

УДК 612.4:616-008.9:616-001.28

О. В. Камінський✉

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова 53, м. Київ, 04050, Україна

## ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ НЕЗЛОЯКІСНОЇ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ В ОСІБ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС, ТА РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНИХ ВЗАЄМОЗВ’ЯЗКІВ

**Мета дослідження.** Визначити роль міжсистемних гормональних зв’язків у розвитку найбільш поширених незлоякісних клініко-метаболічних порушень, що виникли в центральній та периферичній ланках ендокринної системи в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

**Матеріал та методи.** Проведено ретроспективний аналіз незлоякісних ефектів дії іонізуючого випромінювання на ендокринну систему 18 192 осіб, постраждалих внаслідок аварії (ОПВА) на ЧАЕС, за даними клініко-епідеміологічного реєстру ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України” за період 1993–2010 рр. Залучені антропометричні дані, лабораторні біохімічні та гормональні показники, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, дози зовнішнього опромінення, обчислювалися коефіцієнти інсулінорезистентності.

**Результати.** За даними клініко-епідеміологічного реєстру у ОПВА на ЧАЕС частота патології щитоподібної залози почала помітно зростати через 10 років після впливу радіаційного чинника, в середньому, становила 39,33 %, для вузлового зоба 14,35 % ( $p \leq 0,01$  до загальної популяції) та для хронічного аутоімунного тиреоїдиту близько 8% ( $p \leq 0,01$ ). При проведенні поглибленого клінічного верифікаційного дослідження ОПВА частота дифузного нетоксичного зоба становила 40,4 % ( $\chi^2_{\text{Ятса}} = 73,82$ ;  $p = 0$ ), вузлового зоба – 23,1 % ( $\chi^2_{\text{Ятса}} = 14,13$ ;  $p = 0,002$ ) по відношенню до осіб з групи контролю (4,8 та 17,6 %, відповідно). В обстежених осіб встановлені міжсистемні гормональні зв’язки, що свідчать про формування тиреоїдної патології під впливом дії іонізуючого випромінювання завдяки інсулінорезистентності на тлі надлишкового накопичення жирової тканини, що супроводжується зростанням індексу маси тіла, рівнів С-пептиду та лептину, виникнення ліпідних порушень.

**Висновки.** Встановлено достовірне підвищення частоти патології щитоподібної залози (у 1,5–3 рази), цукрового діабету 2 типу (у 3–7 разів), передожиріння і ожиріння (на 25,67 %), метаболічного синдрому (у 5 разів) у віддалені післяаварійні терміни у порівнянні з загальною популяцією населення України. Виявлені складні патогенетичні міжсистемні гормональні взаємозв’язки, що сприяють виникненню патології щитоподібної залози за рахунок розвитку інсулінорезистентності, супутньої гіперінсулінемії, збільшення індексу маси тіла та інших гормональних і біохімічних чинників.

**Ключові слова:** аварія на ЧАЕС; особи, які постраждали внаслідок аварії, іонізуюче випромінювання; ендокринна система; щитоподібна залоза; ожиріння; цукровий діабет.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 256–266.*

✉ Камінський Олександр Валентинович, e-mail: endocriner@gmail.com

O. V. Kaminskiy✉

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

## Peculiarities of non-malignant endocrine disease in the Chernobyl NPP accident survivors, and hormonal interaction role

**Study objective.** Identification of the role of intersystemic hormonal interactions in development of most prevalent central and peripheral non-malignant clinical/metabolic endocrine disorders in the Chernobyl NPP accident (ChNPPA) survivors.

**Materials and methods.** Retrospective assay of non-malignant radiation effects on endocrine system was applied in 18,192 survivors of the ChNPPA. Data from the Clinical/Epidemiological Register of the SI “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” for the period of 1993–2003 were involved. Anthropometric values, biochemical and hormonal assay indices, diagnostic thyroid ultrasound data, external radiation dose values were taken into account both with calculated insulin resistance index.

**Results.** Thyroid disease incidence in ChNPPA survivors increased dramatically 10 years upon radiation impact being 39.33 % in average, 14.35 % ( $p \leq 0.01$  vs. entire population) for nodular goiter, and about 8 % for autoimmune thyroiditis ( $p \leq 0.01$  vs. the same). As a result of an advanced examination of ChNPPA survivors the incidence of diffuse non-toxic goiter was 40.4 % ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 73.82$ ;  $p = 0$ ), of nodular goiter – 23.1 % ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 14.13$ ;  $p = 0.002$ ) vs. values in the control group (4.8 % and 17.6 % respectively). Some hormonal interactions were identified in study subjects indicating the thyroid disease onset under radiation impact through insulin resistance at the background of adipose tissue excess followed by body mass index increase, elevation of serum C-peptide and leptin levels, and onset of lipid metabolic disorders.

**Conclusions.** Significant increase of the incidence of thyroid disease (1.5–3-fold), diabetes mellitus (3–7-fold), pre-obesity and obesity (in 25.67 %), and metabolic syndrome (5-fold) vs. entire population of Ukraine was found in remote terms upon the accident. Intricate pathogenetic intersystemic hormonal interactions were identified predisposing to thyroid disease due to insulin resistance, accompanying hyperinsulinemia, increased body mass index and some other hormonal and biochemical factors.

**Key words:** ChNPP accident, accident survivors, ionizing radiation, endocrine system, obesity, diabetes mellitus.

*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2014;19:256-266.*

Україна є державою, значна частина населення якої постраждала внаслідок аварії на ЧАЕС. Суттєве місце в зростанні захворюваності населення України, у тому числі в осіб, які постраждали внаслідок аварії (ОПВА) на ЧАЕС, займають ендокринні порушення. Їх виникнення спричинює зниження працездатності населення, зменшення якості та тривалості життя, потребує значних фінансових витрат на лікування та реабілітацію хворих. Попередні та нові дослідження, проведені провідними науковими установами, встановили зростання патології щитоподібної залози (ЩЗ), особливо у регіонах, які зазнають дії негативних чинників довкілля, у тому числі після аварії на ЧАЕС, та з природним дефіцитом йоду, котрий існує на території України. Існує обмежена кількість робіт [1–4], що присвячені непухлинним ефектам при впливі іонізуючого випромінювання (ІВ) на ендокринну систему, тому ці питання потребують подальшого уточнення.

The significant part of population in Ukraine had survived after the Chernobyl NPP accident (ChNPPA). Endocrine disorders possess a meaningful place in elevated morbidity of the Ukrainian population including the ChNPPA survivors. All that leads to decreased labor ability, decrease in life quality and life span, and requires the significant expenditures on health-care and rehabilitation. Previous and new research held at the leading scientific institutions resulted in revelation of an increased thyroid disease incidence especially in regions exposed to unfavorable environmental impact including the ChNPPA factors and natural environmental iodine deficiency in Ukraine. There are few works [1–4] dedicated to the non-tumor effects of ionizing radiation (IR) on endocrine system, thus the issue ought to be evaluated further.

Відомо, що для виникнення більшості ендокринних захворювань існує генетична передумова, яка реалізується саме під впливом чинників навколишнього середовища. Оскільки дія ІВ вражає генетичний апарат клітин, це може призводити до нестабільності її геномного апарату [5–8], соматичних мутацій і, як наслідок, – до зниження ефективності репарації опромінених клітин, заміни їх сполучною тканиною, порушень фізіологічних внутрішньосистемних зв'язків і рецепторної взаємодії гормонів, що сприяє формуванню тканинної резистентності до їх дії, нездатності синтезувати адекватні кількості гормонів. Негативний комбінований вплив чинників Чорнобильської аварії на ендокринну систему призвів до розвитку гормональних порушень енергетичних механізмів регуляції маси тіла, зміни поведінкових харчових реакцій, збільшення випадків формування надлишку маси тіла [9–10], дисліпідемії, оксидативного стресу, що сприяло виникненню тиреоїдної патології [11], цукрового діабету (ЦД) [12] та інших захворювань, котрі мають більш агресивний перебіг і первинну резистентність до лікування, супроводжуються асоційованими клінічними серцево-судинними, нейропсихіатричними та іншими проявами.

#### **МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Визначити роль міжсистемних гормональних зв'язків у розвитку найбільш поширених незлоякісних клініко-метаболічних порушень, що виникли в центральній та периферичній ланках ендокринної системи в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

#### **МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ**

Виконана ретроспективна оцінка даних 18 192 осіб з бази “Клініко-епідеміологічний реєстр” (КЕР) Державної установи “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України” (ННЦРМ) за 18 років (період 1993–2010 рр.), які були здорові або мали різноманітний спектр ендокринної патології (ЩЗ, зміни маси тіла, порушення вуглеводного і/або ліпідного обмінів та інші), пройшли обстеження (біохімічне, гормональне, інструментальне) у клініці або поліклініці радіаційного реєстру ННЦРМ. До категорії ОПВА (середня доза зовнішнього опромінювання  $0,094 \pm 0,03$  Гр) на ЧАЕС були віднесені учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС (7588 осіб, доза  $0,134 \pm 0,3$  Гр), евакуйовані з Чорнобильської зони (6367 осіб, доза  $0,052 \pm 0,1$  Гр), мешканці радіоактивно забруднених територій (4237 осіб, доза  $0,014 \pm 0,17$  Гр). До контрольної групи увійшли меш-

Genetic background is recognized for the vast majority of endocrine disease, where the disease itself occurs just under environmental impacts. As the IR affects cellular genetic apparatus it can lead to cellular genomic instability [5–8], somatic mutations and as a result to decreased reparative capacity of irradiated cells, their replacement with a connective tissue, abnormalities of physiological intrasystem pathways and hormonal receptor interactions finally predisposing to hormonal tissue resistance and inability of adequate hormonal synthesis. Unfavorable combined impact of the ChNPPA factors on endocrine system has led to abnormalities of hormonal regulation of energy metabolism, body mass, eating behavior, both with increased incidence of body mass excess [9–10], dyslipidemia, and oxidative stress predisposing to thyroid disease [11], diabetes mellitus [12], and other disorders peculiar with more aggressive disease progress and primary drug resistance followed by the associated clinical cardiovascular, neuropsychiatric and other manifestations.

#### **STUDY OBJECTIVE**

Identification of the role of intersystemic hormonal interactions in development of most prevalent central and peripheral non-malignant clinical/metabolic endocrine disorders in the Chernobyl NPP accident (ChNPPA) survivors.

#### **MATERIALS AND METHODS**

Data from the Clinical/Epidemiological Register of the SI “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (NRCRM) for the 18-years period (1993–2010) were analyzed on persons ( $n=18,192$ ) been healthy or had having a range of endocrine disease (thyroid disorders, body mass abnormalities, carbohydrate and/or lipid metabolic disorders etc.). Biochemical, hormonal and instrumental examination was applied to study subjects at the NRCRM Clinic or Outpatient Clinic of Radiation Registry. The ChNPPA cleanup workers (CUW) ( $n = 7588$ ,  $0.134 \pm 0.3$  Gy radiation dose), Chernobyl exclusion zone evacuees ( $n = 6367$ ,  $0.052 \pm 0.1$  Gy dose), and residents of contaminated regions ( $n = 4237$ ,  $0.014 \pm 0.17$  Gy dose) were grouped as the ChNPPA survivors ( $0.094 \pm 0.03$  Gy dose). Ukrainian citizens

канці України, переважно з м. Києва і Київської області, які офіційно не зазнали впливу ІВ під час аварії на ЧАЕС.

Найбільш повні дані були отримані при проведенні клінічного дослідження осіб (загалом 1195 осіб: основна група – 606 осіб, контрольна група – 589 осіб). Середній вік всіх обстежених осіб становив  $43,25 \pm 0,37$  роки (18–75 років на час обстеження).

З антропометричних показників визначалися довжина та маса тіла, розраховувався індекс маси тіла (ІМТ). Лабораторні показники ліпідного обміну у сироватці крові визначали ферментативними методами. Ультразвукове дослідження ЩЗ проводилось у режимі реального часу з використанням лінійного датчика з частотою 7,5–10 МГц, для визначення її об'єму застосовували методику (Brun, 1981) з використанням уточнюючого коефіцієнту. Функціональний стан ендокринної системи оцінювали за допомогою дослідження вмісту у сироватці крові низки гормонів шляхом імунорадіометричного аналізу, крім того, обчислювалися структурні математичні моделі НОМА, QUICKI. Результати ретроспективного аналізу в подальшому обчислювалися математично, а статистична обробка отриманих даних проводилася із застосуванням методів варіаційної статистики шляхом розрахунку середніх значень ( $M \pm m$ ,  $M \pm \sigma$ ,  $t$ -критерію Стьюдента). При розрахунку статистичної значущості, її рівень  $p \leq 0,05$  вважали статистично достовірним. Кореляційний аналіз (зв'язок між двома змінними) проведений за допомогою параметричного (лінійного) коефіцієнту Пірсона ( $r$ ) у програмі SPSS (версії 17–19). У малочисельних вибірках для визначення асоційованості даних за величиною використовували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмана. Для порівняння двох змінних, що вважаються взаємно незалежними застосовували тест  $\chi^2$ -квадрат ( $\chi^2$ ), розподілення Пірсона, в тому числі з поправкою Ятса на правдоподібність ( $\chi^2_{\text{Ятса}}$ ), що обчислювалися за допомогою комп'ютерної програми Statistica (версія 6,0).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

### 1. Стан тиреоїдної системи

При проведенні аналізу даних, отриманих з клініко-епідеміологічного реєстру ННЦРМ, встановлено, що серед 18 192 ОПВА на ЧАЕС частота патології ЩЗ, в середньому, становила 39,33 % (рис. 1).

Вона почала помітно зростати через 10 років після впливу радіаційного чинника, але терміни реалізації для різних її нозологій були відмінними. Серед всіх постраждалих осіб дорослого віку її частота, в середньому за роками, становила для вузлового зоба 14,35 % ( $p \leq 0,01$  до загальної популяції) та ~8 % ( $p \leq 0,01$  до контро-

mainly residing in Kiev city and Kiev province officially not exposed to IR impact after the ChNPPA were recruited as a control group.

The most complete data set was received through the clinical examination of 1195 persons (606 survivors and 689 subjects in the control group). Average age of all study subjects was  $43.25 \pm 0.37$  years (18–75 range at examination).

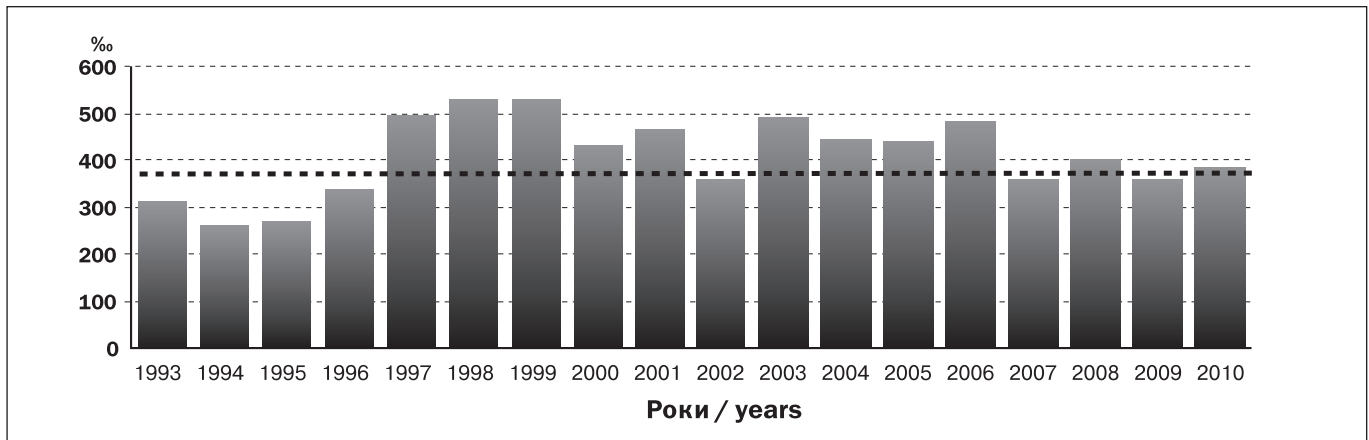
Among anthropometric indices the height and bodyweight were determined with body mass index (BMI) calculation. Laboratory parameters of lipid metabolism were assayed in serum with enzymatic methods. Thyroid ultrasound was applied in a real-time mode using 7.5–10 MHz linear transducer. Thyroid volume was assayed with approach by Brun (1981) using a qualifying factor. Functional status of endocrine system was estimated through the serum hormonal assay with radioimmune method application. Moreover, HOMA and QUICKI structural mathematical models were calculated. Further the results of retrospective analysis were received with statistical data management application using the methods of variation statistics i.e. the mean values were calculated ( $M \pm m$ ,  $M \pm \sigma$ , Student's  $t$ -test). Value of  $p \leq 0.05$  was considered a statistically significant threshold. Correlation analysis (i.e. check of relationship between two variables) was applied using a parametric (linear) Pearson coefficient ( $r$ ) in the program SPSS (version 17–19). The non-parametric Spearman's rank correlation coefficient was used to determine data associations in limited samples. The chi-square test ( $\chi^2$ ), Pearson distribution including the adjusted Yates' correction for plausibility ( $\chi^2_{\text{Yates}}$ ) calculated by a computer program Statistica (version 6.0) were used to compare the mutually independent variables.

## RESULTS AND DISCUSSION

### 1. Thyroid system

Thyroid disease incidence in 18,192 survivors of the ChNPPA was 39.33 % in average (according to data analysis from the NRCRM Clinical-Epidemiological Registry) (figure 1).

The incidence started to increase significantly 10 years upon radiation impact however the terms of onset of specific diseases were different. Nodular goiter incidence at the mean was 14.35 % ( $p \leq 0.01$  vs. the entire population), and incidence of autoimmune thyroiditis (AIT) was



**Рисунок 1.** Динаміка частоти тиреоїдної патології серед осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, за роками (серед 18 192 осіб, за даними КЕР ННЦРМ)

**Figure 1.** Trend of thyroid disease incidence in ChNPPA survivors by years (n = 18,192, NRCRM CER data)

лю) для хронічного аутоімунного тиреоїдиту (ХАТ). Такі результати співпадають зі скринінговим обстеженням ОПВА на ЧАЕС, що мешкають в США [1].

За даними КЕР, спостерігається значне збільшення кількості випадків ХАТ, що припало на 2001–2005 рр. – через 15–20 років після впливу ІВ. Цей поаварійний період можна вважати піковим для цього захворювання, котре асоціюється з дією радіаційного чинника на ОПВА на ЧАЕС.

За нашими попередніми розрахунками частота тиреоїдної патології превалює у ОПВА над особами загальної популяції українців [13]. Для уточнення реальної поширеності патології ЩЗ та інших захворювань ендокринної системи в цих осіб ми провели додатковий аналіз клінічних даних поглибленого обстеження. Отримані на великій вибірці пацієнтів клінічні дані показали перевагу серед ОПВА на ЧАЕС дифузного нетоксичного (40,4 %;  $\chi^2_{\text{Ятса}} = 73,82$ ;  $p = 0$ ) і вузлового (23,1%;  $\chi^2_{\text{Ятса}} = 14,13$ ;  $p = 0,002$ ) форм зоба по відношенню до осіб з групи контролю (4,8% та 17,6%, відповідно). Не встановлено такої різниці для ХАТ ( $\chi^2_{\text{Ятса}} = 0,54$ ;  $p \leq 0,46$ ), а гіпотиреоз ( $\chi^2_{\text{Ятса}} = 4,24$ ;  $p \leq 0,04$ ) і гіпертиреоз ( $\chi^2_{\text{Ятса}} = 16,68$ ;  $p = 0$ ) навпаки зустрічалися переважно в групі контролю (табл. 1).

Частота тиреоїдної патології була вищою в 1,5–2 рази у ОПВА на ЧАЕС, ніж в групі контролю, особливо в осіб з ожирінням. В них рівень ТТГ мав надійну асоціацію з об'ємом ЩЗ при еутиреозі ( $r^2 = 0,62$ ) і гіпотиреозі ( $r^2 = 0,66$ ), але не при вузловому зобі ( $r^2 = 0,34$  і  $r^2 = 0,14$ , відповідно), що свідчить про різний механізм розвитку цих захворювань.

Серед обстежених осіб виявлена низка міжсистемних гормональних зв'язків. На розвиток дифузного нетоксичного зоба значно впливали такі гор-

about 8 % ( $p \leq 0.01$  vs. control) among all adult survivors. These data are in line with ones from a screening survey in survivors living in the USA [1].

According to the CER data there is a dramatic increase of AIT incidence within 2001–2005 period i.e. 15–20 years upon radiation impact. This period can be recognized as a peak one for AIT that is associated with radiation impact on the ChNPPA survivors.

According to our previous calculations the thyroid disease incidence in survivors is exceeding the value in entire Ukrainian population [13]. Extra review of clinical examination data was applied to clarify and substantiate the real prevalence of thyroid and other disease. Clinical data received on a large sample of patients indicated the overrepresentation of diffuse non-toxic goiter (40.4 %;  $\chi^2_{\text{Yates}} = 73.82$ ;  $p = 0$ ) and nodular goiter (23.1 %;  $\chi^2_{\text{Yates}} = 14.13$ ;  $p = 0.002$ ) in survivors over the control group (4.8 % and 17.6 % respectively). No such difference was found for AIT ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 0.54$ ;  $p \leq 0.46$ ), whereas hypothyroidism ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 4.24$ ;  $p \leq 0.04$ ) and hyperthyroidism ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 16.68$ ;  $p = 0$ ) were on the contrary more common in the control group (Table 1).

Incidence of thyroid disease in the ChNPPA survivors was 1.5–2-fold higher vs. control especially in obese subjects. TSH level was significantly associated with thyroid gland volume in euthyroidism ( $r^2 = 0.62$ ) and hypothyroidism ( $r^2 = 0.66$ ) but not in nodular goiter ( $r^2 = 0.34$  and  $r^2 = 0.14$  respectively) indicating to the different pathways of the diseases.

A range of intersystemic hormonal interactions was found in study subjects. Such hormones as serotonin ( $r^2 = 0.8$ ), leptin ( $r^2 = 0.95$ ), cortisol ( $r^2 = 0.95$ )

**Таблиця 1**

**Частота виявлення тиреоїдної патології у групах постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС і клінічному контролі**

**Table 1**

**Thyroid disease incidence in the ChNPPA survivors and in clinical control**

Нозологічні форми Clinical entities	Постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС ChNPPA survivors (n = 606)		Контроль Control (n = 589)		Порівняння між групами Comparison between groups	
	абс. / n	%	абс. / n	%	скоригований $\chi^2$ Ятса corrected $\chi^2$ Yates	p
Дифузний нетоксичний зоб Diffuse non-toxic goiter	245	40,4**	104	17,6	73,82	< 0,01
Вузловий зоб Nodular goiter	140	23,1**	85	14,4	14,13	0,02
Хронічний аутоімунний тиреоїдит Autoimmune thyroiditis	134	22,1	119	20,2	0,54	0,46
Гіпотиреоз Hypothyroidism	60	9,9	82	15,1*	4,24	0,04
Післяопераційний гіпотиреоз Postoperative hypothyroidism	28	4,6	29	4,9	0,1	0,91
Гіпертиреоз Hyperthyroidism	4	0,7	27	4,6**	16,68	< 0,01
Рак ЩЗ Thyroid cancer	6	0,99	5	0,8	0	0,96

Примітка. p – статистична значущість між порівняною групою і контролем, де \*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01.  
Note. p – statistical significance between the compare group and control, where \*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01.

мони, як серотонін ( $r^2 = 0,8$ ), лептин ( $r^2 = 0,95$ ), кортизол ( $r^2 = 0,95$ ) та наявність інсулінорезистентності (QUICKI за інсуліном,  $r^2 = 0,79$ ). Кореляційна залежність дифузного нетоксичного зоба від негормональних ендогенних чинників була максимальною для показників ліпідного обміну ( $r^2 = 0,68–0,92$ ) та пов'язаної з ними ліпази ( $r^2 = 0,89$ ). Значний вплив на розвиток вузлового зоба чинили такі гормони, як  $\alpha$ -меланоцитстимулюючий гормон ( $\alpha$ -МСГ;  $r^2 = 0,7$ ), мелатонін ( $r^2 = 0,99$ ), наявність субклінічного порушення функції ЩЗ ( $r^2 = 0,63$ ), а також інсулінорезистентності (QUICKI за С-пептидом,  $r^2 = 0,53$ ) та лептинорезистентності (індекс лептину,  $r^2 = 0,59$ ). З негормональних чинників формування вузлового зоба залежало від рівня тригліцеридів ( $r^2 = 0,88$ ), загального холестерину ( $r^2 = 0,5$ ), ХС-ЛПОНЩ ( $r^2 = 0,9$ ). Розвиток ХАТ асоціювався з концентрацією інсуліну ( $r = 0,73$ ;  $p \leq 0,01$ ), лептину ( $r = 1$ ;  $p \leq 0,01$ ), пов'язаними з ними лептином ( $r = 0,9$ ;  $p \leq 0,01$ ) та інсулінорезистентністю (НОМА-ІР,  $r = 0,68$ ;  $p \leq 0,01$ ), а також кортизолом ( $r = 1$ ;  $p \leq 0,01$ ), С-пептидом ( $r^2 = 0,61$ ) і НОМА за С-пептидом ( $r = 0,87$ ).

Таким чином, механізми формування тиреоїдної патології під впливом ІВ поступово реалізуються че-

and presence of insulin resistance (QUICKI by insulin,  $r^2 = 0.79$ ) significantly affected the development of diffuse non-toxic goiter. Correlation of diffuse non-toxic goiter with non-hormonal innate factors was maximum for the lipid metabolic indices ( $r^2 = 0.68–0.92$ ) and related lipase ( $r^2 = 0.89$ ). Development of nodular goiter was under the effects of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH,  $r^2 = 0.7$ ), melatonin ( $r^2 = 0.99$ ), subclinical thyroid dysfunction ( $r^2 = 0.63$ ), insulin resistance (QUICKI by C-peptide,  $r^2 = 0.53$ ), and leptin resistance (leptine index,  $r^2 = 0.59$ ). Onset of nodular goiter was influenced by the non-hormonal factors i.e. triglyceridemia ( $r^2 = 0.88$ ), level of total cholesterol ( $r^2 = 0.5$ ), and of a very-low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol ( $r^2 = 0.9$ ). In its turn, the development of АIT was associated with insulin concentration ( $r = 0.73$ ;  $p \leq 0.01$ ), leptin concentration ( $r = 1$ ;  $p \leq 0.01$ ), and related to that leptin resistance ( $r = 0.9$ ;  $p \leq 0.01$ ) and insulin resistance (НОМА-ІР,  $r = 0.68$ ;  $p \leq 0.01$ ). Concentrations of cortisol ( $r = 1$ ;  $p \leq 0.01$ ), C-peptide ( $r^2 = 0.61$ ), and НОМА value for the C-peptide ( $r = 0.87$ ) were important here too.

Thus thyroid disease pathways under the IR impact become gradually apparent through an ini-

рез початковий розвиток інсулінорезистентності на тлі надлишкового накопичення жирової тканини, що супроводжується зростанням рівнів С-пептиду і глюкози, а в подальшому стає підґрунтям для формування цукрового діабету 2 типу, на тлі додаткового збільшення загального холестерину ( $p = 0,08$ ) і позаклітинної ліпази ( $p \leq 0,01$ ). Інсулінорезистентність в більшості випадків стає основою для подальшого формування тиреоїдної патології, а іонізуюче випромінювання збільшує ефективність їх виникнення, особливо в умовах йодного дефіциту. Це підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між дозою зовнішнього опромінення УЛНА йодного періоду 1986 р. і С-пептидом ( $r^2 = 0,504$ ;  $p \leq 0,05$ ), інсуліном ( $r^2 = 0,644$ ;  $p \leq 0,05$ ), лептином ( $r^2 = 0,658$ ;  $p \leq 0,05$ ) та пов'язаними з ними індексами клітинної резистентності.

Серед негормональних чинників, що асоціюються з аутоімунною патологією ЩЗ, встановлена висока кореляція з рівнями глюкози у плазмі крові натще ( $r^2 = 0,61$ ), тригліцеридів ( $r^2 = 0,73$ ). Зворотна кореляція антитіл до тиреоглобуліну встановлена для проатерогенних фракцій холестерину ( $r^2 = -0,8$ ), ліпази ( $r^2 = -0,8$ ), загального кальцію.

## 2. Нетиреоїдна ендокринна патологія

Клінічний аналіз частоти нетиреоїдної незлоякісної ендокринної патології у ОПВА на ЧАЕС показав вірогідніший розвиток передожиріння 41,9 % ( $\chi^2 = 39,47$ ;  $p = 0$ ) і первинного ожиріння 36,8 % ( $\chi^2 = 4,52$ ;  $p \leq 0,03$ ), ніж в групі контролю (24,6% та 31,1 %, відповідно), в якій більше поширена нормальна маса тіла (39,3%,  $\chi^2_{\text{Yates}} = 14,35$ ;  $p \leq 0,01$ ). Сумарне перевищення маси тіла понад норму спостерігалось у більшості ОПВА на ЧАЕС (81,37 %), а в загальній популяції українців – 55,7 % осіб. Це може бути пов'язано з пролонгованим впливом ІВ на нейрокринні структури головного мозку (зона дугоподібних ядер гіпофізу), що призводить до руйнування захисного регуляторного механізму у системі проопіомеланокортину – синтезу  $\alpha$ -МСГ. У осіб, не причетних до аварії на ЧАЕС, пропорційно збільшенню маси тіла і концентрації лептину відбувається підвищення в крові рівнів  $\alpha$ -МСГ, що можна розцінити як позитивне і фізіологічне явище, спрямоване на зменшення споживання харчових продуктів. За тих же умов, але при більш вираженій гіперлептинемії, у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з надлишком маси тіла або ожирінням секреція  $\alpha$ -МСГ не змінювалась ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 2).

Його дефіцит у цих осіб викликає надмірне накопичення жирової тканини в організмі з розвитком тка-

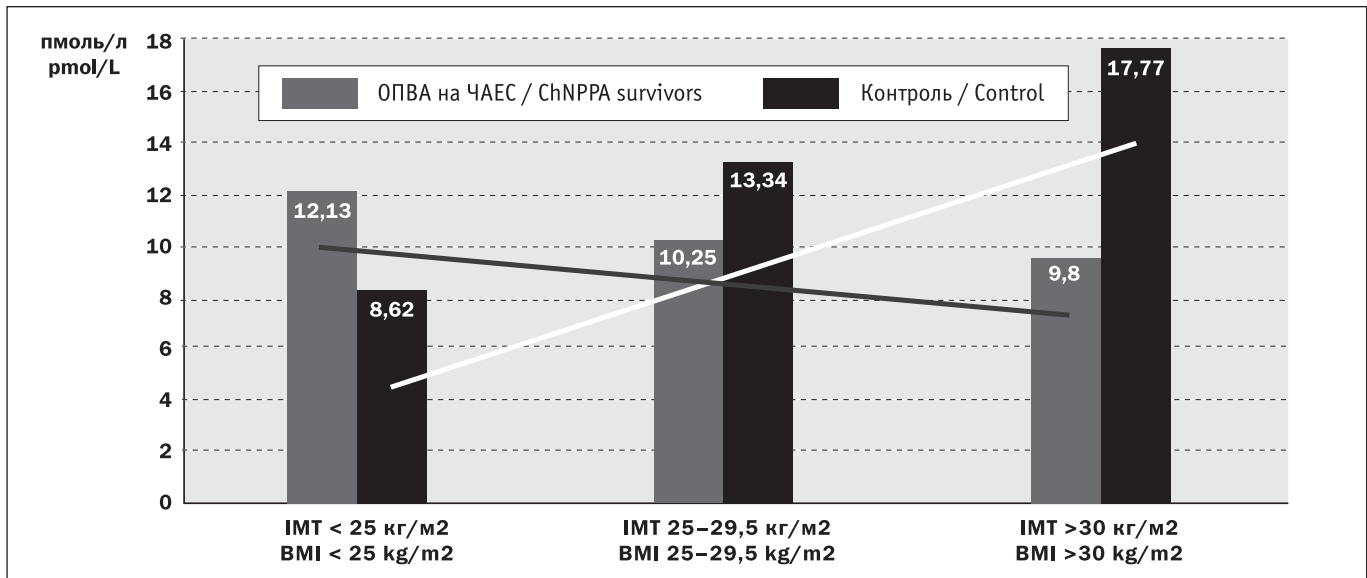
tial onset of insulin resistance at the background of adipose tissue excess followed by the increased levels of C-peptide and serum glucose. Further all that predispose to type 2 diabetes mellitus along with extra increase of total cholesterol level ( $p = 0.08$ ) and extracellular lipase activity ( $p \leq 0.01$ ). Insulin resistance in most of cases appears to be the source of further onset of thyroid disease, whereas the IR amplifies the effect of its onset especially under the environmental iodine deficiency. It is evident from correlation of external radiation dose in CUW of "iodine" period in 1986 with levels of C-peptide ( $r^2 = 0.504$ ;  $p \leq 0.05$ ), insulin ( $r^2 = 0.644$ ;  $p \leq 0.05$ ), leptin ( $r^2 = 0.658$ ;  $p \leq 0.05$ ), and related indices of cellular resistance.

Regarding non-hormonal factors associated with thyroid autoimmunity the high correlation with fasting glycemia ( $r^2 = 0.61$ ) and triglyceridemia ( $r^2 = 0.73$ ) was found. Reversed correlation of thyroglobulin antibody titer with proatherogenic cholesterol fractions ( $r^2 = -0.8$ ), lipase ( $r^2 = -0.8$ ), and total calcium was revealed.

## 2. Non-thyroid endocrine disease

Clinical analysis of the incidence of non-malignant endocrine disease in ChNPPA survivors resulted in a statistically significant onset of pre-obesity 41.9 % ( $\chi^2 = 39.47$ ;  $p = 0$ ) and primary obesity 36.8 % ( $\chi^2 = 4.52$ ;  $p \leq 0.03$ ) vs. control group (24.6 % and 31.1 % respectively) where normal body mass was more common (39.3 %,  $\chi^2_{\text{Yates}} = 14.35$ ;  $p \leq 0.01$ ). Integral body mass excess over the norm was in the most ChNPPA survivors but in 55.7 % of the entire Ukrainian population. This phenomenon can be related to a prolonged impact of IR on cerebral neurocrine structures (zone of pituitary arcuate nuclei) leading to breakdown of a protective regulatory pathway in proopiomelanocortin system, namely of  $\alpha$ -MSH synthesis. In persons not affected by the ChNPPA the serum  $\alpha$ -MSH concentration is increased proportionally to the body mass and leptinemia considered being a physiological event aiming a decreased food consumption. Under the same circumstances but with more severe hyperleptinemia the  $\alpha$ -MSH secretion in the obese ChNPPA survivors or those having body mass excess was unchanged ( $p \leq 0.05$ ) (Fig. 2).

Its deficiency in those persons leads to excess of adipose tissue in a body resulting in tissue



**Рисунок 2.** Порушення зростання концентрації  $\alpha$ -меланоцитстимулюючого гормону при збільшенні маси тіла осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС

ОПВА – особи, постраждали внаслідок аварії; ІМТ – індекс маси тіла

**Figure 2.** Breakdown of increase of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone concentration following body mass excess in the ChNPPA survivors

ChNPPA survivors – persons, who survived after the Chernobyl NPP accident; BMI – body mass index

нинної лептинорезистентності, супутньої інсулінорезистентності, формуванням метаболічного синдрому та асоційованих з ними патологічних станів. Такі центральні порушення призводять до змін в інтегральній регуляції енергетичного балансу і харчової поведінки у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, що поєднується зі зниженням концентрацій серотоніну і мелатоніну. Нестача останніх сприяє виникненню депресій, на тлі якої лікування ожиріння буде неефективним.

Реальна частота випадків переддіабету, виявленого за критеріями Американської діабетичної асоціації (2003–2014 рр.) і Міжнародної діабетичної федерації (2011 р.), у ОПВА на ЧАЕС статистично не відрізнялась від контролю і була діагностована переважно в осіб, які мали надлишок маси тіла (ІМТ > 29 кг/м<sup>2</sup>).

В ОПВА на ЧАЕС, вірогідність виявлення ЦД 2 типу була більшою ( $\chi^2_{\text{Ятса}} = 25,64$ ;  $p \leq 0,001$ ), ніж в групі контролю, особливо в УЛНА, які найдовше працювали в умовах дії ІВ у 1986–1987 рр. (60 %,  $\chi^2_{\text{Ятса}} = 89,72$ ;  $p \leq 0,001$ ), в УЛНА йодного періоду 1986 р. вірогідність виявлення ЦД 2 типу становила 23,5 % ( $\chi^2_{\text{Ятса}} = 25,21$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Клінічні ознаки метаболічного синдрому, діагностованого за критеріями Міжнародної діабетичної федерації, спостерігались значно частіше у ОПВА на ЧАЕС (49,8 %;  $\chi^2_{\text{Ятса}} = 207,14$ ;  $p \leq 0,001$ ), ніж у

leptin resistance with concomitant insulin resistance, onset of metabolic syndrome and associated disorders. Such central abnormalities lead to bias in the integral regulation of energy balance and food behavior, along with decreased concentrations of serotonin and melatonin in the ChNPPA survivors. Lack of serotonin and melatonin predispose to depression under which the obesity management would be ineffective.

Real incidence of pre-diabetes revealed according to criteria of American Diabetes Association (2003–2014) and International Diabetes Federation (2011) was in the ChNPPA survivors statistically the same as in control, been diagnosed mainly in subjects having body mass excess (BMI > 29 kg/m<sup>2</sup>).

Probability to diagnose a type 2 diabetes mellitus in the ChNPPA survivors was higher (21.4 %,  $\chi^2_{\text{Yates}} = 25.64$ ;  $p \leq 0.001$ ) vs. control group, especially in ACW with the most long time of work under the IR impact in 1986–1987 (60 %,  $\chi^2_{\text{Yates}} = 89.72$ ;  $p \leq 0.001$ ) and in CUW of the "iodine" period ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 25.21$ ;  $p \leq 0.001$ ).

Clinical presentation of metabolic syndrome diagnosed according to criteria of the International Diabetes Federation were evident much more often in the ChNPPA survivors (49.8 %;  $\chi^2_{\text{Yates}} =$

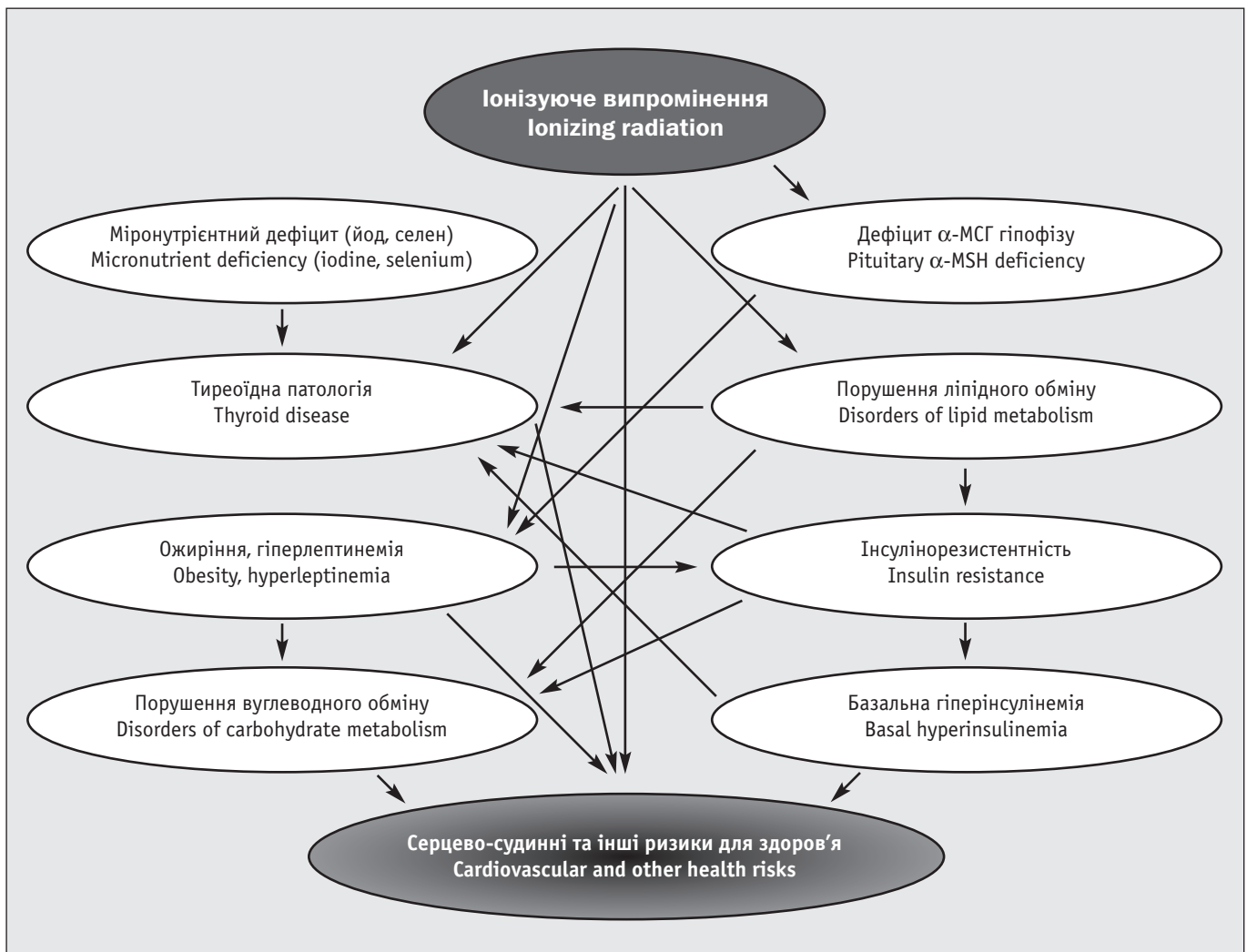


осіб з групи контролю (9,5%). Це супроводжувалось збільшенням концентрації С-пептиду, інсуліну і лептину та пов'язаних з ними коефіцієнтів тканинної резистентності, які були статистично значущими ( $p \leq 0,05$ ) для ОПВА на ЧАЕС з ожирінням по відношенню до аналогічних хворих з групи контролю. Ознаки метаболічного синдрому були виявлені у ОПВА на ЧАЕС у 15,3 % випадків при нормальній масі тіла, 25,3 % - надлишковій масі тіла, 38,7 % – ожирінні, а в групі контролю – у 4; 13,7; 15,7 %, відповідно.

У ОПВА, які мають клінічні ознаки метаболічного синдрому, виявлено збільшення понад норму глюкози плазми натще, глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів, ХС-ЛПОНЩ. Такі зміни супроводжувалися збільшенням базальної секреції інсуліну і лептину, зниженням рецепторної чутливості тропних до них тканин. Це призводить не тільки до пос-

207.14;  $p \leq 0.001$ ) vs. control group (9.5 %). It was followed by an increased concentration of C-peptide, insulin and leptin both with related indices of tissue resistance been statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) in the ChNPPA survivors having obesity vs. similar patients in the control. Signs of metabolic syndrome were revealed in the ChNPPA survivors in 15.3 % of subjects having normal body mass, in 25.3 % having body mass excess, and in 38.7 % obese persons, whereas in the control group there were 4 %, 13.7 %, and 15.7 % of cases respectively.

Blood plasma glucose, glycosylated hemoglobin, triglyceride, and very low-density lipoprotein concentration excess over the normal values was revealed in survivors having signs of metabolic syndrome. Such abnormalities are followed by an increased basal insulin and leptin secretion both with a decreased receptor sensitivity of the respective



**Рисунок 3.** Схема патогенетичних гормональних зв'язків між складовими кластеру клініко-метаболічних поліорганних порушень в осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації

**Figure 3.** Pathogenetic hormonal pathways between components of a cluster of clinical/metabolic multiorgan disorders in persons exposed to ionizing radiation

тупового підвищення ризиків виникнення спорідненої патології, наприклад, ЦД 2 типу ( $\chi^2_{\text{Ятса}} = 77,4; p \leq 0,001$ ), але й сприяє розвитку в постраждалих внаслідок аварії всіх класів незлоякісної патології ЩЗ. У осіб з групи контролю на тлі метаболічного синдрому виявлено збільшення вірогідності діагностування лише ЦД 2 типу і дифузного нетоксичного зоба.

Дія ІВ призводить до розвитку складних поліорганних клініко-метаболічних порушень в центральних і периферичних ланках ендокринної системи (рис. 3).

Вони утворюють кластер ознак (синдром), що поєднує надлишкове накопичення жирової тканини, порушення ліпідного і вуглеводного обмінів, інсуліно- та лептинорезистентність, дисфункцію гормонопродукуючих структур головного мозку і підшлункової залози з різними класами захворювань ЩЗ та підвищує серцево-судинні ризики для здоров'я.

## ВИСНОВКИ

1. Дія комплексу чинників аварії на ЧАЕС, в тому числі джерел іонізуючого випромінювання, на ОПВА дорослого віку сприяла підвищенню частоти тиреоїдної патології (у 1,5–3 рази), цукрового діабету 2 типу (у 3–7 разів), передожиріння і ожиріння (на 25,67 %), метаболічного синдрому (у 5 разів) у віддалені поаварійні терміни з піковим періодом реалізації через 10–20 років.
2. Патогенетичну основу розвитку найбільш поширених ендокринних порушень в ОПВА на ЧАЕС склали інсулінорезистентність і лептинорезистентність на тлі збільшення маси тіла понад 25 кг/м<sup>2</sup>, що у більшості випадків сприяє формуванню всіх класів тиреоїдної патології.
3. Характерною рисою ендокринних порушень в центральних і периферичних ланках ендокринної системи, що виявляються у віддалені терміни після аварії на ЧАЕС у осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації, є формування складного клініко-метаболічного кластеру ендокринних ознак (синдрому), що складається з дефіциту  $\alpha$ -меланоцитстимулюючого гормону, надмірного накопичення жирової тканини, розвитку інсулінорезистентності та лептинорезистентності, порушень ліпідного та вуглеводного обмінів, у сукупності з розвитком незлоякісної патології щитоподібної залози.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бранован И. А. Распространенность заболеваний щитовидной железы среди лиц, проживающих в США, облученных в результате аварии на ЧАЭС / И. А. Бранован // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 1. – С. 70–74.

tropic tissues. All that leads not only to gradual risk elevation of the related diseases, e.g. type 2 diabetes mellitus ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 77,4; p \leq 0,001$ ) but predispose to development of any non-malignant thyroid diseases in the accident survivors. Increase of probability to diagnose only the type 2 diabetes mellitus and diffuse non-toxic goiter was found in the control group subjects having metabolic syndrome.

IR impact leads to development of complex multiorgan clinical/metabolic disorders in central and peripheral parts of endocrine system (Fig. 3).

All that constitute the cluster of signs (i.e. syndrome) combining the excessive accumulation of adipose tissue, lipid and carbohydrate metabolic disorders, insulin resistance and leptin resistance, dysfunction of hormone-producing cerebral and pancreatic structures with a range of thyroid diseases and leads to cardiovascular health risks elevation.

## CONCLUSIONS

1. Impact of the Chernobyl NPP accident factors including the ionizing radiation sources on the adult survivors had predisposed to an incidence increase of thyroid disease (1.5–3-fold), type 2 diabetes mellitus (3–7-fold), pre-obesity and obesity (by 25.67 %), metabolic syndrome (5-fold) in remote terms upon accident with a peak manifestation 10–20 years after.
2. Insulin resistance and leptin resistance at the background of body mass excess over 25 kg/m<sup>2</sup> were the pathogenetic basis of most prevalent endocrine disease in the ChNPPA survivors, in most cases contributing to onset of thyroid diseases of all classes.
3. Development of a complex clinical/metabolic cluster of endocrine signs (syndrome) including  $\alpha$ -MSH deficiency, excessive adipose tissue accumulation, development of insulin resistance and leptin resistance, lipid and carbohydrate metabolic disorders combined with non-malignant thyroid disease are a specific feature of endocrine disorders in central and peripheral parts of endocrine system revealed in remote terms upon the ChNPPA in persons exposed to ionizing radiation.

## REFERENCES

1. Branovan IA. [Prevalence of thyroid disease in persons living in the USA exposed to radiation after the ChNPP accident]. Medico-biological issues of life activity. 2011;(1):70-4. Russian.
2. de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, Haddy N, Guibout C,

2. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study / F. de Vathaire, C. El-Fayech, F. Fedhila [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13 (10). – P. 1002–1010.
3. Little M. P. Risks of non-cancer disease incidence and mortality in the Japanese atomic bomb survivors / M. P. Little // *J. Radiol. Prot.* – 2004. – Vol. 24, No. 3. – P. 327–328.
4. Little M. P. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors / M. P. Little // *J. Radiol. Prot.* – 2009. – Vol. 29, No. 2. – P. 43–59.
5. Дружина М. О. Радіаційний канцерогенез / М. О. Дружина, Е. А. Дьоміна, А. І. Липська // *Онкологія (Вибрані лекції для студентів і лікарів) / за ред. В. Ф. Чехуна*. – К. : Здоров'я України, 2010. – С. 53–66.
6. Дьоміна Е. А. Дослідження внеску процесів репарації у формування індивідуальної радіочутливості людини на хромосомному рівні / Е. А. Дьоміна, Н. М. Рябченко, І. Р. Барилляк // *Цитологія и генетика*. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 42–45.
7. Ільєнко І. М. Довжина теломерних послідовностей та апоптоз лімфоцитів периферичної крові людини у ранній та віддалений періоди після опромінення / І. М. Ільєнко, О. В. Лясківська, Д. А. Базики // *Журн. НАМН України*. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 115–119.
8. Талько В. В. Особливості радіаційно-індукованих ефектів в організмі експериментальних тварин в умовах поєданого зовнішнього і внутрішнього опромінення в малих дозах / В. В. Талько, Н. П. Атаманюк, Л. П. Дерев'яно [та ін.] // *Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи 1986-2011 / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики*. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С. 899–915.
9. Коваленко О. М. Порушення механізмів гормональної регуляції маси тіла в осіб з її надлишком або ожирінням, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС / О. М. Коваленко, О. В. Камінський, В. В. Талько // *Журн. АМН України*. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 366–372.
10. Kaminskyi O. Rise of obesity incidence in ChNPP accident survivors is related to abnormal secretion of  $\alpha$ -melanotropin / O. Kaminskyi, D. Afanasyev, O. Kovalenko [et al.] // *Endocrine Abstracts*. – 2013. – Vol. 32. – P. 505.
11. Kaminskyi O. V. Thyroid disorders in adult population of Ukraine after the Chernobyl NPP accident / O. V. Kaminskyi, D. Y. Afanasyev, O. M. Kovalenko // *Eur. Thyroid J.* – 2012. – Vol. 1, No. 1. – P. 170.
12. Kaminskyi O. Associations of Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome with Thyroid Disease in the Survivors of Chernobyl NPP Accident / O. Kaminskyi, D. Afanasyev, O. Kovalenko // *American Diabetes Association's 73<sup>rd</sup> Scientific Sessions, June 21-25, 2013, Chicago, IL, USA*. – Diabetes. – 2013. – Vol. 62, Suppl. 1. – P. A1–828.
13. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О. С. Ларін, В. І. Паньків, М. І. Селіваненко, О. О. Грачова // *Міжнар. ендокр. журнал*. – 2011. – № 3 (35). – С. 10–18.
- Winter D, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1002-10.
3. Little MP. Risks of non-cancer disease incidence and mortality in the Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot.* 2004 Sep;24(3):327-8.
4. Little MP. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot.* 2009 Jun;29(2A):A43-59.
5. Druzhyina MO, Domina EA, Lypska AI. [Radiation carcinogenesis]. In: Chehun VF, editor. *Oncology (Selected lectures for students and doctors)*. Kyiv: Zdorovya of Ukraine; 2010. p. 53-66. Ukrainian.
6. Domina EA, Ryabchenko NM, Barylyak IR. [Study of reparation process contribution to individual human radiosensitivity at a chromosome level]. *Cytology and Genetics*. 2008;42(2):42-5. Ukrainian.
7. Ilyenko IM, Lyaskivska OV, Bazyka DA. [Length of telomere sequences and peripheral blood lymphocyte apoptosis in early and remote periods upon radiation exposure]. *Zhurnal Natsionalnoi Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy*. 2012;18(1): 115-9. Ukrainian.
8. Talko W, Atamanuk NP, Derevyanko LP, et al. [Peculiarities of radiation-induced effects in experimental animals under combination of low-dose external and internal irradiation]. In: Serdiuk AM, Bebesko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the Chernobyl catastrophe: 1986-2011]. Ternopil: TDMU, Ukrmedknyha; 2011. p. 899-915. Ukrainian.
9. Kovalenko OM, Kaminsky OV, Talko W. [Disorders of hormonal regulation of body mass in survivors of the ChNPP accident who suffer body mass excess or obesity]. *Zhurnal Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy*. 2008;14(2):366-72. Ukrainian.
10. Kaminskyi O, Afanasyev D, Kovalenko O, Derevanko L, Atamanuk N, Vakoluk K. Rise of obesity incidence in ChNPP accident survivors is related to abnormal secretion of  $\alpha$ -melanotropin. *Endocrine Abstracts*. 2013;32:505.
11. Kaminskyi O, Afanasyev D, Kovalenko O. Thyroid disorders in adult population of Ukraine after the Chernobyl NPP accident. *Eur Thyroid J.* 2012;1(1):170.
12. Kaminskyi O, Afanasyev D, Kovalenko O. Associations of Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome with Thyroid Disease in the Survivors of Chernobyl NPP Accident. *Diabetes*. 2013;62(Suppl 1):A1-828.
13. Larin OS, Pankiv VI, Selivanenko MI, Grachova OO. [Analysis of endocrine service activity in Ukraine in 2010 and perspectives of health care to the patients having endocrine diseases]. *Intern. Endocr. J.* 2011;3(35):10-8. Ukrainian.