presented by rickets and mild protein-calorie deficiency cases took the lead in both

при прекоцептивном облучении родителей в области малых доз (рис.).

В настоящее время не существует возможности проследить дальнейшее развитие неопухолевой патологии ЩЖ среди этих детей. Последствиями йоддефицитных состояний могут быть формирование во взрослом возрасте гипотиреоза, многоузловатого токсического зоба и его осложнений, неблагоприятные акушерские и неонатальные исходы [31, 32].

Что касается малигнизации тиреоидной патологии, то, согласно Канцер-регистру г. Озерска, злокачественные неоплазмы ЩЖ были диагностированы впоследствии среди 0,19% (26/13880) членов когорты детского населения ЗАТО, вошедших в исследуемые группы, из них 0,16% (15/9321) среди потомков работников ПО «Маяк» и 0,24% (11/4559) среди потомков необлученных лиц, $p > 0,05$. Средний возраст установления диагноза ЗНО ЩЖ в основной группе был 42,6 года (диапазон 26,5–53,5 лет), в группе сравнения – 38,1 лет (25,7–58,9). Медиана возраста малигнизации составила в основной группе 44,7 года [интерквартильный размах 38,9–47,9], в контроле – 36,8 [28,7–45,2]. Наиболее часто тиреоидный рак развивался у женщин: 80% (12/15) в основной группе, 90,9% (10/11) в группе сравнения, $p > 0,05$. Анализ гистологических типов рака показал, что в обеих группах чаще всего наблюдалась фолликулярная аденокарцинома ЩЖ. Согласно анализу тиреоидного рака у жителей Челябинской области, наряду с преобладанием рака у женщин в возрасте 30–50 лет и высокодифференцированных карцином среди гистологических форм, показано отсутствие зависимости частоты и характера распространения ЗНО ЩЖ от выраженности зобной эндемии [33].

Расчет относительного риска эндокринно-обменных болезней среди детей экспонированных и неэкспонированных родителей был проведен как в целом для каждого подкласса, так и отдельно для каждой нозологии. Статистически значимые величины относительного риска представлены в таблице 6.

Оценка относительного риска выделила значимое преобладание болезней ЩЖ у потомков работников ПО «Маяк» в целом по группе – ОР 1,64 (ДИ 1,34–2,01), среди мальчиков – 2,0 (1,38–2,9) и среди девочек – 1,59 (1,25–2,02).

Как и в предыдущем сравнительном анализе, статистически значимые различия были найдены для подкласса «Недостаточность питания», чаще регистрируемого в группе детей неэкспонированных родителей: ОР 0,92 (0,89–0,96). Показатели ОР среди остальных подклассов эндокринно-обменных расстройств не обозначили существенной разницы между группами.

Среди нозологических форм риск болезней щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, среди потомков персонала ПО «Маяк» почти вдвое превышал показатели в контроле: ОР 1,92 (ДИ 1,3–2,84) среди мальчиков, 1,68 (1,29–2,2) среди девочек, 1,7 (1,36–2,12) в целом по группе. Статистически значимого увеличения риска других неопухолевых заболеваний ЩЖ не было обнаружено.

В итоге среди потомков персонала ПО «Маяк» в возрасте до 15 лет риск исходов в виде тиреоидной патологии, в том числе болезней ЩЖ, связанных с йодной недостаточностью, был статистически значимо выше, чем в

groups, with statistically significant excess in the control group among girls ($p=0.012$) and in the whole group ($p<0.01$);

2. The subclass "Disorders of thyroid gland" with incidence of thyroid pathology significantly higher in Mayak PA workers' offspring by the sum of observation and by sex ($p<0.001$) was in the second place;

3. Among thyroid diseases iodine-deficient conditions with the spectrum mainly presented by diffuse nontoxic thyroid growth with long term preservation of euthyroid status were mostly registered in both groups.

4. In the group of Mayak PA workers' offspring, iodine-deficient thyroid states were registered significantly more often ($p<0.001$) and with earlier disease onset compared to the controls.

5. Distribution of iodine-deficient thyroid conditions in children by the categories of parental preconceptional accumulated doses of external occupational gamma-radiation revealed that the most cases related to parental preconceptional exposure in the range of low doses.

6. No difference between incidence of thyroid pathology malignant transformation in the groups was found: thyroid cancers were further diagnosed in 0.16% (15/9321) of Mayak PA workers' offspring and in 0.24% (11/4559) of non-exposed individuals' offspring ($p>0.05$) with the average age of manifestation 42.6 and 38.1 years, correspondingly, and the most frequent histological type in both groups was thyroid follicular adenocarcinoma.

7. Calculation of relative risk indicated a statistical significance of effect of parental prolonged preconceptional occupational contact with ionizing radiation sources on the development of thyroid pathology in general and iodine-deficient thyroid states, in particular, in the offspring.

It should be noted that children in both groups were born and resided in CATU and, consequently, were in the same conditions of iodine intake from environment, medical care, possible technogenic radiation exposure. Therefore, all other conditions being equal, significant increase of iodine-deficient thyroid pathology among Mayak PA workers' offspring cannot be explained by external factors and, most likely, is the evidence of increased susceptibility of thyroid tissue to iodine deficiency and genetic predisposition to its hypertrophy and hyperplasia.

It is necessary to continue research of late effects of long term radiation exposure in order to understand the contribution of parental radiation exposure to pathogenesis of offspring's health problems, including genetic and epigenetic predispositions for neuroendocrine imbalance, increased sensibility of the endocrine system and, as a result, earlier development of endocrine and metabolic disorders.

Revealed special characteristics of endocrine and metabolic pathology in Mayak PA workers' children can be used for medical monitoring of the offspring of individuals chronically exposed to occupational radiation for formation of the risk groups, timely registration and treatment of these states.

Information about the authors' personal contribution to the paper

Sosnina S.F. – research concept; data analysis; writing the text;

Okatenko P.V. – formation of the study groups; statistical data analysis;

группе детей, где отсутствовал фактор преконцептивного облучения родителей на производстве.

Проведенный нами ранее факторный анализ в когорте потомков работниц ПО «Маяк» показал значимую роль преконцептивного профессионального контакта с источниками ионизирующих излучений в развитии эндокринной патологии у детей (6,2% дисперсии) и высокую факторную нагрузку переменной «Доза на гонады» (0,8), характеризующей материнскую преконцептивную накопленную поглощенную дозу внешнего гамма-облучения на яичники [34].

Объяснение патофизиологических механизмов, приводящих к более частой и ранней дисфункции эндокринной системы и, в частности, щитовидной железы как органа-мишени, у детей преконцептивно облученных лиц является на данный момент трудноразрешимой задачей. Конкретные механизмы воздействия облучения на гамеогенез человека и трансгенерационный перенос радиационно-индуцированных эффектов остаются не до конца исследованными.

Склонность ткани ЩЖ к формированию струмы могла быть обусловлена нарушениями механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у потомков. Известно, что «важность йода для роста и развития организма предопределяет наличие жестких механизмов регуляции его поступления, распределения и гомеостаза» [35]. В условиях йододефицита нарушается биосинтез гормонов ЩЖ, в свою очередь, регулируемых гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой по принципу обратной связи, и длительная гиперпродукция тиреотропного гормона вызывает струмогенный эффект. Вследствие этого генетические особенности нейроэндокринной регуляции у потомков, чьи родители подверглись преконцептивному радиационному воздействию, могли привести к более частой и ранней пролиферации тиреоцитов. На более тяжелые проявления даже легкой степени йододефицита у детей с генетически измененным функционированием гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и биосинтезом гормонов ЩЖ указывают Солнцева А.В. и Якимович Н.И. [36].

Наряду с генетической предрасположенностью и внешним воздействием факторов окружающей среды, в качестве триггеров эндокринно-обменной патологии рассматриваются эпигенетические модификации [37], поскольку «эпигенетические и эпигеномные модификации генома выступают в качестве интерфейса между средой и организмом» [38]. Тыртова Л.В. и др. [39], описывая генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, отмечают, что эпигенетические особенности ДНК могут передаваться по наследству с полной (100%) пенетрантностью и, в отличие от генетической информации, могут воспроизводиться в течение не более 3–4 поколений. Научный поиск долгосрочных генетических и эпигенетических нарушений у подвергшихся радиационному воздействию людей и их потомков продолжается [40].

Заключение

Ретроспективный эпидемиологический анализ эндокринно-обменных нарушений проведен среди 13 880 детей до 15-летнего возраста, родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949–1973 гг., из которых у 9321 ребенка ро-

Sokolnikov M.E. – general project management; approval of the paper final version for publication.

Information on conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Information on the financial support

The study was not sponsored.

References

1. Palyga GF, Chibisova OF, Ivanov VL, Dergilev AA, Zhavoronkov LP, Panfilova VV, et al. Effect of irradiation of male rats on the development of posterities of two generations. *Radiatsiya i risk (Byulleten' Nacional'nogo radiacionno-epidemiologicheskogo registra) = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry)*. 2011;20(1): 19-23. (In Russian).
 2. Dubrova YE, Sarapultseva EI. Radiation-induced transgenerational effects in animals. *International Journal of Radiation Biology*. 2020 Aug 3:1-7. DOI: 10.1080/09553002.2020.1793027.
 3. Yushkova E. Radiobiological features in offspring of natural populations of *Drosophila melanogaster* after Chernobyl accident. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2022 Feb; 63(2): 84-97. DOI: 10.1002/em.22476.
 4. Nakamura N, Suyama A, Noda A, Kodama Y. Radiation effects on human heredity. *Annual Review of Genetics*. 2013; 47: 33-50. DOI: 10.1146/annurev-genet-111212-133501.
 5. Brenner DJ. Should we worry about inherited radiation risks? *The Lancet. Oncology*. 2015 Oct; 16(13): 1275-6. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00270-3.
 6. Tatsukawa Y, Cologne JB, Hsu WL, Yamada M, Ohishi W, Hida A, et al. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *Journal of Radiological Protection: Official Journal of the Society for Radiological Protection*. 2013 Jun; 33(2): 281-93. DOI: 10.1088/0952-4746/33/2/281.
 7. Kaminskyi OV, Kopylova OV, Afanasyev DE, Muraviova IM, Chikalova IG, Dombrovska NS. Clinical-metabolic and hormonal relationships between parathyroid disease and other non-cancerous endocrine disorders in the Chernobyl NPP accident survivors. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology* 2021 Dec; 26: 410-25. DOI: 10.33145/2304-8336-2021-26-410-425.
 8. Herrmann T, Thiede G, Trott KR, Voigtman L. Offsprings of preconceptionally irradiated parents. Final report of a longitudinal study 1976-1994 and recommendations for patients' advisory. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2004 Jan; 180(1): 21-30. DOI: 10.1007/s00066-004-1223-4.
 9. Draper G. Preconception exposures to potential germ-cell mutagens. *Radiation Protection Dosimetry*. 2008; 132 (2): 241-5. DOI: 10.1093/rpd/ncn256.
 10. Sosnina SF, Kabirova NR, Okatenko PV, Rogacheva SA, TsarevaYuV, Gruzdeva EA, et al. Ozyorsk Children's Health register: development results, management guidelines, potential and prospects. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii = Extreme Medicine*. 2017; 61(3): 95-103. (In Russian).
 11. Napier BA. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an introduction to the documentation. *Radiation Protection Dosimetry*. 2017; 176 (1-2): 6-9.
 12. Fomin EP, Okatenko PV, Koshurnikova NA. Retrospective development of the Cancer Register for Ozyorsk population and its use at analyzing morbidity rate of malignant tumors over the period from 1948 to 2005. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Radiation Safety Problems*. 2007;4: 54-62. (In Russian).
 13. Zelinskaya DI, Shiryayeva LV, Terleckaya RN. Current approaches to improving medical care to children with endocrine system diseases. *Zdravooohranenie Rossijskoj Federatsii = Health Care of the Russian Federation*. 2012; 3: 34-8. (In Russian).
- дители подверглись прекоцептивному пролонгированному производственному радиационному воздействию на ПО «Маяк».
- Сравнительная оценка класса «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» показала следующие особенности:
1. Лидирующее место в обеих группах занимал подкласс «Недостаточность питания», представленный случаями рахита и белково-энергетической недостаточности легкой степени, со статистически значимым превышением в группе сравнения среди девочек ($p=0,012$) и в целом по группе ($p<0,01$).
 2. Вторые позиции занимал подкласс «Болезни щитовидной железы», в котором частота тиреоидной патологии была значимо выше среди потомков работников ПО «Маяк» по сумме наблюдений и при разделении по полу ($p<0,001$).
 3. Среди болезней ЩЖ наиболее часто в обеих группах регистрировались йододефицитные состояния, спектр которых был, в основном, представлен диффузным нетоксическим увеличением ЩЖ с длительным сохранением эутиреоидного статуса.
 4. В группе потомков персонала ПО «Маяк» йододефицитные тиреоидные состояния регистрировались значительно чаще ($p<0,001$) и с более ранним началом заболевания, чем в контроле.
 5. Распределение йододефицитных состояний ЩЖ у детей по категориям прекоцептивных накопленных доз внешнего гамма-облучения родителей на производстве показало, что большинство случаев относились к прекоцептивному облучению в области малых доз.
 6. Разницы в группах по частоте малигнизации тиреоидной патологии не найдено: ЗНО ЩЖ были диагностированы впоследствии среди 0,16% (15/9321) потомков работников ПО «Маяк» и 0,24% (11/4559) потомков необлученных лиц ($p>0,05$) со средним возрастом манифестации в 42,6 и 38,1 года соответственно, и наиболее частым гистологическим типом в виде фолликулярной аденокарциномы ЩЖ в обеих группах.
 7. Расчет относительного риска показал статистическую значимость влияния фактора прекоцептивного пролонгированного производственного контакта родителей с источниками ионизирующих излучений на развитие у потомков тиреоидной патологии в целом и йододефицитных состояний ЩЖ в частности.
- Важно заметить, что дети в обеих группах родились и проживали в ЗАТО и, соответственно, находились в одинаковых условиях поступления йода из окружающей среды, медицинского обслуживания, возможного техногенного радиационного воздействия. В связи с этим при прочих равных условиях значимое увеличение йододефицитной патологии ЩЖ у потомков персонала ПО «Маяк» не может быть объяснено внешними причинами и, скорее всего, свидетельствует о повышенной чувствительности ткани ЩЖ к дефициту йода и генетической предрасположенности к её гипертрофии и гиперплазии.
- Продолжение изучения отдаленных последствий пролонгированного действия радиации необходимо для понимания вклада радиационного воздействия в патогенез отклонений здоровья потомков, в том числе генетических и эпигенетических предпосылок для нейроэндокринного дисбаланса, повышенной уязвимости эндокринной си-

14. Volosnikov DK, Sosnina SF. The medical and social characteristics of families with children of adolescent age residing in the closed administrative territorial formation Ozersk. *Sotsiologiya meditsiny = Sociology of Medicine*. 2010; 2: 59-61. (In Russian).
15. Tukov YA, Matveeva ES, Tarasova IS. Peculiarities of socially important diseases spread among schoolchildren depending on their sex and age. *Uralskiy medicinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2013; 9 (114): 94-9. (In Russian).
16. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitskii VYu, Terletskaia RN, Antonova EV. The condition and problems of adolescents' health of Russia. *Problemy social'noj gigieny, zdorooohraneniya i istorii mediciny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2014; 22 (6): 10-4. (In Russian).
17. Markova AI, Lyakhovich AV, Gutman MR. Parental quality of life as a determinant of children's health. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2012; 91 (2): 55-61. (In Russian).
18. Dolgushina NA, Kuvshinova IA. Assessment of iodine deficiency in children on the territory of the Chelyabinsk region and in the city of Magnitogorsk. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2017; 4: 39. (In Russian).
19. Platonova NM. Iodine deficiency: current status. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2015; 11 (1): 12-21. (In Russian).
20. Eliseeva YV, Istomin AV, Milushkina OY, Eliseev YY. Hygienic safety of the environment and the formation of the health of children and adolescents. Saratov: Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); 2016. 164 p. (In Russian).
21. Chirikova E, McConnell RJ, O'Kane P, Yauseyenko V, Little MP, Minenko V, et al. Association between exposure to radioactive iodine after the Chernobyl accident and thyroid volume in Belarus 10-15 years later. *Environmental Health: a Global Access Science Source*. 2022 Jan 7; 21(1): 5. doi: 10.1186/s12940-021-00820-0.
22. Hamada A, Takamura N, Meirmanov S, Alipov G, Mine M, Ensebaev R, et al. No evidence of radiation risk for thyroid gland among schoolchildren around Semipalatinsk Nuclear Testing Site. *Endocrine Journal*. 2003 Feb; 50(1): 85-9. doi: 10.1507/endocrj.50.85.
23. Ilyin LA, Arhangel'skaya GV, Konstantinov YuO, Likhtarev IA. Radioactive iodine in the problem of radiation safety. Moscow: Atomizdat; 1972. 272 p. (In Russian).
24. Glagolenko YV, Drozhko EG, Mokrov YG, Pyatin NP, Rovny SI, Anspaugh LR, et al. Reconstruction of ¹³¹I releases from stacks of the radiochemical plant of the Mayak Production Association for the period from 1948 to 1967. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti = Radiation Safety Problems*. 2008; Special issue: 52-61. (In Russian).
25. Zvonova IA. Internal doses to the public in the Fukushima prefecture from the Fukushima Daiichi NPP accident. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2020;13 (3): 98-109. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-98-109.
26. Troshina EA. Diffuse euthyroid goiter. The algorithms of treatment and prophylaxis with iodine preparations. A lecture. *Problemy Endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;60(5): 49-56. (In Russian).
27. Fucic A, Aghajanyan A, Druzhinin V, Minina V, Neronova E. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident. *Archives of Toxicology*. 2016 Sep; 90(9): 2147-59. DOI: 10.1007/s00204-016-1766-z.
28. Dudareva YA, Gurieva VA. Evaluation of Thyroid in Women Are at Risk Radiation Exposure and Their Descendants in Two Generations. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2015;10: 9-13. (In Russian).
29. Baleva LS, Yakovleva IN, Sipyagina AE, Karahan NM, Danilycheva LI, Zemlyanskaya ZK, et al. Morphofunctional

стемы и, как следствие, более раннего развития эндокринно-обменных нарушений.

Выявленные особенности эндокринно-обменной патологии у детей работников ПО «Маяк» могут быть использованы при медицинском мониторинге потомков лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию на производстве, для формирования групп риска, своевременной регистрации и лечения данных состояний.

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Соснина С.Ф. – концепция исследования; анализ данных; написание текста статьи;

Окatenко П.В. – формирование исследуемых групп, статистический анализ данных;

Сокольников М.Э. – общее руководство проектом, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Палыга Г.Ф., Чибисова О.Ф., Иванов В.Л., и др. Реализация лучевых эффектов в онтогенезе потомства двух поколений самцов, половые клетки которых облучены однократно в нестерилизующих дозах на стадии сперматид // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2011. Т. 20, № 1. С. 19–23.
2. Dubrova Y.E., Sarapultseva E.I. Radiation-induced transgenerational effects in animals // International Journal of Radiation Biology. 2020. Aug 3. P. 1–7. DOI: 10.1080/09553002.2020.1793027.
3. Yushkova E. Radiobiological features in offspring of natural populations of *Drosophila melanogaster* after Chernobyl accident // Environmental and Molecular Mutagenesis. 2022. Vol. 63, No. 2. P. 84–97. DOI: 10.1002/em.22476.
4. Nakamura N., Suyama A., Noda A., Kodama Y. Radiation effects on human heredity // Annual Review of Genetics. 2013. Vol. 47. P. 33–50. DOI: 10.1146/annurev-genet-111212-133501.
5. Brenner D.J. Should we worry about inherited radiation risks? // The Lancet. Oncology. 2015. Vol. 16, No. 13. P. 1275-1276. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00270-3.
6. Tatsukawa Y., Cologne J.B., Hsu W.L., et al. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study // Journal of Radiological Protection: Official Journal of the Society for Radiological Protection. 2013. Vol. 33, No. 2. P. 281–293. DOI: 10.1088/0952-4746/33/2/281.
7. Kaminsky O.V., Kopylova O.V., Afanasyev D.E., et al. Clinical-metabolic and hormonal relationships between parathyroid disease and other non-cancerous endocrine disorders in the Chernobyl NPP accident survivors // Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021. Vol. 26. P. 410–425. DOI: 10.33145/2304-8336-2021-26-410-425.
8. Herrmann T., Thiede G., Trott K.R., Voigtmann L. Offsprings of preconceptually irradiated parents. Final report of a longitudinal study 1976-1994 and recommendations for patients' advisory // Strahlentherapie und Onkologie. 2004. Vol. 180, No. 1. P. 21–30. DOI: 10.1007/s00066-004-1223-4.
9. Draper G. Preconception exposures to potential germ-cell mutagens // Radiation Protection Dosimetry. 2008. Vol. 132, No. 2. P. 241–245. DOI: 10.1093/rpd/ncn256.

- changes of the thyroid gland in children exposed to x-rays as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident and children born by exposed parents. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2012;7(4): 13-6. (In Russian).
30. Kaminskyi OV, Kopylova OV, Afanasyev DE, Pronin OV. Non cancer thyroid and other endocrine disease in children and adults exposed to ionizing radiation after the ChNPP accident. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2015 Dec; 20: 341-55.
31. Santos JAR, Christoforou A, Trieu K, McKenzie BL, Downs S, Billot L, et al. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Feb 12; 2(2): CD010734. DOI: 10.1002/14651858.CD010734.pub2.
32. Silva de Moraes N, Ayres Saraiva D, Corcino C, Berbara T, Schtscherbyna A, Moreira K, et al. Consequences of Iodine Deficiency and Excess in Pregnancy and Neonatal Outcomes: A Prospective Cohort Study in Rio de Janeiro, Brazil. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*. 2020 Dec;30(12): 1792-1801. DOI: 10.1089/thy.2019.0462.
33. Kulaev I.A. Clinical and morphological characteristics of malignant neoplasms of the thyroid gland and their combination with non-tumor pathology of the organ in residents of the Chelyabinsk region: abstract. diss. ... Doctor of Medical Sciences. Chelyabinsk; 2005, 48 p.
34. Sosnina SF, Okatenko PV. The endocrine metabolic disorders in children of female workers of nuclear energetics enterprise. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii = Health Care of the Russian Federation*. 2018;62(4): 211-9. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2018-62-4-211-219>.
35. Skalnaya MG. Iodine: biological role and significance for medical practice. *Mikroelementy v medicine = Microelements in Medicine*. 2018;19(2): 3-11. (In Russian).
36. Solnceva AV, Yakimovich NI. Iodine deficiency conditions in children. Minsk: BSMU; 2008. 28 p. (In Russian).
37. Koehler VF, Bojunga J. Autoimmunthyreoiditis [Autoimmune thyroid disease]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2021 Oct;146(20): 1329-36. DOI: 10.1055/a-1258-5674.
38. Patkin EL, Sofronov GA. Environment-dependent human diseases: the epigenetic mechanisms of their development and inheritance. *Medicinskij akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*. 2015;15(3): 7-23. (In Russian).
39. Tyrtova LV, Parshina NV, Skobeleva KV. Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, possibilities of prevention in childhood. *Pediatr = Pediatrician*. 2013;4(2): 3-11. (In Russian).
40. Kucher OV, Vidyborets SV. Long-term genetic and epigenetic disorders in persons exposed to ionizing radiation and their descendants (review). *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2021 Dec;26: 36-56. DOI: 10.33145/2304-8336-2021-26-36-56.
10. Соснина С.Ф., Кабирова Н.Р., Окатенко П.В., и др. Регистр здоровья детского населения г. Озёрска: результаты разработки, принципы ведения, возможности и перспективы // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. Т. 61, № 3. С. 95–103.
11. Napier B.A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an introduction to the documentation // Radiation Protection Dosimetry. 2017. Vol. 176, No. 1–2. P. 6–9. DOI: 10.1093/rpd/ncx020.
12. Фомин Е.П., Окатенко П.В., Кошурникова Н.А. Опыт ретроспективного создания канцер-регистра для населения г. Озёрска и анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями на его основе за период с 1948 по 2005 гг. // Вопросы радиационной безопасности. 2007. № 4. С. 54–62.
13. Зелинская Д.И., Ширяева Л.В., Терлецкая Р.Н. Современные подходы к совершенствованию медицинской помощи детям с заболеваниями эндокринной системы // Здоровоохранение Российской Федерации. 2012. № 3. С. 34–38.
14. Волосников Д.К., Соснина С.Ф. Медико-социальная характеристика семей, проживающих в закрытом административном территориальном образовании (г. Озёрск), имеющих детей подросткового возраста // Социология медицины. 2010. № 2. С. 59–61.
15. Тюков Ю.А., Матвеева Е.С., Тарасова И.С. Особенности распространения социально значимых заболеваний среди городских школьников в зависимости от пола и возраста // Уральский медицинский журнал. 2013. № 9 (114). С. 94–99.
16. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., и др. Состояние и проблемы здоровья подростков в России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. Т. 22. № 6. С. 10–14.
17. Маркова А.И., Ляхович А.В., Гутман М.Р. Образ жизни родителей как детерминанта здоровья детей // Гигиена и санитария. 2012. Том 91, № 2. С. 55–61.
18. Долгушина Н.А., Кувшинова И.А. Оценка йодного дефицита у детей на территории Челябинской области и в городе Магнитогорске // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. С. 30–39.
19. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. Т.11, № 1. С. 12–21.
20. Елисеева Ю.В., Истомин А.В., Милушкина О.Ю., Елисеев Ю.Ю. Гигиеническая безопасность среды обитания и формирование здоровья детей и подростков. Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2016. 164 с.
21. Chirikova E., McConnell R.J., O’Kane P., et al. Association between exposure to radioactive iodine after the Chernobyl accident and thyroid volume in Belarus 10-15 years later // Environmental Health: a Global Access Science Source. 2022. Vol. 21, No. 1. P. 5. DOI: 10.1186/s12940-021-00820-0.
22. Hamada A., Takamura N., Meirmanov S., et al. No evidence of radiation risk for thyroid gland among schoolchildren around Semipalatinsk Nuclear Testing Site // Endocrine Journal. 2003. Vol. 50, No.1. P. 85–89. DOI: 10.1507/endocrj.50.85.
23. Ильин Л.А., Архангельская Г.В., Константинов Ю.О., Лихтарев И.А. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. М.: Атомиздат, 1972. 272 с.
24. Глаголенко Ю.В., Дрожко Е.Г., Мокров Ю.Г., и др. Реконструкция выбросов в атмосферу 131I из труб радиохимического производства ПО «Маяк» за период с 1948 по 1967 гг. // Вопросы радиационной безопасности. 2008. Специальный выпуск. С. 52–61.
25. Звонова И.А. Дозы внутреннего облучения у населения префектуры Фукусима вследствие аварии на АЭС Фукусима-Дайичи // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 3. С. 98–109. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-98-109.

Received: June 16, 2022

26. Трошина Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода. Лекция // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60, № 5. С. 49–56.
27. Fucic A., Aghajanyan A., Druzhinin V., et al. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident // Archives of Toxicology. 2016. Vol 90, No. 9. P. 2147–2159. DOI: 10.1007/s00204-016-1766-z.
28. Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Оценка состояния щитовидной железы у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, и их потомков в двух поколениях // Экология человека. 2015. № 10. С. 9–13.
29. Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е., и др. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у детей, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и детей-потомков облученных родителей // Вопросы практической педиатрии. 2012. Т. 7, № 4. С. 13–16.
30. Kaminskyi O.V., Kopylova O.V., Afanasyev D.E., Pronin O.V. Non cancer thyroid and other endocrine disease in children and adults exposed to ionizing radiation after the ChNPP accident // Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2015. Vol. 20. P. 341–355.
31. Santos J.A.R., Christoforou A., Trieu K., et al. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. Vol. 2, No. 2. CD010734. DOI: 10.1002/14651858.CD010734.pub2.
32. Silva de Moraes N., Ayres Saraiva D., Corcino C., et al. Consequences of Iodine Deficiency and Excess in Pregnancy and Neonatal Outcomes: A Prospective Cohort Study in Rio de Janeiro, Brazil // Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association. 2020. Vol. 30, No. 12. P. 1792–1801. DOI: 10.1089/thy.2019.0462.
33. Кулаев И.А. Клинико-морфологическая характеристика злокачественных новообразований щитовидной железы и их комбинации с неопухолевой патологией органа у жителей Челябинской области: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2005. 48 с.
34. Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Эндокринно-обменные расстройства у детей работников предприятия атомной энергетики // Здравоохранение Российской Федерации. 2018. Т. 62, № 4. С. 211–219. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2018-62-4-211-219>.
35. Скальная М.Г. Йод: биологическая роль и значение для медицинской практики // Микроэлементы в медицине. 2018. Т. 19, № 2. С. 3–11.
36. Солнцева А.В., Якимович Н.И. Йоддефицитные состояния у детей. Минск: БГМУ, 2008. 28 с.
37. Koehler V.F., Bojunga J. Autoimmunthyreoiditis [Autoimmune thyroid disease] // Deutsche medizinische Wochenschrift. 2021. Vol. 146, No. 20. P. 1329–1336. DOI: 10.1055/a-1258-5674.
38. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эколого-зависимые заболевания человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования // Медицинский академический журнал. 2015. Т. 15, № 3. С. 7–23.
39. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте // Педиатр. 2013. Т. 4, № 2. С. 3–11.
40. Kucher O.V., Vidyborets S.V. Long-term genetic and epigenetic disorders in persons exposed to ionizing radiation and their descendants (review) // Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021. Vol. 26. P. 36–56. DOI: 10.33145/2304-8336-2021-26-36-56.

Поступила: 16.06.2022 г.

Svetlana F. Sosnina – PhD of Medical Sciences, Senior Researcher of Radiation Epidemiology Laboratory, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. **Address for correspondence:** Ozyorskoe shosse, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456783, Russia; E-mail: sosnina@subi.su

ORCID  <https://orcid.org/0000-0003-1553-0963>

Pavel V. Okatenko – Head of the group on computational hardware and software, Radiation Epidemiology Laboratory, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozyorsk, Russia


ORCID  <https://orcid.org/0000-0002-8260-1808>

Mikhail E. Sokolnikov – DM, Head of Epidemiology Department, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozyorsk, Russia


ORCID  <https://orcid.org/0000-0001-9492-4316>

Соснина Светлана Фаридовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России.

Адрес для переписки: 456783, Россия, Челябинская область, Озёрск, Озёрское шоссе, 19; E-mail: sosnina@subi.su

ORCID  <https://orcid.org/0000-0003-1553-0963>

Окatenко Павел Викторович – руководитель группы компьютерного и программного обеспечения, лаборатория радиационной эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

ORCID  <https://orcid.org/0000-0002-8260-1808>

Сокольников Михаил Эдуардович – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

ORCID  <https://orcid.org/0000-0001-9492-4316>

For citation: Sosnina S.F., Okatenko P.V., Sokolnikov M.E. Consequences of parental preconceptional irradiation: Endocrine-metabolic pathology in offspring. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2022. Vol. 15, No. 4, P. 15-33. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-4-15-33

Для цитирования: Соснина С.Ф., Окatenко П.В., Сокольников М.Э. Последствия прекоцептивного облучения родителей: эндокринно-обменная патология у потомков // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15, № 4. С. 15-33. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-4-15-33