

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ»

ГУДЗЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 616–036.22:[616.441–006:616.155.392:575.113:616–001.28

**Аналітичні епідеміологічні дослідження стохастичних ефектів
опромінення в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні**

03.00.01 – радіобіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є сукупність наукових статей за науковою тематикою.

Робота виконана в Інституті радіаційної гігієни та епідеміології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

Науковий консультант:

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник
ЧУМАК Вадим Віталійович ДУ «Національний науковий центр
радіаційної медицини НАМН України»

Офіційні опоненти:

ТРОНЬКО Микола Дмитрович, чл.–кор. НАН України, академік
НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор Державної
установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.
Комісаренка НАМН України»;

БАБІЙ Віталій Філімонович, доктор медичних наук, професор,
завідувач лабораторії гігієни канцерогенних факторів та наноматеріалів
Державної установи «Інститут громадського здоров'я
ім. О.М. Марзєєва НАМН України»

КЛИМЕНКО Сергій Вікторович, доктор медичних наук, професор,
керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та
трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія»
Державного управління справами

Захист відбудеться «___» _____ 2021 р. о _____ на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 26.562.01 при Державній установі
«Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» за
адресою: 03115, м. Київ, просп. Перемоги, 119-121.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи
«Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» за
адресою: 04050, м. Київ, вул. Ілленка, 53.

Автореферат розісланий «___» _____ 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.562.01
кандидат біологічних наук

Ляшенко Л. О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Дисертаційна робота містить розв'язання наукової проблеми розробки комплексних методичних підходів до проведення аналітичних епідеміологічних досліджень та здійснення на їх основі достовірної оцінки реалізованих і потенційних ризиків стохастичних ефектів опромінення серед учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи в Україні.

Актуальність теми. Серед віддалених ефектів опромінення, спричиненого аварією на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС), найбільші негативні очікування були пов'язані з можливим надлишком частоти онкологічних захворювань. Крім того, розглядалась обґрунтованість очікувань можливих ушкоджень генетичного матеріалу, які могли передаватись від опромінених батьків наступним поколінням.

Перші публікації про стохастичні наслідки радіаційного опромінення з'явилися відносно жертв атомного бомбування Японських міст Хіросіми та Нагасакі в 1945 р. [1*–4*]. Серед перших наслідків було зафіксовано суттєве дозозалежне зростання ризику всіх форм лейкемії, за виключенням хронічної лімфоцитарної (ХЛЛ) [2*]. У більш віддалений термін після опромінення було зафіксовано зростання ризиків окремих форм солідних пухлин (раку молочної та щитовидної залоз, легенів та деяких інших) [3*]. За даними японських дослідників [1*], надлишковий відносний ризик лейкемії у розрахунку на 1 Зв опромінення серед осіб, які пережили атомне бомбування (хібакуші), у середньому, склав від 3,3 до 9,1 в залежності від нозологічної форми лейкемії. Найбільша частка надлишкових випадків смерті від лейкемії серед хібакуші була зареєстрована в перші 15 років після опромінення [3*].

Лейкемії різних типів унаслідок впливу іонізуючого випромінювання на організм людини характеризуються найбільшою чутливістю до цього фактору з усіх відомих стохастичних ефектів, найменшим латентним періодом та найбільшою амплітудою відхилення ризиків від фонового (спонтанного) популяційного рівня [2*]. Надлишок частоти РЩЗ може мати маніфестацію слідом за лейкемією, переважно серед опромінених в молодшому віці [3*]. Ймовірність надлишкової захворюваності на РЩЗ серед учасників ЛНА була засвідчена у спостереженнях екологічного дизайну і потребувала підтвердження в аналітичному дослідженні ризиків, яке було реалізовано із застосуванням методики випадок-контроль.

Загалом, всі відомі оцінки ризиків виникнення онкологічних наслідків і генетичних ушкоджень у осіб, які підпали під дію іонізуючого випромінювання, базуються на даних аналітичних епідеміологічних досліджень в когорті свідків атомного бомбування в Японії (Life Span Study cohort) [1*–4*], когортах працівників виробництва «Маяк» та мешканців населених пунктів вздовж річки Теча (Techa river cohort) [5*], працівників атомних електростанцій країн Північної Америки та Європи [6*], та осіб, які зазнали медичного опромінення [7*, 8*]. Дослідження в когорті учасників ліквідації наслідків великомасштабної радіаційної аварії раніше не

проводились і набули надзвичайної актуальності після Чорнобильської катастрофи. Таким чином, розробка і запровадження методів аналітичних епідеміологічних досліджень в Україні дозволить достовірно оцінити ризики, спричинені опроміненням внаслідок аварії на ЧАЕС у когорті учасників ліквідації її наслідків.

Учасники ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС являють собою чисельну популяційну групу, переважно осіб чоловічої статі виробничо і соціально активного віку, які зазнали дії пролонгованого опромінення в широкому діапазоні доз [9*]. Серед постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС саме в цій групі можливо дослідити додозалежний ексцес ризику злоякісних новоутворень, якщо він взагалі існує [10*, 11*].

В роботі акцентується увага на основних методичних принципах розробки епідеміологічного дизайну та комплексного планування аналітичного епідеміологічного дослідження в Україні. Це слугувало за основу практичної реалізації аналітичних епідеміологічних досліджень для оцінки віддалених ефектів опромінення: лейкемії, раку щитоподібної залози серед учасників ЛНА на ЧАЕС та можливих спадкових ушкоджень у їхніх нащадків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Інституті радіаційної гігієни і епідеміології ДУ «ННЦРМ НАМН України» і відповідає основним напрямкам наукової діяльності Інституту. Гудзенко Н.А. була активним учасником науково-дослідних робіт, які виконувались за науковим планом НАМН в лабораторії сполучних та комбінованих ефектів радіації, пізніше – в лабораторії епідеміології раку, а саме:

- «Провести верифікацію випадків лейкемій в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Державному та спеціалізованих реєстрах»,
(№ держреєстрації 0102U005687, 2002–2004 рр.);
- «Дослідження лейкемій та споріднених захворювань серед учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС»
(№ держреєстрації 0304U001727, 2005–2009 рр.);
- «Проаналізувати якість інформаційної системи медичного моніторингу в Державному реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи»
(№ держреєстрації 0104U003637), 2004–2006 рр.;
- «Визначити закономірності формування захворюваності на злоякісні новоутворення основних груп населення, яке постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС, на довгостроковому етапі епідеміологічного моніторингу»
(№ держреєстрації 0107U000909, 2007–2009 рр.)
- «Визначити закономірності формування радіаційно асоційованих онкологічних ризиків у населення, яке постраждало внаслідок Чорнобильської катастрофи, у віддалений після аварійний період»

(№ держреєстрації 0107U000909 2010–2012 рр.);

- «Дослідити еволюцію захворюваності на злоякісні новоутворення у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи за результатами 25–річного епідеміологічного моніторингу», (№ держреєстрації 0113U002319, 2013–2015 рр.);
- «Дослідження внеску радіаційного фактору у формування захворюваності на злоякісні новоутворення окремих груп постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС за результатами 30–річного періоду спостереження» (№ держреєстрації 0116U002478, 2016–2018 рр.);
- «Епідеміологічне дослідження формування ризиків злоякісних новоутворень у групах постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (1990–2019 рр.)» (№ держреєстрації 0119U100525, 2019–2021 рр.);
- за міжгалузевою комплексною програмою «Здоров'я нації» "Розробити систему взаємодії спеціалізованих популяційних реєстрів України різного профілю для удосконалення моніторингу злоякісних новоутворень", (№ держреєстрації 0107U000929, 2007–2009 рр.),

в семи з яких була відповідальним виконавцем.

Була співвиконавцем проекту за Німецько-Французькою ініціативою "Чорнобиль" (1999–2001); була керівником епідеміологічної групи в проектах, що фінансувались Національним інститутом раку США, а саме: «Спільне американо-українське дослідження лейкемії та інших гематологічних захворювань серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні», (1998–2009); «Спільне американо-українське дослідження раку щитоподібної залози серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні» (2010–2015); «Спільне американо-українське дослідження генетичних ефектів опромінення серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні та їхніх нащадків (ТРІО)" (2015–2021).

Метою роботи було розробити та практично застосувати комплексну методологію аналітичного епідеміологічного дослідження стохастичних медико-біологічних ефектів впливу іонізуючого випромінювання в Україні та визначити на її основі ризики виникнення віддалених онкологічних і генетичних ушкоджень внаслідок опромінення під час ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи.

Для досягнення мети були сформульовані та **розв'язані наступні наукові задачі:**

1. Обґрунтувати необхідність аналітичних епідеміологічних досліджень для оцінки ризиків стохастичних ефектів опромінення учасників ЛНА на ЧАЕС внаслідок участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

2. Визначити складові реалізації аналітичного епідеміологічного дослідження, які забезпечують доказовість його висновків.
3. Оцінити інформативність та можливість використання національних популяційних реєстрів України для формування і простеження когорти учасників ЛНА на ЧАЕС та ідентифікації випадків лейкемії та РЩЗ.
4. Розробити технологію верифікації випадків досліджуваних захворювань.
5. Розробити технологію пошуку суб'єктів дослідження, встановлення з ними контакту та проведення анкетування з урахуванням принципів медичної етики.
6. Обґрунтувати епідеміологічні критерії вибору методів дозиметрії для використання в аналітичному епідеміологічному дослідженні стохастичних ефектів опромінення.
7. Застосувати запроповану методологію для реалізації ретроспективних епідеміологічних досліджень лейкемії та раку щитоподібної залози в когорті учасників ЛНА і створити інформаційну базу для проведення аналізу ризиків досліджуваних захворювань.
8. Оцінити реалізовані ризики лейкемії і РЩЗ в досліджуваній когорті з урахуванням впливу радіаційного та інших чинників.
9. Дослідити можливі дозозалежні особливості реалізації випадків хронічної лімфоцитарної лейкемії в учасників ЛНА на ЧАЕС.
10. Визначити наявність дозозалежних генетичних ушкоджень у учасників ліквідації наслідків аварії, які могли передатись їхнім нащадкам.

Об'єкт дослідження: віддалені стохастичні ефекти опромінення серед учасників ЛНА на Чорнобильській АЕС в Україні та їхніх нащадків.

Предмет дослідження: методи здійснення аналітичних епідеміологічних досліджень реалізації стохастичних ефектів опромінення, спричиненого участю в ЛНА на ЧАЕС;

ризик виникнення стохастичних ефектів (лейкемії, РЩЗ, мутацій *de novo* в нащадків опромінених батьків) внаслідок дії іонізуючого випромінювання на людину під час участі в ЛНА ЧАЕС;

вплив модифікуючих факторів на результати ризик-аналізу.

Методи дослідження: соціологічні (пошук та опитування суб'єктів дослідження), статистичні (розрахунок статистичної потужності, оцінка достовірності результатів), епідеміологічні (визначення дизайну дослідження, методів контролю якості даних, оцінка коефіцієнтів ризику).

Актуальність дослідження обумовлена необхідністю достовірної та науково обґрунтованої кількісної оцінки ризиків виникнення стохастичних віддалених медико-біологічних ефектів пролонгованого опромінення людини малими та середніми дозами іонізуючого випромінювання.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що:

- Вперше було визначено, методично опрацьовано і впроваджено на практиці основні складові аналітичного епідеміологічного дослідження в Україні, які забезпечують якість оцінок ризиків стохастичних ефектів опромінення, зокрема:
 - вперше науково обґрунтовано вибір дизайну епідеміологічного дослідження стохастичних ефектів опромінення в Україні, критерії формування когорти із необхідним обсягом індивідуальних даних і визначеним періодом спостереження для забезпечення прийнятної потужності дослідження;
 - вперше розроблено комплексну методику визначення випадків досліджуваних захворювань в повному обсязі із забезпеченням верифікації діагнозів для подальшого включення до аналізу ризиків;
 - вперше обґрунтовано епідеміологічні критерії вибору методів реконструкції індивідуальних доз опромінення і визначено способи забезпечення необхідними даними.
- На основі розроблених методичних засад вперше було визначено ризики виникнення стохастичних ефектів опромінення серед учасників ЛНА в Україні, а саме:
 - вперше було визначено достовірну лінійну позитивну асоціацію між кумулятивною дозою опромінення на червоний кістковий мозок та надлишковим відносним ризиком виникнення лейкемії на 1 Грей опромінення (ERR/Gy), який протягом 1986–2000 рр склав 3,44 (95 % довірчий інтервал: 0,47–9,78; $p < 0,01$), а протягом 1986–2006 рр. – 2,38 з 95 % довірчим інтервалом від 0,49 до 5,87 та $p = 0,004$;
 - вперше було встановлено позитивну дозо залежну асоціацію між кумулятивною дозою опромінення на червоний кістковий мозок та надлишковим відносним ризиком виникнення хронічної лімфоцитарної лейкемії протягом 1986–2006 рр. серед ліквідаторів в Україні (ERR/Gy = 2,58; 95% довірчий інтервал: 0,02–8,43; $p = 0,047$);
 - вперше було визначено суттєвий вплив професійного контакту із бензином на надлишковий ризик виникнення мієлоїдної лейкемії, переважно, за рахунок її хронічної форми. Співвідношення шансів (OR) склало 3,48, 95% довірчий інтервал: 1,09–11,12;
 - перші висновки аналітичного дослідження свідчать про збільшення ризику виникнення РЦЗ серед учасників ЛНА на ЧАЕС, хоча із статистично граничною значущістю (ERR/Gy = 0.40; 95% довірчий інтервал: -0.05, 1.48; $p = 0.12$);
 - вперше за результатами генетичного дослідження в Україні було доведено відсутність, на поточний момент, реалізації

дозозалежних спадкових генетичних ушкоджень у дітей, народжених від батьків, опромінених внаслідок участі в ЛНА на ЧАЕС.

Практична значущість одержаних результатів полягає в тому, що оцінки радіаційних ризиків в національній популяції учасників ЛНА на ЧАЕС, репрезентативні для населення виробничо – і соціально активного віку, збагатять світову науку новими знаннями про ризики виникнення радіоіндукованих віддалених ефектів і можуть бути використані в розробці критеріїв безпеки та допустимих рівнів професійного опромінення. Позаяк медичне опромінення набуває все більших масштабів у світі та Україні, визначення коефіцієнтів ризиків також сприятиме покращенню радіаційного захисту медичного персоналу та пацієнтів.

На основі результатів роботи, у співпраці зі співробітниками лабораторії епідеміології раку та відділу гематології ННЦРМ НАМН України, Національного канцер-реєстру було розроблено методичні рекомендації з проведення контролю якості інформації на різних рівнях функціонування Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ), Київ, 2007; з технології інформаційної взаємодії ДРУ та Національного канцер-реєстру України (НКРУ), Київ, 2010; стосовно алгоритму альтернативних розрахунків розміру досліджуваної когорти в динаміці спостереження на прикладі даних ДРУ, Київ, 2011. Крім того, була видана відомча інструкція «Алгоритм верифікації злоякісних захворювань кровотворної та лімфоїдної систем у учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС», Київ, 2006.

Матеріали дисертаційної роботи було використано при підготовці Національних доповідей України: 25 років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього : Національна доповідь України, 2011, (розділ 3.2.1), «Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки» Національна доповідь України , 2016 р. (розділи 2.7 і 2.8) s Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи:радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження, 2021, підрозділи 2.2. 2.3, 2.4)

Особистий внесок здобувача

Наукові статті, в яких представлені основні результати дисертаційної роботи, підготовлені у творчому співавторстві. Всі основні результати одержані автором особисто, або за його безпосередньої участі в співпраці із колегами із Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН України, Національного інституту раку США (Бетезда, США), Колумбійського університету (Нью Йорк, США). Дисертант брав активну участь у виборі та обґрунтуванні напрямів досліджень, постановці конкретних завдань, у визначенні критеріїв формування когорти і досліджуваних груп в когорті, джерел і способів ідентифікації випадків, інформаційному забезпеченні міжнародної діагностичної експертизи, в

аналітичному етапі досліджень (формуванні аналітичної бази даних, аналізі ризиків). Йому належить провідна роль у проведенні аналізу впливу потенційних модифікуючих чинників на оцінки додозалежних ризиків виникнення лейкемії. Дисертант брав активну участь в інтерпретації всіх отриманих результатів, у плануванні, підготовці і написанні всіх опублікованих статей, тез та доповідей конференцій. Таким чином, особистий внесок дисертанта в даній роботі є визначальним.

Апробація результатів дисертації. Результати та висновки дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: III Междунар. симпозиумі «Хроническое радиационное воздействие: медико–биологические эффекты» Челябинск, 24 – 26 октября 2005; Гематологія і трансфізіологія: фундаментальні та прикладні питання: наук.-практ. конф., Київ, 13–14 жовтня 2005 р; the 21st International CODATA Conference, Kyiv, Oct. 5 – 8, 2008;; VI съезде онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 1–4 окт. 2010; XIII конгресі світової федерації українських лікарських товариств „Львів, 01–03 жовт. 2010 р.; Радіобіологічні та радіоекологічні аспекти Чорнобильської катастрофи: міжнародна конференція, Славутич, 11–15 квітня 2011; 14th International Congress of Radiation Research, The Chernobyl impact on health and environment: Satellite Symposium, Kyiv, 2–3 September 2011; Другому Всеукраїнському конгресі з медичного права, біоетики і соціальної політики, Київ, 14–15 квітня 2011; XII з’їзді онкологів України, Судак, 20–22 вересня 2011 р; Двадцять п’ять років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього: Міжнародна наук.–практ. конф. Київ, 20–22 квітня 2011; XV з’їзді гігієністів України 20–21 вересня Львів, 2012; ASA Conference on Radiation and Health, June, 10–13, 2012 .Kennebunkport, ME, «Радіоекологія–2014», м. Київ, 23 – 26 квітня, 2014, «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України», Київ 9–10 жовтня 2014; Міжнародна наук. конф. «Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи – 30 років по тому, Київ 18–19 квітня 2016 р.; науч.–практ. конф. п’ятнадцяті (17–18 жовтня 2019 р), шістнадцяті (12–13 листопада 2020 р.) Марзєєвські читання; 12th congress of the European Hematology Association, Madrid, 2019; conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE 2019) Utrecht, the Netherlands, 25–28, August, 2019; 7-й з’їзді радіобіологічного товариства України. Київ, 1–4 жовтня 2019; XVI міжнародна наук.–практ. конф. (XVI RADTES–2020), INUDEC0-2021. (27–29 квітня 2021 року, м. Славутич).; XIV з’їзді онкологів та радіологів України (матеріали з’їзду) 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. м. Київ.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 23 роботи, в т.ч. 15 наукових праць у виданнях, які належать до першого та другого квантилів (Q1 і Q2), відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports, 8 статей у інших фахових виданнях, 22 тез доповідей на конференціях, видано 3 методичні рекомендації, 1 відомча інструкція.

Відповідно до восьмого абзацу підпункту 1 пункту 2 Наказу МОН України “Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук” від 23.09.2019 р. № 1220 та враховуючи наявність трьох публікацій в одному номері журналу ([5], [6] та [7]), еквівалентна кількість публікацій, у яких відображені основні наукові результати, прирівнюється до 51 публікації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація підготовлена у вигляді наукової доповіді. Робота складається із анотації, основної частини, та додатку. До основної частини дисертації включено вступ, 16 статей у фахових наукових виданнях, які згруповані у 8 розділів, та . Загальний обсяг дисертації – 259 сторінок, обсяг основної частини – 213 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дисертацією є сукупність наукових статей за науковою тематикою із детальним аналізом актуальності наукової проблеми, запропонованими методами коректного планування і проведення аналітичних епідеміологічних досліджень в Україні та результатами їхнього застосування: оцінками реалізованих ризиків стохастичних ефектів опромінення серед учасників ЛНА на ЧАЕС. У вступі обґрунтовано актуальність теми, зазначено зв'язок роботи з науковими програмами та темами, сформульовано мету і задачі дослідження, викладено наукову новизну та практичну цінність роботи, відображено апробацію результатів роботи, вказано кількість основних публікацій за темою дисертації, а також наведені дані про особистий внесок дисертанта. Вступ також містить стислий огляд основних результатів розділів дисертації.

Перший розділ присвячений обґрунтуванню необхідності проведення аналітичних епідеміологічних досліджень ефектів опромінення, спричиненого ліквідацією наслідків аварії на ЧАЕС. В ньому представлені основні результати описових досліджень, проведених в Україні, та їхня критична оцінка міжнародними експертами.

В Україні, за результатами таких досліджень, було констатовано наступне. Показники захворюваності на всі форми раку разом перевищили національний рівень тільки в групі учасників ЛНА 1986–1987 рр. (**підрозділ 1.1**). В трьох основних групах постраждалих було виявлено істотний ріст захворюваності на РЩЗ, що могло бути зумовлено зовнішнім опроміненням цього органу та внутрішньою експозицією за рахунок інгаляційного та перорального надходження радіоактивного йоду (табл. 1).

В іншому описовому дослідженні (**підрозділ 1.2**) було виконано порівняльний аналіз захворюваності на РЩЗ в Україні після аварії на

Чорнобильській АЕС у загальній популяції України. Порівнювались території, умовно визначені як «з високою експозицією» і з «низькою експозицією». Критерієм розподілу була кумулятивна доза опромінення, реконструйована для осіб 0–18 років на момент аварії.

Таблиця 1.

Стандартизоване співвідношення захворюваності на рак щитоподібної залози (SIR) в групах населення, постраждалого внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС

Досліджувана група спостереження (період спостереження, роки)	Спостережуване число випадків	Очікуване число випадків	SIR (%)	95% довірчий інтервал
Мешканці забруднених територій (1990–2006)	283	169,4	167,0	147,6–186,5
Учасники ліквідації наслідків аварії 1986–1987 рр. (1994–2006)	274	46,1	594,2	523,8–664,6
Евакуйовані з 30-км зони (1990–2006)	213	39,1	544,9	471,7–618,1

Території визначались як такі з високою експозицією, якщо кумулятивна доза опромінення щитоподібної залози перевищувала 35 мГр. Результати цього дослідження, підтвердили високу вразливість молодших вікових груп до радіаційного онкогенезу. Особливо чутливою була наймолодша вікова група, яка складалась із осіб, народжених у 1982–1986 роках, тобто у віці 0–4 років на момент аварії на Чорнобильській АЕС. Дані щодо ефектів опромінення у старших вікових групах є неоднозначними.

Перші епідеміологічні дослідження, ініційовані і проведені у населення постраждалих країн, носили дескриптивний характер, у зв'язку з цим, мали суттєві методичні обмеження, але свідчили про існування проблеми та давали підстави для проведення обов'язкового моніторингу і поглибленого дослідження.

Міжнародними експертами висновки описових досліджень були визначені недостатньо обґрунтованими і такими, що потребували підтвердження в адекватно спланованих і проведених дослідженнях аналітичного характеру. Ці оцінки міжнародних експертів стали основою висновків, опублікованих у звіті спеціально сформованої міжнародної експертної групи створеної в 2003 р. під егідою восьми міжнародних інституцій ООН (Чорнобильський форум). Дисертант працювала в складі

групи як національний експерт. Узагальнені висновки Чорнобильського форуму, які полягали у відсутності на той час підтверджених доказів ефектів аварії на Чорнобильській АЕС щодо лейкемії, РЩЗ та інших форм раку в групах опромінених осіб, в тому числі серед учасників ЛНА, відображені в **підрозділі 1.3**. Єдиним доведеним медичним ефектом аварії було визнано РЩЗ серед опромінених мешканців найбільш забруднених радіонуклідами територій наймолодшої вікової групи.

Разом з тим, для отримання обґрунтованих висновків була визначена необхідність проведення аналітичних епідеміологічних досліджень і підтримки діяльності популяційних реєстрів, перш за все національних канцер-реєстрів. Враховуючи той факт, що опромінення внаслідок аварії для більшості груп постраждалого населення, за виключенням окремих випадків серед учасників ЛНА, було в діапазоні низьких доз, експертами було зазначено, що достовірному визначенню може підлягати тільки надлишок захворюваності учасників ЛНА, а також опромінених в перші тижні осіб наймолодших вікових груп.

Очікувалось, що епідеміологічні дослідження матимуть обмежену статистичну потужність для виявлення незначного збільшення ризику нозологічних форм раку, що характеризуються набагато більшою спонтанною частотою. Крім того, проведення інформативних епідеміологічних досліджень ускладнювали відсутність високоякісних реєстрів захворювань у багатьох забруднених регіонах на момент аварії, зміни тривалості життя населення у постраждалих країнах (як у забруднених, так і в незабруднених регіонах) та відсутність індивідуальних оцінок доз для більшості опромінених осіб. З іншого боку, добре розроблені дослідження ретельно відібраних груп населення (таких, як учасники ЛНА) та досліджуваних захворювань (зокрема, лейкемії), мали сприяти виявленню більш суттєвих наслідків опромінення для здоров'я та забезпечити важливу додаткову інформацію про радіаційні ризики.

Сукупність названих причин спонукала розробити протоколи аналітичних епідеміологічних досліджень для реалізації в Україні серед учасників ліквідації наслідків аварії, основні результати яких відображені в публікаціях, які виносяться на захист дисертаційної роботи

В другому розділі дисертації визначено найважливіші складові якісного аналітичного епідеміологічного дослідження для забезпечення доказовості отриманих результатів. Серед таких складових розглядаються забезпечення адекватної потужності дослідження з урахуванням розміру і структури обраної когорти, можливості простежування її членів впродовж тривалого часу, вибір дизайну дослідження; ідентифікація випадків захворювання з використанням альтернативних джерел даних, забезпечення верифікації діагнозів; вибір адекватного методу дозиметрії, який відповідає характеру опромінення, та критеріям якості.

Досліджувану когорту учасників ЛНА для дослідження лейкемії було сформовано за даними ДРУ, який було попередньо протестовано щодо наявності достатньої персоналізованої інформації для формування когорти згідно заданим критеріям, простеження членів когорти і зіставлення з іншими інформаційними масивами (базами даних). В когорту було включено 110 645 (48%) зареєстрованих в ДРУ учасників ЛНА чоловічої статі, які мешкали на час реєстрації в 5 областях України і м. Київ. Пізніше для дослідження РЩЗ когорту було збільшено за рахунок учасників ЛНА чоловічої статі, які мешкали в Донецькій області, зі збереженням необхідної потужності дослідження. Розширена когорта включала 150 813 осіб. Для дослідження було обрано дизайн випадок-контроль в когорті учасників ліквідації наслідків аварії (гніздове (вкладене) випадок-контроль дослідження).

Статистичну потужність дослідження було обраховано з використанням статистичного пакету (EPICURE). В дослідженні лейкемії та споріднених захворювань було визначено, що розмір досліджуваної когорти, запланований період спостереження (15 років і більше) та можливий рівень відносної біологічної ефективності опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи від 0,25 до 1,0, порівняно із когортою опромінених унаслідок ядерного бомбування в Японії, забезпечать прийнятний рівень статистичної потужності (не менший за 80%), за підбору 5 контролів для кожного випадку і виконання дослідження за дизайном випадок-контроль.

До переліку досліджуваних захворювань, згідно із міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), було включено всі види гострої та хронічної лейкемії, яким відповідає один із кодів у діапазоні С91 – С95. Випадки раку щитоподібної залози включались в дослідження незалежно від гістологічної форми захворювання (код С73 згідно МКХ–10).

В третьому розділі викладено характеристику розробленій методиці ідентифікації випадків досліджуваних захворювань, із забезпеченням достатнього діагностичного підтвердження згідно з міжнародними критеріями якості.

Вперше було розроблено спеціальну методологію забезпечення якості визначення випадків досліджуваних захворювань, тобто вже реалізованих стохастичних ефектів. Діагнози випадків (осіб із наявною патологією), які стали складовою ризик-аналізу, реєструвались у дослідженні згідно із заздалегідь визначеними критеріями діагностики і в досліджуваній когорті враховувались у повному обсязі їхньої реалізації. Реалізацію цих принципів було забезпечено використанням альтернативних інформаційних джерел, міжнародних класифікацій, гістологічним підтвердженням діагнозів і міжнародною незалежною діагностичною експертизою.

Використовувались альтернативні джерела персоналізованої інформації про випадки досліджуваних захворювань, а саме: бази даних ДРУ, НКРУ, реєстр лейкемії, створений за даними регіональних і національних медичних установ. Інформаційні масиви баз даних спеціально розробленим

програмним способом шляхом детерміністичного (з елементами ймовірнісного) лінкіджу даних зв'язувались із файлом досліджуваної когорти ліквідаторів. Таким чином визначались індивідуальні записи, наявні в обох масивах, тобто хворі члени когорти («випадки»).

Таким чином було ідентифіковано 162 випадки лейкемії, для 137 з яких надалі було оцінено дозу опромінення червоного кісткового мозку, і 196 випадків раку щитоподібної залози, які слугували основою для попереднього аналізу захворюваності на РЩЗ в досліджуваній когорті (табл. 2).

Таблиця 2.

Рак щитоподібної залози. Людино-роки і стандартизоване співвідношенн захворюваності (SIR) в когорті українських учасників ліквідації наслідків аварії за періодами спостереження

Період спостереження	Людино-роки	Середній вік на момент експозиції, роки	Випадки раку щитоподібної залози		SIR, 95% ДІ
			Спостережувані	Очікувані	
1986 – 89	104 925	32,7	3	1,1	2,61 0,84 – 8,09
1990 – 94	347 043	33,2	13	7,0	1,84 1,07 – 3,18
1995 – 99	450 537	33,7	47	10,2	4,62 3,47 – 6,15
2000 – 04	515 192	33,8	67	14,0	4,80 3,78 – 6,10
2005 – 10	565 799	33,4	66	23,7	2,79 2,20 – 3,55
Загалом	1 983 496	33,5	196	56,0	3,50 3,04 – 4,03

Для 149 з них в подальшому було реконструйовано дозу опромінення щитоподібної залози для включення в аналіз дозо залежних ризиків. Розрахований стандартизований за віком показник захворюваності на РЩЗ (SIR) в досліджуваній когорті впродовж 1986–2010 склав 3,50 (95% довірчий інтервал (ДІ): 3,04–4,03) із найбільшими значеннями для періоду 1995–2005 рр.

Отримані дані послужили суттєвим аргументом для проведення аналітичного дослідження РЩЗ серед ліквідаторів для того, щоб отримати кількісні оцінки радіаційно пов'язаних ризиків РЩЗ для цієї та інших груп дорослого населення в залежності від дозових та часових характеристик.

Підрозділ 3.2 присвячений процедурі верифікації діагнозів

Для забезпечення довіри до отриманих оцінок ризиків необхідним етапом методичного забезпечення була верифікація (або експертне підтвердження) діагнозів у ідентифікованих випадків досліджуваних захворювань. Щодо випадків раку щитоподібної залози, враховувався рівень гістологічного підтвердження цих захворювань (97,5 %), розрахований і представлений в офіційно опублікованих бюлетенях НКРУ.

Щодо злоякісних новоутворень лімфатичної і кровотворної тканини, був застосований інший підхід. У зв'язку з цим, вперше було застосовано двоетапну (локальну і незалежну міжнародну) діагностичну експертизу, для проведення якої було розроблено спеціальну процедуру забезпечення діагностичними матеріалами та їхньої діагностичної оцінки.

Процедуру проведення незалежної діагностичної гематологічної експертизи випадків лейкемії було розроблено і попередньо протестовано на обмеженій вибірці (n = 62) випадково відібраних випадків лейкемії, мієлодиспластичного синдрому та множинної мієломи з числа діагностованих у загальній популяції чоловічої статі 1926–1972 рр. народження.

Завданням такої експертизи було відпрацювання етапів підготовки і проведення експертизи, вивчення можливості забезпечення діагностичним матеріалом (клінічними записами, препаратами периферійної крові та червоного кісткового мозку). Крім того, слід було оцінити якість діагностичних матеріалів, наявних в українських медичних установах, і можливість узгодження використаних діагностичних класифікацій з міжнародними. Було розроблено спеціальну коротку клінічну форму, в яку вносились клініко-лабораторні дані, і яка підлягала діагностичній експертизі разом із спеціально закодованими взірцями діагностичних препаратів. Були розроблені паперові і електронні форми для реєстрації індивідуальних і консенсусних рішень експертної комісії. Робоче місце кожного експерта було забезпечено мікроскопом із високими оптичними характеристиками. Спочатку роботи було узгоджено критерії і класифікації для використання під час експертизи. Для характеристики діагнозів використовувались міжнародно визнані класифікації, що забезпечило порівнюваність отриманих результатів, саме:

- міжнародна класифікація хвороб і причин смерті десятого перегляду (МКХ–10);
- МКХ–О (третє видання);
- Франко-американсько-британська класифікація гострих лейкемій (FAB–класифікація) (1976, 1980 рр);
- ВООЗ класифікація мієлодиспластичного синдрому (2002, 2008);
- критерії робочої групи Національного інституту раку США для визначення ХЛЛ.

За результатами експертизи було визначено задовільну якість та доступність діагностичних матеріалів для діагностованих випадків лейкемії.

Панель з п'яти незалежних міжнародних експертів–гематологів і патоморфологів проаналізувала представлені діагностичні матеріали і підтвердила наявність одного з діагнозів, включених у дослідження, в 49 (79%) із 62 випадків, представлених на перегляд. В тому числі було підтверджено 34 (89 %) із 38 випадків лейкемії.

В подальшому 4 основні сесії експертизи проходили за методологією у точній відповідності із попередньо протестованою.

Розділ 4 присвячено вибору і застосуванню методу дозиметрії.

Метод RADRUE відповідає визначеним критеріям вибору методу відновлення дози зовнішнього опромінення для цілей ретроспективного аналітичного епідеміологічного дослідження (універсальність, тобто чутливість в широкому діапазоні доз опромінення, можливість використання для всіх учасників ЛНА незалежно від періоду виконання робіт і категорії, а також життєвого статусу). Крім того, метод не потребує наявності взірців біологічних матеріалів або результатів персональних вимірювань. Його було попередньо протестовано і зіставлено з переліком інших методів (ADR, FISH, EPR, SEAD), серед яких він продемонстрував найбільшу відповідність визначеним критеріям і можливість використання для кожного суб'єкта (випадка або контролю) в дослідженні лейкемії і в інших епідеміологічних дослідженнях серед ліквідаторів.

Реконструкція дози опромінення на червоний кістковий мозок (дослідження лейкемії та інших гематологічних захворювань) (підрозділ 4.1)

В цілому дози зовнішнього опромінення на червоний кістковий мозок із застосуванням методу RADRUE протягом двох фаз дослідження були реконструйовані для 1000 суб'єктів дослідження, в тому числі для 137 випадків лейкемії та 863 контролів до них. Жоден із співробітників, залучених до реконструкції доз, не був обізнаний у статусі суб'єктів дослідження (випадок чи контроль, живий чи померлий).

Застосування методу дозиметрії полягало в детальному анкетуванні суб'єктів дослідження щодо перебування в зоні виконання робіт з характеристикою всіх деталей виконання робіт і відпочинку з особливою увагою до місця і терміну перебування. Анкетування проводилось досвідченими підготовленими особами, знайомими з територіями і роботами, про які йшла мова в анкеті. Інтерв'юери проходили спеціальну початкову і поточну підготовку. Крім того, постійно застосовувались процедури контролю якості проведених інтерв'ю і отриманих даних.

На наступному аналітичному етапі застосовувались спеціально розроблені програмні модулі для отримання точкових (детерміністичних) оцінок індивідуальної дози опромінення, а також модулі для стохастичного моделювання оцінок які дозволяли отримати 10 000 реалізацій оцінок, середня арифметична від яких використовувалась в аналізі ризиків. Крім

того, було обраховано середні дози опромінення не тільки в цілому, але і окремо за кожен рік участі у виконанні аварійних робіт. Це дозволило не враховувати в аналізі дози, отримані впродовж латентного періоду (лаг—періоду), тобто періоду до виникнення лейкемії, коли отримані дози не могли спричинити захворювання. В нашому аналізі ризиків лейкемії було обрано двохрічний лаг-період.

Для відновлення дози живим суб'єктам опитувався сам ліквідатор, для даних про померлого ліквідатора опитувався його колега та дружина або інший близький родич.

Із 162 ідентифікованих випадків лейкемії дозу опромінення вдалось реконструювати тільки для 137 (84.6%). Втрати були зумовлені проблемами пошуку і контактування (75%) з суб'єктами, або неможливістю відновити дозу з причини недостатньої або неадекватної інформації, отриманої під час інтерв'ю.

Центральні оцінки дози на червоний кістковий мозок варіювали від $3.7 \cdot 10^{-5}$ to 3 260 мГр, середня арифметична яких склала 92 мГр., в тому числі для випадків 132.3 мГр і для контролів 81.8 мГр. Результати, отримані впродовж двох фаз дослідження, продемонстрували відповідність і послідовність оцінок і придатність для застосування в інших аналітичних епідеміологічних дослідженнях.

В підрозділі 4.2 надається характеристика підходам до реконструкції дози на щитоподібну залозу. Зважаючи на те, що в індукції раку щитоподібної залози суттєву роль може відігравати внутрішнє опромінення цього органу за рахунок інгаляції ^{131}I і короткоживучих ізотопів I і Te (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I , $^{131\text{m}}\text{Te}$, and ^{132}Te) під час виконання ліквідаційних робіт з 26 квітня по 6 травня 1986 р. і ізотопів ^{131}I за рахунок споживання локальних молочних продуктів і листових овочей між 26 квітня і 30 червня, було розроблено спеціальні дозиметричні моделі для відновлення цього компоненту дози. Необхідність враховувати цей компонент дози зумовила створення відповідних додаткових розділів анкети, які заповнювались під час інтерв'ю із суб'єктами дослідження. Середня арифметична дози опромінення щитоподібної залози з урахуванням всіх шляхів експозиції склала 199 мГр (діапазон від 0,15 мГр до 9,0 Гр), із середнім рівнем 140 мГр (діапазон: від 0,015 мГр до 3,6 Гр) від зовнішнього опромінення під час виконання робіт, 44 мГр (діапазон від 0 мГр до 1.7 Гр) за рахунок інгаляції ^{131}I , 42 мГр (діапазон: 0,001 мГр до 3,4 Гр) за рахунок внутрішнього надходження з їжею ^{131}I під час проживання на забруднених територіях, і 11 мГр (діапазон: ~0 Гр до 0,38 Гр) за рахунок інгаляції коротко живучих радіонуклідів. Дози внутрішнього і зовнішнього опромінення не корелювали (коефіцієнт кореляції Пірсона 0,36; $p\text{-value} < 0,001$). При цьому для 96.7% суб'єктів дослідження була визначена доза експозиції, менша за 1 Гр.

Дози опромінення щитоподібної залози були розраховані для 607 суб'єктів дослідження, в тому числі для 149 випадків раку щитоподібної залози і 458 відповідних контролю, чим було завершено формування інформаційної бази для аналізу дозозалежних ризиків виникнення раку щитоподібної залози.

Цей компонент дози також враховувався в дослідженні трансгенераційних ушкоджень у ліквідаторів і їхніх нащадків зі зміною цільового органу і тканини, для яких розраховувались значення дози опромінення. В останньому випадку була реконструйована доза опромінення на гонади опромінених батьків, накопичена за період а) до настання запліднення б) за 3 місяці до запліднення, відповідного досліджуваній народженій дитині. Такі часові обмеження надають можливість точніше розрахувати відповідні ризики.

Треба підкреслити, що в кожному із досліджень доза відновлювалась беручи до уваги часові характеристики, коли вплив іонізуючого випромінювання міг відігравати етіологічну роль. У випадку вивчення ризиків лейкемії виключався із розгляду фрагмент дози, отриманої впродовж дворічного лаг-періоду до виникнення захворювання. В дослідженні раку щитоподібної залози розрахунки виконувались альтернативно: із включенням всіх випадків, або враховуючи 5-річний лаг-період, у зв'язку з невизначеністю цього питання за даними попередніх досліджень.

П'ятий розділ присвячено результатам епідеміологічного аналізу даних із визначенням дозо залежних ризиків лейкемії впродовж 1986-2000 років (підрозділ 5.1) і 1986-2006 рр (підрозділ 5.2), вплива потенційних модифікуючих факторів за весь період спостереження (підрозділ 5.3). В підрозділі 5.4 наведені перші результати оцінки ризиків раку щитоподібної залози.

Були розраховані коефіцієнти відношення шансів (OR) для оцінки відносних ризиків (RR) у категоріях доз і надлишковий відносний ризик (ERR) для безперервного розподілу доз.

Статистичний аналіз було проведено застосовуючи модель умовної логістичної регресії (conditional regression model), передбачаючи лінійну залежність доза–ефект, використовуючи модуль PECAN статистичного пакету EPICURE. Використовувалась лінійна модель надлишку відносного ризику.

$$\text{Risk} = \text{background risk} \times (1.0 + \beta \text{ dose} \exp [\sum_i \gamma_i Z_i]), \quad (1),$$

В якій β – надлишок відносного ризику на 1 Гр опромінення (ERR / Gy), Z_i являє собою потенційні модифікуючі фактори, а γ_i – їх відповідні

параметри. У цьому рівнянні ефект дози збільшує фоновий ризик і, додаючи 1,0 до ERR, отримуємо відносний ризик при 1 Гр опромінення. В той же час, було протестовано кілька альтернативних форм, включаючи лінійно-квадратичну та експоненціальну моделі залежності «доза-ризик».

Проведений аналіз базувався на використанні кумулятивних доз зовнішнього опромінення на червоний кістковий мозок, оцінених як середня арифметична 10 000 реалізацій моделювання щорічних доз опромінення (1986–1990), генерованих з використанням методу RADRUE.

Ми розрахували кумулятивну дозу опромінення з урахуванням лаг інтервалу, тобто періоду, протягом якого опромінення не могло спричинити захворювання на лейкемію.

Для вибору оптимальної величини лаг-періоду ми послідовно використовували величину від 0 до 10 років для розрахунку кумулятивної дози опромінення і її використання в статистичній моделі оцінки ризику лейкемії. Використання двохрічного лаг-періоду продемонструвало найкращу відповідність (найменше відхилення від центральної величини) для оцінки ризику виникнення як не-ХЛЛ, так і ХЛЛ. Перевірка гіпотез базувались на тесті відношення правдоподібності. Всі тести були двох-сторонніми із визначеним розміром помилки 1-го типу на рівні 0,05.

Розрахований надлишок ризику виникнення лейкемії на 1 Гр опромінення в 1986–2000 рр. склав 3,44; 95 % ДІ 0,47–9,78, $p < 0.01$, в тому числі для ХЛЛ ($ERR/Gy = 4,09$; 95 % ДІ: не визн.–14,41) і для не-ХЛЛ групи лейкемій ($ERR/Gy = 2,73$; 95 % ДІ: не визн.–13,50). Значення для обох груп були схожими. Тест на гомогенність обох нахилів показав p -value 0,75, тобто відсутність суттєвої різниці в ефекті для ХЛЛ і не-ХЛЛ лейкемії.

Продовження періоду спостереження на 6 років виконувалось із аналогічним дизайном дослідження. Джерела і способи ідентифікації випадків, верифікація діагнозів, відновлення дози опромінення на червоний кістковий мозок і аналіз даних були подібними на обох етапах дослідження.

Таким чином було сформовано інформаційну основу для аналізу ризиків виникнення лейкемії впродовж 1986–2006 рр. Було визначено достовірну позитивну лінійну асоціацію між кумулятивною дозою опромінення на червоний кістковий мозок з урахуванням двохрічного лаг-періоду з надлишком відносного ризику виникнення лейкемії впродовж 1986–2006 рр. на 1 Грей опромінення (ERR/Gy) на рівні 1,26 (95 % ДІ: 0,03–3,58, $p = 0.04$).

Однак, попередній аналіз визначив достовірну ($p = 0,021$) відмінність величини індивідуального ефекту доза–відповідь для 20 випадків, з якими було проведене інтерв'ю за 2 і менше роки після початку хіміотерапії.

Оцінений ERR/Gy виникнення лейкемії в 1986–2006 рр. для цієї групи пацієнтів мав негативне значення, в той же час для решти 117 випадків він склав 2,38 з 95 % довірчим інтервалом від 0,49 до 5,87 та $p = 0,004$. В подальшому розрахунки виконвались з урахуванням даних для цієї групи випадків і підібраних до них контролів. Залежність «Доза-ефект» була подібною і мала позитивні значення як для не-ХЛЛ групи лейкемій (ERR/Gy = 2,21, 95% довірчий інтервал 0,05–7,61 і $p = 0,039$), так і для ХЛЛ (ERR/Gy = 2,58, 95% довірчий інтервал 0,02–8,43 і $p = 0,047$) (рис.1).

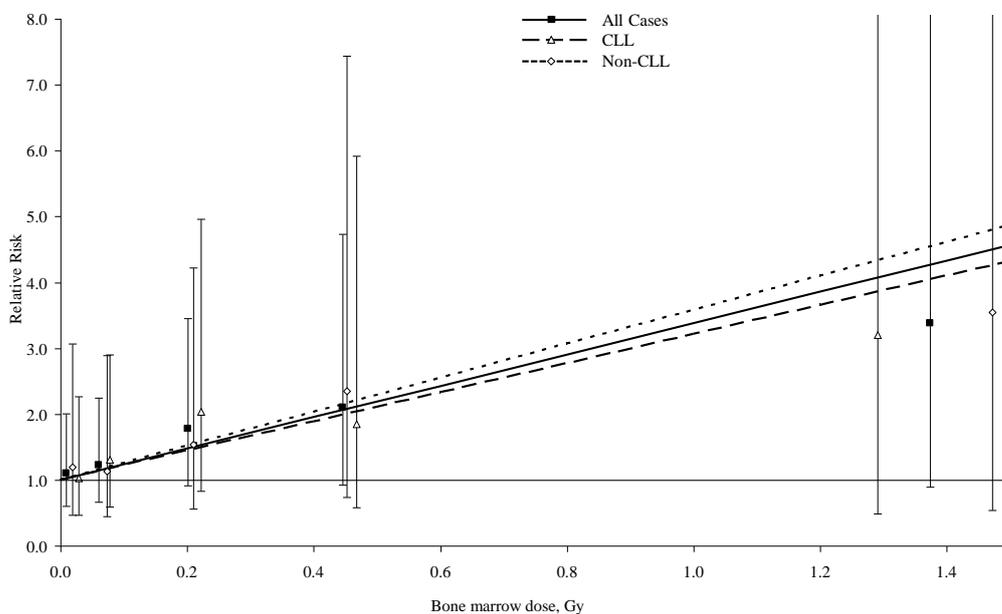


Рис. 1. Відносний ризик (Relative risk) лейкемії в цілому (ALL cases), ХЛЛ (CLL), не-ХЛЛ (non-CLL) та його 95% довірчий інтервал за категоріями дози опромінення і застосованою лінійною моделлю доза-відповідь (1986–2006 рр.).

Не було виявлено суттєвого впливу на ризик виникнення лейкемії періоду виконання і виду робіт, які проводились респондентами в 30-км зоні навколо ЧАЕС, а також типу респондента (безпосередньо ліквідатор, або його заступник, «проксі»). Це спостереження свідчить про важливість дози як метрики впливу іонізуючого випромінювання та неможливість використовувати будь-які сурогати впливу при аналізі ризиків виникнення віддалених ефектів опромінення.

В той же час, встановлено тенденцію, хоча не достовірну, до зростання ризику зі зростанням віку на момент початку експозиції та зменшення ризику із плином часу з моменту першої експозиції (табл.3).

Таблиця 3

Надлишковий відносний ризик (ERR/Gy) і його 95% довірчий інтервал (ДІ) за категоріями часу від початку опромінення і віку на початку опромінення

Категорії (роки)	Число випадків	ERR/Gy	Нижня границя (95 % ДІ)	Верхня границя (95 % ДІ)	Похибка (p-value)
Час від початку опромінення					
0–9	38	5.10	-0.02	19.17	0.162
10–14	34	4.09	0.39	13.47	
15–20	45	0.84	<-0.78	4.50	
Вік на початку опромінення					
20–34	27	1.01	<-0.98	8.65	0.249
35–41	30	1.61	-0.49	8.80	
42–49	33	5.67	0.58	21.79	
50–63	27	2.00	<0.38	10.11	

Окрім оцінки показника ERR/Gy, проведено розрахунок величини атрибутивного ризику виникнення лейкемії. (рис.2).

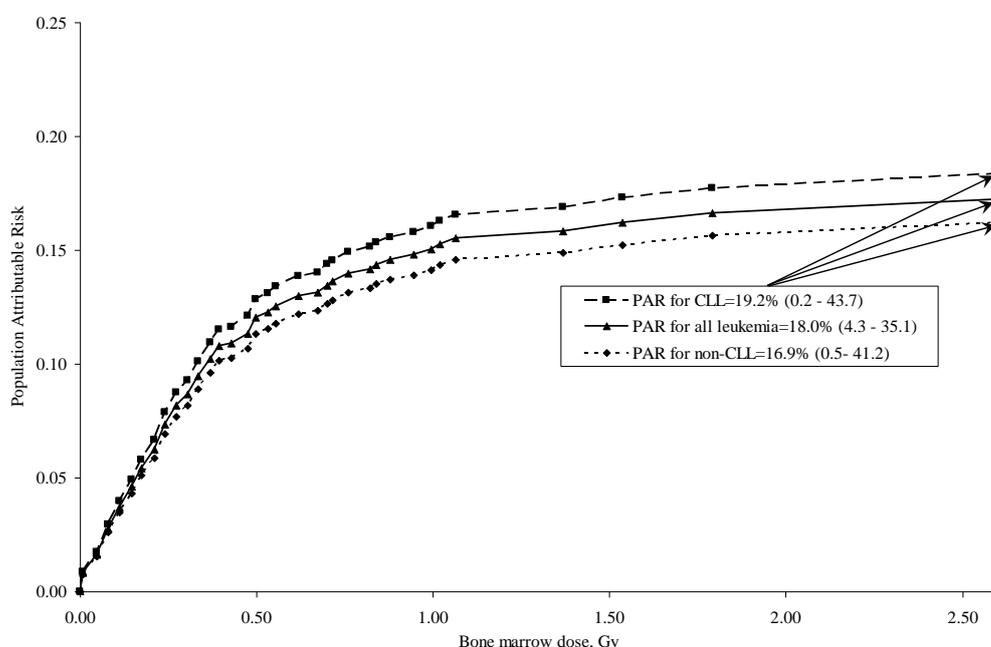


Рис.2. Популяційний атрибутивний ризик (PAR) лейкемії в цілому (all leukemias), ХЛЛ (CLL) та не-ХЛЛ (non-CLL) (1986–2006 рр).

Встановлено, що приблизно 16 % всіх випадків лейкемії, діагностованих серед учасників ЛНА протягом 20 років після катастрофи, були зумовлені опроміненням внаслідок Чорнобильської аварії (популяційний атрибутивний ризик (PAR) = 16,4% (95% довірчий інтервал: 3,9–32,6%).

Окрему увагу було приділено врахуванню впливу **модифікуючих факторів нерадіаційної природи (підрозділ 5.3)**, до яких були експоновані суб'єкти дослідження. Надано оцінку ефектів впливу професійної експозиції до пестицидів, органічних розчинників, інших потенційно небезпечних хімічних речовин, роботи на небезпечних виробництвах в цілому. Суттєвого впливу експозиції до названих факторів на ризик виникнення лейкемії не було встановлено. Єдиним фактором, вплив якого потенційно можна оцінити як досить суттєвий для виникнення лейкемії, було визначено професійний контакт із бензином (табл. 4).

Таблиця 4

Співвідношення шансів (OR) і 95% довірчий інтервал у групах порівняння щодо експозиції до бензину за підтипами лейкемії

Група захворювань	Число випадків	%	Число контролів	%	OR	95 % CI
Всі лейкемії						
Ні	115	85,8	765	88,7	1	
Так	19	14,2	97	11,3	1,56	0,86–2,81
Не-ХЛЛ						
Ні	45	81,8	339	89,4	1	
Так	10	18,2	40	10,6	2,28	1,13–6,79
В т.ч.:						
Гостра мієлобластна						
Ні	11	84,6	85	88,5	1	
Так	2	15,4	11	11,5	1,85	0,29–11,72
Хронічна мієлоцитарна						
Ні	19	79,2	144	92,3	1	
Так	5	20,8	12	7,7	5,43	1,11–26,54
ХЛЛ						
Ні	70	88,6	426	88,2	1	
Так	9	11,4	57	11,8	1,03	0,45–2,33

При цьому встановлено, що надлишок ризику спостерігається переважно за рахунок хронічних мієлоїдних форм лейкемії.

Паління і вживання алкоголю, згідно з отриманими оцінками, не впливає на збільшення ризику виникнення лейкемії в цілому, та окремих її типів.

Подібні аналітичні підходи було використано і для статистичного аналізу ризиків РЩЗ.

Перші результати аналізу ризиків РЩЗ (підрозділ 5.4) свідчать, що у когорті УЛНА (150 813) визначено надлишковий відносний ризик виникнення РЩЗ впродовж 1986–2012 рр., величина якого становить ($ERR/Gy=0.40$; 95% довірчий інтервал: $-0.05, 1.48$; $p=0.12$). Манускрипт із результатами дослідження ризиків РЩЗ прийнято до друку в *European Journal of Epidemiology* (публікація очікується найближчим часом).

Широкий спектр проведених в Україні досліджень щодо реалізованих онкологічних наслідків опромінення, спричиненого аварією на ЧАЕС дескриптивного і аналітичного характеру визначив перспективні напрями досліджень потенційних стохастичних ефектів, пов'язаних із ймовірними генетичними ушкодженнями, які могли передаватись наступним поколінням. Актуальність таких досліджень була, зокрема, зумовлена необхідністю надати науково обґрунтовані роз'яснення суспільству (науковій спільноті та постраждалому населенню).

З цією метою було проведено спільне американо-українське дослідження генетичних ефектів опромінення в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні та їхніх нащадків (ТРІО) (розділ 6). Для його реалізації було детально розроблено протокол генетичних досліджень із застосуванням новітніх наукових технологій найвищого світового рівня. При плануванні протоколу значну увагу також було приділено оцінці потужності дослідження, вибору і простежуванню осіб досліджуваної популяції, визначенню відповідних методів дозиметрії і запровадженню процедур контролю якості на кожному етапі виконання.

Метою дослідження було оцінити маркери генетичних ушкоджень, які могли передатись нащадкам опромінених батьків, насамперед де-ново мутацій, визначених шляхом секвенування цілого геному у опромінених батьків і їхніх нащадків і оцінки надлишку частоти в залежності від дози на гонади батьків. Геномні ушкодження досліджувались в клітинах крові та епітелію ротової порожнини у кожного члена сім'ї у зв'язку із дозою опромінення, отриманою батьками до моменту концепції, а також за 3 місяці до концепції. Дози опромінення батьків оцінювались із використанням методів дозиметрії, основаних на аналізі даних персонального анкетування (RADRUE, його модифікація Rockville, екологічні дозиметричні моделі для оцінки доз внутрішнього опромінення). У дослідження були включені тільки сім'ї з дітьми, народженими через 42 тижні і більше після опромінення батьків. Вік дітей мав бути не менше 18 років на момент опитування.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що єдиним суттєвим фактором, який достовірно впливає на рівень визначених

de novo мутацій, був вік батька на час проведення дослідження. Хоча в проведеному аналізі не було визначено залежності частоти de novo мутацій у нащадків учасників ліквідації наслідків аварії від дози опромінення, отриманої батьками, подальші дослідження із включенням більшої кількості суб'єктів допоможуть дійти уточнених висновків.

Сьомий розділ присвячений результатам супутніх поглиблених досліджень у спостережуваних когортах

Продемонстрований додозалежний надлишок виникнення ХЛЛ спонукав до дослідження можливих клінічних особливостей перебігу цього захворювання у зв'язку з експозицією до іонізуючого випромінювання, а також ймовірних генетичних ушкоджень, які могли сприяти підвищеному ризику реалізації цієї форми лейкемії у ліквідаторів.

Для дослідження геномної характеристики випадків ХЛЛ (підрозділ 7.1) серед опромінених учасників ліквідації наслідків аварії було сформовано досліджувані групи, які включали (1) 16 випадків ХЛЛ серед ліквідаторів; (2) 28 випадків ХЛЛ серед неопроміненого населення України, відповідних за гендерно-віковими характеристиками і (3) 100 випадків ХЛЛ, зареєстрованих в Dana Farber Cancer Institute (DFCI), США. Українські пацієнти з ХЛЛ без радіаційного опромінення в анамнезі мали соматичну геномну архітектуру, подібну такій для західних хворих на ХЛЛ. Серед хворих ліквідаторів не було встановлено збільшеного числа мутацій в ХЛЛ-асоційованих генах, порівняно із неопроміненими особами. Дослідження показало збільшення довжини теломер в пухлинних клітинах і мутації в генах підтримання теломер, які можуть відігравати певну роль в генезисі радіаційно-асоційованого захворювання на ХЛЛ, яке потребує подальшого вивчення.

В дослідження клінічних особливостей ХЛЛ (підрозділ 7.2) було включено всі 79 випадків із верифікованим діагнозом і реконструйованою дозою зовнішнього опромінення на червоний кістковий мозок. Діапазон отриманих доз опромінення становив від 0 до 1 536.2 мГр із медіанним значенням 22.6 мГр. Розподіл випадків згідно рівня дози опромінення, як і всіх ліквідаторів в цілому, був дуже зміщеним в бік низьких значень таким чином, що для 56 (70.9%) випадків ХЛЛ значення було нижчим за 100 мГр. Медіана віку на момент експозиції була 45 років і на момент встановлення діагнозу – 57 років. Не було визначено залежності латентного періоду (лаг-періоду) захворювання та клінічних особливостей перебігу захворювання від отриманої дози опромінення. В той же час аналіз даних показав, що латентний період був суттєво коротшим у осіб, опромінених у більш літньому віці, у осіб, які палять, а також у старших за віком при встановленні діагнозу ($p < 0.05$). Достовірно вищим був ризик смерті у осіб, опромінених у дозі, вищій за 22 мГр порівняно із опроміненими в дозі нижчого рівня. Вживаність була коротшою серед випадків ХЛЛ, опромінених в більш молодому віці, у яких відмічені вищі показники рівня лімфоцитозу. Для

підтвердження визначених ефектів слід посилити потужність дослідження шляхом продовження періоду досліджень та включенням більшого числа випадків.

Підсумовуючи результати епідеміологічних досліджень стохастичних ефектів опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (розділ 8), треба підкреслити, що поряд із серією аналітичних досліджень, проведених в Україні, в яких отримано оцінки дозо залежних ризиків виникнення лейкемії та РЩЗ і проекспертовано наявність генетичних ушкоджень серед учасників ЛНА та їхніх нащадків, слід продовжувати широкомасштабні описові дослідження, враховуючи швидкість отримання необхідних оцінок за обмежених економічних можливостей. Вони дають змогу проводити моніторинг загальних тенденцій захворюваності на злоякісні новоутворення і визначати напрями для більш поглиблених молекулярних та аналітичних епідеміологічних досліджень.

Проведені дослідження демонструють можливість вивчення природи ефектів, викликаних впливом низьких доз радіації. Нестабільність геному, включаючи підвищений вміст мікроядер, експресія гамма-H2AX, мінливість довжини теломер та зміни експресії генів можуть слугувати маркерами впливу низьких доз на здоров'я.

Для встановлення зв'язку між опроміненням та можливими віддаленими ефектами, специфічними формами раку, аналітичні (когортні або випадок-контроль) дослідження мають також вивчати біомаркери отриманої дози та захворювання.

Оскільки ризик раку в досліджуваних когортах не був реалізований повністю з огляду на часовий хід його маніфестації, моніторинг та реєстри для його підтримки все ще залишаються актуальним завданням медичного спостереження

ВИСНОВКИ.

У дисертаційній роботі представлені результати ретельно спланованих досліджень, спрямованих на достовірну оцінку реалізованих ризиків стохастичних ефектів опромінення серед ліквідаторів в Україні на основі розроблених методичних засад великомасштабного аналітичного епідеміологічного дослідження.

- Запровадження науково обгрунтованих методів проведення аналітичних епідеміологічних досліджень для вивчення стохастичних ефектів опромінення після аварії на ЧАЕС дозволило сформувати інформаційну базу таких досліджень в Україні та визначити додозалежні ризики виникнення лейкемії серед учасників ліквідації наслідків аварії.
- За результатами проведених аналітичних епідеміологічних досліджень вперше серед учасників ліквідації наслідків аварії на

ЧАЕС в Україні було визначено достовірну лінійну позитивну асоціацію між кумулятивною дозою опромінення на червоний кістковий мозок з надлишком відносного ризику виникнення лейкемії на 1 Грей опромінення (ERR/Gy), який впродовж 1986–2000 рр. склав 3,44 (95 % довірчий інтервал: 0,47–9,78, $p < 0,01$), а протягом 1986–2006 рр. – 2,38 з 95 % довірчим інтервалом від 0,49 до 5,87 та $p = 0,004$.

- Вперше було визначено позитивну дозозалежну асоціацію ризиків виникнення хронічної лімфоцитарної лейкемії протягом 1986–2006 рр. серед ліквідаторів в Україні (ERR/Gy = 2,58, 95 % довірчий інтервал 0,02–8,43 і $p = 0,047$).
- Вперше було визначено суттєвий вплив професійного контакту із бензином на надмірний ризик виникнення мієлоїдної лейкемії, переважно, за рахунок її хронічної форми. Співвідношення шансів (OR) склало 3,48, 95 % довірчий інтервал (1,09–11,12).
- Перші висновки аналітичного дослідження свідчать про збільшення ризику РЩЗ серед учасників ЛНА на ЧАЕС, хоча із статистично граничною значущістю (показник ERR/Gy склав 0,40; 95 % довірчий інтервал: –0,05, 1,48; $p = 0,12$).
- Встановлено, що Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, є прийнятним джерелом інформації для створення когорти учасників ліквідації наслідків аварії для проведення аналітичних епідеміологічних досліджень, а також альтернативним джерелом даних щодо випадків досліджуваних захворювань
- Визначено відповідність обраних методів аналітичної ретроспективної реконструкції індивідуальних доз опромінення критеріям використання в аналітичних епідеміологічних дослідженнях (методу RADRUE для оцінки доз зовнішнього опромінення на червоний кістковий мозок, на щитоподібну залозу і на гонади, комплексу аналітичних методик для визначення дози внутрішнього опромінення на щитоподібну залозу і гонади), і визначено способи забезпечення анкетування для отримання необхідних даних.
- Використання альтернативних джерел інформації забезпечило ідентифікацію досліджуваних захворювань у повному обсязі, що є необхідною складовою достовірних оцінок ризиків виникнення стохастичних ефектів. В перелік запропонованих для використання джерел входять реєстр лейкемії, створений за даними територіальних медичних установ, Національний канцер–реєстр України, Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.
- Для забезпечення якості аналітичних оцінок ризиків стохастичних ефектів опромінення необхідною ланкою дослідження є верифікація

діагнозів, для якої запропоновано технологію проведення незалежної міжнародної діагностичної експертизи. Вперше в Україні було проведено чотири сесії такої експертизи для верифікації діагнозів лейкемії у випадках, включених до аналізу ризиків.

- Ідентифікація і подальше простежування випадків захворювання в аналітичному епідеміологічному дослідженні дозволяють вивчати і статистично оцінювати особливості перебігу хвороби серед опромінених осіб.
- Аналіз особливостей клінічного перебігу випадків ХЛЛ вперше визначив достовірно вищий ризик смерті у осіб, опромінених у дозі, вищій за 22 mGy порівняно із опроміненими в дозі, нижчій за цей рівень. Вживаність була коротшою серед випадків ХЛЛ, опромінених в більш молодому віці, вищим рівнем лімфоцитозу, та старшим віком при встановленні діагнозу ($p < 0,05$).
- Дослідження генетичних ушкоджень серед опромінених осіб є перспективним напрямом досліджень етіології та перебігу захворювань. Серед хворих ліквідаторів не було встановлено збільшеного числа мутацій в ХЛЛ-асоційованих генах порівняно із неопроміненими особами.
- На основі використання новітніх генетичних та епідеміологічних методів було підтверджено відсутність на поточний момент доведених генетичних ушкоджень у дітей, народжених від учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС та евакуйованих осіб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1*. Preston D.L., Kusumi S., Tomonaga M., Izumi S., Ron E., Kuramoto A., Kamada N., Dohy H., Matsuo T., Matsui T. [corrected to Matsuo T], et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res.* 1994 Vol. 137. P. 68–97.

2*. Hsu W.L., Preston D.L., Soda M., Sugiyama H., Funamoto S., Kodama K., Kimura A., Kamada N. et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res.* 2013. Vol. 179. P. 361–382.

3*. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. *Radiat Res.* 2017. Vol. 187, № 5. P. 513–537

4*. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E. J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res.* 2012. Vol. 177. № 3. P. 229–243.

5*. Preston D. L., Sokolnikov M. E., Krestinina L. Y., Stram D. O. Estimates of Radiation Effects on Cancer Risks in the Mayak Worker, Techa River and Atomic Bomb Survivor Studies. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017. Vol. 1, № 173(1-3). P. 26–31.

6*. Leuraud K., Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., Haylock R., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A., Laurier D. Risk of cancer associated with low-dose radiation exposure: comparison of results between the INWORKS nuclear workers study and the A-bomb survivors study. *Radiat Environ Biophys*. 2021. Vol. 60, № 1. P. 23–39.

7*. Zhang Q, Liu J, Ao N, Yu H, Peng Y, Ou L, Zhang S. Secondary cancer risk after radiation therapy for breast cancer with different radiotherapy techniques. *Sci Rep*. 2020. Vol. № 10(1). P. 1220. Published 2020 Jan 27.

8*. Zhu Z., Zhao S., Liu Y., Wang J, Luo L., Li E., Zhang C., Luo J., Zhao Z. Risk of secondary rectal cancer and colon cancer after radiotherapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2018. Vol. 33, № 9. P. 1149–1158.

9*. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Atomic Radiation / UNSCEAR 2008 Report. Vol. I, Sources. Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York: United Nations. 2011. P. 45–221.

10*. Cardis E., Anspaugh L. R., Ivanov V. K., Likhtarev I. A., Mabuchi K., Okeanov A. E. and Prisyazhniuk A. E. Estimated long term health effects of the Chernobyl accident One decade after Chernobyl—Summing up the Consequences of the Accident (Proc. EU/IAEA/WHO Conf. (Vienna, April, 1996) (Vienna: IAEA). P. 241–271.

11*. Балонов М. И. Международная оценка последствий Чернобыльской аварии: Чернобыльский форум ООН (2003–2005) и НКДАР ООН (2005–2008). *Радиационная гигиена*. 2011. Вып. 4, № 2. С. 31–39.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті (фахові видання, віднесені до першого і другого квартилів (Q1 і Q2) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports)

1. Cardis E., Howe G., Ron E., Bebeshko V., Bogdanova T., Bouville A., Carr Z., Chumak V., Cardis E., Howe G., Ron E., Bebeshko V., Bogdanova T., Bouville A., Carr Z., Chumak V., Davis S., Demidchik Y., Drozdovitch V., Gentner N., **Gudzenko N.**, Hatch M., Ivanov V., Jacob P., Kapitonova E., Kenigsberg Y., Kesminiene A., Kopecky K. J., Kryuchkov V., Loos A., Pinchera A., Reiners C., Repacholi M., Shibata Y., Shore R. E., Thomas G., Tirmarche M., Yamashita S., Zvonova I. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on // Journal of Radiological Protection. 2006. Vol. 26 (2). P. 127–140.

<https://doi.org/10.1088/0952-4746/26/2/001>

Систематизація даних для дескриптивного аналізу поширеності і захворюваності на злоякісні новоутворення контингентів осіб, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи в Україні

2. Prysyzhnyuk A., Romanenko A., **Gudzenko N.**, Fuzik M. and Fedorenko Z. Thyroid cancer in Ukrainian population groups affected by the Chernobyl accident // Data Science Journal. – 2009. Vol. 8 (79). – BR6–BR12.

<https://doi.org/10.2481/dsj.BR-03>

Підготовка бази даних для аналізу за групами постраждалих, контроль якості даних, дескриптивний аналіз даних, участь у підготовці рукопису.

3. Fuzik M., Prysyzhnyuk A., Shibata Y., Romanenko A., Fedorenko Z., Gulak L., Goroh Y., **Gudzenko N.**, Trotsyuk N., Khukhrianska O., Saenko V., Yamashita S. Thyroid cancer incidence in Ukraine: trends with reference to the Chernobyl accident // Radiat Environ Biophys. 2011. Vol. 50. P. 47–55.

<https://doi.org/10.1007/s00411-010-0340-y>

Розрахунки SIR, участь у написанні рукопису, обговорення, редагування

4. Dyagil I., Adam M., Beebe G. W., Burch J. D., Gaidukova S. N., Gluzman D., **Gudzenko N.**, Klimenko V., Peterson L., Reiss R. F., Finch S. C. Histologic Verification of Leukemia, Myelodysplasia, and Multiple Myeloma Diagnoses in Patients in Ukraine, 1987–1998 // International Journal of Hematology. 2002. Vol. 76. P. 55–60. <https://doi.org/10.1007/BF02982719>

Участь у формуванні ідей і шляхів її реалізації, розробка форм поточного і заключного документування результатів, узагальнення і аналіз результатів, участь у підготовці рукопису для публікації.

5. Romanenko A., Bebeshko V., Hatch M., Bazyka D., Finch S., Dyagil I., Reiss R., Chumak V., Bouville A., **Gudzenko N.**, Zablotska L., Pilinskaya M., Lyubarets T., Bakhanova E., Babkina N., Trotsiuk N., Ledoschuk B., Belayev Y., Dybsky S. S., Ron E., Howe G. Ukrainian–American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: I. Study Methods // Radiation Research. 2008. Vol. 170. P. 691–697.

<https://doi.org/10.1667/RR1402.1>

Систематизація даних, контроль якості даних, участь в дескриптивному аналізі даних

6. Chumak V. V., AYe Romanenko A. Ye., Voillequé P. G., Bakhanova E. V., **Gudzenko N.**, Hatch M., Zablotska L. B., Golovanov I. A., Luckyanov N. K., Sholom S. V., Kryuchkov V. P., Bouville A. Ukrainian–American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: II. Estimation of bone–marrow doses // Radiation Research. 2008 Vol. 170. P. 698 – 710.

<https://doi.org/10.1667/RR1403.1>

Організація простежування, контакту і анкетування суб'єктів дослідження для отримання дозозалежної інформації, систематизація даних, контроль якості даних (епідеміологічна складова)

7. Romanenko A. Ye., Zablotska L. B., Finch S., Hatch M., Lubin J., Bebeshko V. G., Bazyka D. A., **Gudzenko N.**, Dyagil I. S., Reiss R., Bouville A., Chumak V. V., Belyaev Y., Masnyk I., Ron E., Howe G. R. Ukrainian–American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks // Radiation Research. 2008. Vol. 170. p. 711 – 720.

<https://doi.org/10.1667/RR1404.1>

Систематизація даних, поточний та заключний контроль якості даних, формування аналітичної бази даних, участь в проведенні аналізу дозо залежних ризиків.

8. Zablotska L. B., Bazyka D., Lubin J. H., **Gudzenko N.**, Little M. P., Hatch M., Finch S., Dyagil I., Reiss R. F., Chumak V. V., Bouville F., Drozdovitch V., Kryuchkov V. P., Golovanov I., Bakhanova E., Babkina N., Lubarets T., Bebeshko V., Romanenko A., Mabuchi K. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers // Environ Health Perspect. 2013. Vol. 121, № 1. P. 59–65.

<https://doi.org/10.1289/ehp.1204996>

Систематизація даних, контроль якості даних, участь в аналізі даних, участь в підготовці рукопису

9. Ostroumova E., **Gudzenko N.**, Brenner A., Gorokh Y., Hatch M., Prysyzhnyuk A., Mabuchi K., Bazyka D. Thyroid cancer incidence in Chernobyl liquidators in Ukraine: SIR analysis, 1986–2010 // European Journal of Epidemiology. 2014, April. P.337–342.

<https://doi.org/10.1007/s10654-014-9896-1>

Систематизація даних, участь в дескриптивному аналізі даних, підготовці рукопису

10. **Gudzenko N.**, Hatch M., Bazyka D., Dyagil I., Reiss R.F., Brenner A., Chumak V., Babkina N., Zablotska L. B., Mabuchi K. Non–radiation risk factors for leukemia: A case–control study among Chernobyl cleanup workers in Ukraine // Environmental research. 2015. Vol. 140. P. 72–76.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.019>

Ідея дослідження, участь в статистичному аналізі даних, участь в підготовці рукопису

11. Finch S. C., Dyagil I., Reiss R. F., **Gudzenko N.**, Babkina N., Lyubarets T., Bebeshko V., Romanenko A., Chumak V. V., Bouville A., Hatch M., Little M. P., Bazyka D., Zablotska L. B. Clinical characteristics of chronic lymphocytic leukemia occurring in Chernobyl cleanup workers // Hematological Oncology. 2017. Vol. 35 (2). P. 215–224. DOI: 10.1002/hon.2278

<https://doi.org/DOI:10.1002/hon.2278>

Поточний і заключний контроль якості даних, формування аналітичної бази даних, участь в статистичному аналізі клінічних особливостей

12. Ojha J., Dyagil I., Finch S. C., Reiss R. F., de Smith A. J., Gonseth S., Zhou M., Hansen H. M., Sherborne A. L., Nakamura J., Bracci P. M., **Gudzenko N.**, Hatch M., Babkina N., Little M. P., Chumak V. V., Walsh K. M., Bazyka D., Wiemels J. L. and Zablotska L. B. Genomic characterization of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in radiation exposed Chernobyl cleanup workers // Environmental Health. 2018. Vol. 17. P. 43.

<https://doi.org/10.1186/s12940-018-0387-9>

Формування і характеристика досліджуваних груп, участь в аналізі даних (епідеміологічна складова), підготовка публікації

13. Bazyka D., **Gudzenko N.**, Dyagil I., Iliencko I., Belyi D., Chumak V., Pryszyzhnyuk A., Bakhanova E. Cancers after Chernobyl: From epidemiology to molecular quantification // Cancers. 2019. Vol. 11. P. 1291.

<https://doi.org/10.3390/cancers11091291>

Статистичний аналіз даних щодо захворюваності на злоякісні новоутворення, участь в підготовці рукопису

14. Bazyka D., Hatch M., **Gudzenko N.**, Cahoon E. K., Drozdovitch V., Little M. P., Chumak V., Bakhanova E., Belyi D., Kryuchkov V., Golovanov I., Mabuchi K., Illiencko I., Belayev Y., Bodelon C., Machiela M. J., Hutchinson A., Yeager M., Berrington de Gonzalez A., Chanock S. J. Field study of the possible effect of parental irradiation on the germline of children born to cleanup workers and evacuees of the Chernobyl Accident // Am. J. Epidemiol. 2020 Vol. 189, № 12. P. 1451–1460. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa095>

Формування досліджуваних груп, вибір використаних методів дослідження, формування бази даних, контроль якості даних, участь в аналізі

15. Yeager M., Machiela M. J., Kothiyal P., Dean M., Bodelon C., Suman S., Wang M., Mirabello L., Nelson C. W., Zhou W., Palmer C., Ballew B., Colli L. M., Freedman N. D., Dagnall C., Hutchinson A., Vij V., Maruvka Y., Hatch M., Illiencko I., Belayev Y., Nakamura N., Chumak V., Bakhanova E., Belyi D., Kryuchkov V., Golovanov I., **Gudzenko N.**, Cahoon E. K., Albert P., Drozdovitch V., Little M. P., Mabuchi K., Stewart C., Getz G., Bazyka D., Berrington de Gonzalez A., Chanock S. J. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident // Science. 2021. Vol. 372, Issue 6543. P. 725–729. <https://doi.org/10.1126/science.abg2365>

Формування досліджуваних груп, забезпечення простежування, анкетування, контроль якості даних, участь в аналізі і підготовці публікації

інші статті (фахові видання, віднесені до третього квартиля (Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports)

16. Chumak V., Drozdovitch V., Kryuchkov V., Bakhanova E., Babkina N., Bazyka D., **Gudzenko N.**, Hatch M., Trotsuk N, Zablotska L., Golovanov I., Luckyanov N., Voillequé P., Bouville A. Dosimetry Support of the Ukrainian–American Case–control Study of Leukemia and Related Disorders Among Chernobyl Cleanup Workers // Health Physics. 2015. Vol. 109. Issue. P. 296–301.

<https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000341>

Організація простежування, контакту і анкетування суб'єктів дослідження систематизація даних, контроль якості даних (епідеміологічна складова)

17. Bazyka D., Dyagil I., **Gudzenko N.**, Goroh E., Polyschuk O., Trotsuk N., Babkina N., Romanenko A. Chronic Lymphocytic Leukemia in Chernobyl Cleanup Workers // Health Physics. 2016.– Vol 111 (2). P. 186–191.

<https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000440>

Формування і ведення бази даних, контроль якості даних, участь в аналізі даних, участь в підготовці рукопису.

18. Bazyka D., Prysyzhnyuk A., **Gudzenko N.**, Dyagil I., Belyi D., Chumak V., and Buzunov V. Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chernobyl cleanup workers // Health Physics. 2018. N. 115 (1). P. 161–169.

<https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000440>

Участь у статистичному аналізі даних щодо захворюваності на злоякісні новоутворення, підготовка рукопису до публікації

19. Drozdovitch V., Kryuchkov V., Bakhanova E., Golovanov I., Bazyka D., **Gudzenko N.**, Trotsyuk N., Hatch M., Cahoon E.K., Mabuchi K., Bouville A., Chumak V. Estimation of radiation doses for a case–control study of Thyroid cancer among Ukrainian Chernobyl cleanup workers // Health Physics. 2020. Vol. 118. N. 1. P. 18–35. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001120>

Організація простежування, контакту і анкетування суб'єктів дослідження, систематизація і контроль якості даних (епідеміологічна складова), участь у підготовці рукопису.

Статті в фахових виданнях, віднесених до четвертого квартиля (Q4) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports, статті в інших фахових виданнях)

20. Bazyka D. A., **Gudzenko N. A.**, Dyagil I. S., Babkina N. G., Chumak V. V., Bakhanova E. V., Paramonov V. V., Romanenko A. Ye. Multiple myeloma among Chernobyl accident clean–up workers. State and perspectives of analytical study // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С 169–172. ISSN 2313-4607

Ідея, аналіз даних, участь у підготовці рукопису.

21. Присяжнюк А. Є., Бази́ка Д. А., Романенко А. Ю., **Гудзенко Н. А.**, Фузік М. М., Троцюк Н. К., Федоренко З. П., Гулак Л. О., Сліпенюк К. М., Бабкіна Н. Г., Хухрянська О. М., Горох Є.Л. Четверть століття після Чорнобильської аварії: ризик раку в групах постраждалого населення – *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2014. Вип. 19. С.111 – 122. ISSN 2313-4607

Участь в узагальненні даних описових і аналітичних досліджень онкологічних захворювань в групах осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, аналізі даних, підготовці рукопису до публікації

22. Bazyka D., **Gudzenko N.**, Dyagil I., Trotsiuk N., Gorokh E., Fedorenko Z., Chumak V., Bakhanova E., Iliencko I., Romanenko A. Incidence of multiple myeloma among cleanup workers of the Chornobyl accident and their survival // *Exp Oncol.* 2016. Vol. 38 (4). P.267–271. <http://dSPACE.nbuV.gov.ua/handle/123456789/137696>

Створення і ведення бази даних щодо випадків множинної мієломи, SIR аналіз захворюваності

23. Присяжнюк А., Троцюк Н., **Гудзенко Н.А.**, Чумак В., Фузік М., Беляєв Ю., Бази́ка Д., Федоренко З. та ін. Радіаційні ризики раку щитовидної залози в учасників ліквідації аварії на ЧАЕС на базі альтернативних оцінок доз // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2018. С. 200–215. ISSN 2313-4607
Систематизація даних, участь в аналізі даних, підготовці рукопису до публікації

Тези доповідей на конференціях

1. Ледошук Б.А. Троцюк Н.К., Хухрянская Е.Н., **Гудзенко Н.А.** Государственный регистр Украины пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы – информационная база для обеспечения эпидемиологических исследований последствий Чернобыльской катастрофы Матер. III Междунар. симпозиум «Хроническое радиационное воздействие: медико–биологические эффекты» Челябинск, 24 – 26 октября 2005. С.154.

2. Романенко А.Ю., Ледошук Б.О. **Гудзенко Н.А.** Інформативність Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, для медичного моніторингу учасників ліквідації наслідків аварії Двадцять років Чорнобильської катастрофи Погляд у майбутнє: Зб. тез. міжнар. конф. Київ 24 – 26 квітня 2006р. К., 2006. С. 80–81.

3. Бебешко В.Г., Дягіль І.С, **Гудзенко Н.А.** Створення системи експертизи онкогематологічних захворювань як основи для достовірної оцінки ризиків лейкемії серед постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи Двадцять років Чорнобильської катастрофи Погляд у майбутнє: Зб. тез. міжнар. конф. Київ 24 – 26 квітня 2006р. К., 2006. С. 80–81.

4. Романенко А. Е., Бебешко В. Г., Базыка Д. А., Дягиль И. С., Чумак В. В., **Гудзенко Н. А.**, Беляев Ю. Н., Бабкина Н. Г., Троцюк Н. К. Эпидемиологическое исследование рисков лейкемии среди участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы в Украине: состояние и перспективу Тез. докл. междунар. конф. “Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. 20 лет спустя”, 9–10 октября 2007 г., Киев. Донецк, 2007. С. 47–48.

5. **Гудзенко Н.**, Присяжнюк А., Федоренко З., Горох Е., Троцюк Н. Опыт изучения рака щитовидной железы в репрезентативной выборке участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Міжнародна науково–практична конференція з питань соціального захисту громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. 24–25 квітня 2008 року. Тези доповідей – К.: «Соцінформ», 2008. С. 48

6. Romanenko A., Hatch M., Zablotska L., Bebeshko V., Bazyka D., Finch S., **Gudzenko N.**, Dyagil I., Reiss R., Bouville A., Chumak V., Masnyk I., Bakhanova O./ Results of the US–Ukrainian Study of Leukemia and Related Disorders Among Chernobyl Cleanup Workers Proc. the 36th annual meeting of the European Radiation Research Society. Radioprotection. 2008. Vol. 43, N 5. P.62

7. Присяжнюк А. Є., Романенко А. Ю., **Гудзенко Н. А.**, Троцюк Н. К., Федоренко З. П., Фузік М. М., Горох Є. Л., Сліпенюк К. М., Берестяна Ж. М. / Епідеміологія раку в групах постраждалих України внаслідок Чорнобильської катастрофи за даними довгострокового моніторингу // XIII конгрес світової федерації українських лікарських товариств (Львів, 01–03 жовт. 2010 р.) : Матеріали конгресу. Львів, 2010. С. 430.

8. Prisyazhnyuk A. Ye., Fedorenko Z. P., Gulak L. O., Trotsuk N. K., Fuzik M. M., **Gudzenko N. A.**, Slipenyuk K. M., Goroh Ye. L. / Main results of the malignancies monitoring in groups of Ukrainian population affected by Chernobyl catastrophe // 14th International Congress of Radiation Research, 2011. The Chernobyl impact on health and environment – a quarter century later: Satellite Symposium, Kyiv, 2–3 September 2011: abstracts. Kyiv. P. 79.

9. Присяжнюк А. Є., **Гудзенко Н. А.**, Романенко А. Ю., Фузік М. М., Бабкіна Н. Г., Троцюк Н. К., Сліпенюк К. М., Хухрянська О. М., Федоренко З. П., Горох Є. Л. / Онкологічні ефекти Чорнобильської катастрофи: результати 25 років спостереження // Радіобіологічні та радіоекологічні аспекти Чорнобильської катастрофи: міжнародна конференція, Славутич, 11–15 квітня 2011 р.: тез. доп. Славутич, 2011. С. 46.

10. Присяжнюк А. Є., Романенко А. Ю., **Гудзенко Н. А.**, Фузік М. М., Бабкіна Н. Г., Троцюк Н. К., Сліпенюк К. М., О. Хухрянська О. М., Федоренко З. П., Горох Є. Л. / Результати моніторингу захворювань на злоякісні новоутворення в групах населення України, яке постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС // Двадцять п'ять років Чорнобильської

катастрофи. Безпека майбутнього: Міжнародна науково—практична конференція, Київ, 20–22 квітня 2011 р. : тез.доп. – Київ, 2011. С. 214–215.

11. Romanenko A., Bebeshko V., Bazyka D., Dyagil I., Chumak V., **Gudzenko N.**, Babkina N., Bakhanova E., Trotsyuk N. / Leukemia risk in clean-up workers in Ukraine: developing of our understanding // 14th International Congress of Radiation Research, 2011. The Chernobyl impact on health and environment – a quarter century later: Satellite Symposium, Kyiv, 2–3 September 2011: abstracts. – Kyiv, 2011. P. 80.

12. Romanenko A., Bebeshko V., Bazyka D., Dyagil I., Chumak V., **Gudzenko N.**, Babkina N., Bakhanova E., Trotsyuk N. Leukemia risk in clean—up workers in Ukraine: developing of our understanding. Abst. of the 14th International Congress of Radiation Research 2011: The Chernobyl impact on health and environment – a quarter century later, 2–3 September, 2011 Kyiv (Ukraine), 2011. P.80.,

13. Присяжнюк А.Є., Бази́ка Д. А., **Гудзенко Н.А.**, Федоренко З. П., Фузік М.М., Троцюк Н.К., Бабкіна Н. Г., Сліпенюк К. М., Хухрянська О. М., Гулак Л. О., Горох Є. Л. / Чверть століття після Чорнобилю: підсумки проведених досліджень та оцінки радіаційних онкологічних ризиків // матер. XV з'їзду гігієністів України 20–21 вересня 2012 м. Львів. С. 356 – 357.

14. Фузік, М.М., Присяжнюк А. Є., Шибата Й., Бази́ка Д. А., Романенко А. Ю., Федоренко З. П., **Гудзенко Н. А.**, Гулак Л. О., Троцюк Н. К., Горох Є. Л., Хухрянська О. М., Даневич С. А., Сумкіна О. В., Саєнко В. О, Ямашита Ш / Оцінка впливу аварії на Чорнобильській АЕС на ризик виникнення раку щитовидної залози в українській популяції а // Зб. тез. Доповідей наук. –практ. конф. «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України», Київ 9–10 жовтня 2014 С. 144–148.

15. Присяжнюк, А.Є., Бази́ка Д. А., Романенко А. Ю., **Гудзенко Н. А.**, Фузік, М.М., Троцюк Н. К., Федоренко З. П., Гулак Л. О., Сліпенюк К. М., Бабкіна Н. Г., Хухрянська О. М., Горох Є. Л. /Ризики раку в групах населення України, постраждалого внаслідок Чорнобильської катастрофи, чверть століття по тому // Зб. матер. наук. –практ. конф. «Радіоекологія–2014», м. Київ, 23 – 26 квітня, 2014 Житомир в-во ЖДУ ім. Франка. С. 48–52.

16. Бази́ка, Д.А., Мабучі К., Дягіль І. С., Хатч М., **Гудзенко Н. А.**, Чумак В. В., Заблоцька Л. Б., Бабкіна Н.Г., Баханова О. В., Троцюк Н. К. / Лейкемія серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Роль іонізуючого випромінювання та інших чинників у формуванні // Зб. матер. наук.–практ. конф. «Радіоекологія–2014», м. Київ, 23–26 квітня, 2014 – Житомир В-во ЖДУ ім. Франка. С. 48–52.

17. Sahoo E., Mabuchi K., Drozdovitch V., Little M., Hatch M., **Gudzenko N.**, Bazyka D. / Risk of thyroid cancer among Chernobyl clean-up workers in Ukraine // Abstracts of the 2019 annual conference of the International society for environmental epidemiology, august 25–28 2019, Utrecht, the Netherlands. Environmental Epidemiology, p.516

18. Присяжнюк А.Є, Гудзенко Н.А., М. М. Фузік та ін. / Оцінка віддалених наслідків аварії на Чорнобильській АЕС за результатами довгострокового епідеміологічного моніторингу злякисних новоутворень у постраждалих // Зб. тез наук. –практ. конф. «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (п'ятнадцяті марзеєвські читання). Київ, 17–18 жовтня 2019 р. Вип. 19. С.44–46.

19. Присяжнюк А.Є., Бази́ка Д.А., Гудзенко Н.А. та ін. / Результати 30-річного моніторингу злякисних новоутворень у мешканців забруднених радіонуклідами територій, суміжних із Чорнобилем // V Міжнародна конференція "Проблеми зняття з експлуатації об'єктів ядерної енергетики та віднолення навколишнього середовища" INUDECО 2020 в режимі онлайн (27–29 квітня 2020 року, м. Славутич) С.188.

20. Присяжнюк А.Є., Бази́ка Д.А., Гудзенко Н.А. та ін. / Вивчення захворюваності на злякисні новоутворення постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, як складового елемента покращення радіоекологічної безпеки // ОЛЬВІЙСЬКИЙ ФОРУМ – 2020: Стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі тези доповідей XVI міжнародна науково–практична конференція «Радіаційна техногенно–екологічна безпека людини та довкілля: стан, шляхи і заходи покращення («Radiation and technogenic–ecological safety of man and environment: condition, ways and measures of improvement») (XVI RADTES–2020) С.96–98.

21. Присяжнюк А.Є., Бази́ка Д.А., Гудзенко Н.А. та ін. / Особливості рівня, структури та динаміки захворюваності на злякисні новоутворення постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС у віддалений після аварійний період // Зб. матер. VI Міжнародної конференції «Проблеми зняття з експлуатації об'єктів ядерної енергетики та відновлення навколишнього середовища» (Sixth International Conference on Nuclear Decommissioning and Environment Recovery) INUDECО-2021. (27–29 квітня 2021 року, м. Славутич). С. 229–231.

22. Чорнобиль і рак: епідеміологічні реалії та проблеми. Бази́ка Д.А., Присяжнюк А.Є., Гудзенко Н.А. та ін. XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду) 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. м. Київ. С. 4–5.

Методичні рекомендації, відомча інструкція.

1. Бебешко В.Г., Дягіль І.С., Любарець Т.Ф., Гудзенко Н.А., Клименко С.В., Білінська І.В., Шолойко В.В. Алгоритми верифікації злякисних новоутворень кровотворної та лімфоїдної систем у учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС : Відомча інструкція / НЦРМ АМН України К., 2006, 8 с.

Участь у формулюванні ідей, форм і баз даних для поточної і заключної реєстрації результатів, аналіз. Підготовка тексту.

2. Ледощук Б.О., Присяжнюк А.Є., Гудзенко Н.А., Троцюк Н.К., Бабкіна Н.Г., Кортушин Г.І. Методичні рекомендації з проведення контролю якості інформації на різних рівнях функціонування Державного реєстру

України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи: Методичні рекомендації / НЦРМ АМН України К., 2007, 14 с.

Ідея, обґрунтування проблеми, порівняння первинних даних і бази даних державного рівня (ДРУ), формування тексту першого рукопису, корективи

3. Присяжнюк А.Є., Гудзенко Н. А., Горох Є. Л., Троцюк Н. К., Бабкіна Н.Г. Технологія інформаційної взаємодії Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ) та Національного канцер–реєстру України (НКРУ): Методичні рекомендації / НЦРМ АМН України К., 2010, 17 с.

Ідея, Обґрунтування проблеми, порівняння первинних даних і бази даних державного рівня (ДРУ), формування тексту першого рукопису, корективи

4. Присяжнюк А.Є., Гудзенко Н.А., Горох Є.Л., Троцюк Н. К., Бабкіна Н.Г., Хухрянська О.М. Алгоритм альтернативних розрахунків розміру досліджуваної когорти в динаміці спостереження на прикладі даних Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи: Методичні рекомендації / НЦРМ АМН України К., 2011, 16 с.

Ідея, обґрунтування проблеми, розрахунки показників, формулювання висновків, формування тексту першого рукопису, корективи

АНОТАЦІЯ

Гудзенко Н.А. Аналітичні епідеміологічні дослідження стохастичних ефектів опромінення в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні.– Наукова доповідь. Сукупність наукових статей.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія. Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України, Київ, 2021.

Дисертація присвячена розробці комплексної методології проведення аналітичного епідеміологічного дослідження стохастичних медико-біологічних ефектів іонізуючого випромінювання в Україні і визначенню на її основі ризиків виникнення віддалених онкологічних і генетичних ефектів опромінення під час ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. Було запропоновано способи забезпечення прийнятних потужності дослідження, повноти і якості ідентифікації випадків і верифікації діагнозів досліджуваних захворювань, вибору адекватних методів дозиметрії.

За даними досліджень, виконаних з використанням запропонованої методології проаналізовано ризики виникнення різних форм лейкемії з урахуванням впливу можливих модифікуючих факторів. Було визначено лінійну достовірну позитивну асоціацію між кумулятивною дозою опромінення на червоний кістковий мозок з надлишком відносного ризику виникнення лейкемії в цілому на 1 Грей опромінення (ERR/Gy) впродовж

1986-2006 рр. на рівні 2,38 з 95 % довірчим інтервалом від 0,49 до 5,87 та $p = 0,004$. Такий показник для хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) склав ($ERR/Gy = 2,58$, 95% ДІ: 0,02 – 8,43, $p = 0,047$) та для не-ХЛЛ лейкемії ($ERR/Gy = 2,21$, 95% ДІ: 0,05 – 7,61, $p = 0,039$). Отримано перші висновки щодо надлишкового ризику виникнення раку щитоподібної залози серед досліджуваних учасників ЛНА.

Констатовано відсутність на поточний момент генетичних ушкоджень (надлишкових *de novo* мутацій), які могли виникнути внаслідок опромінення в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС та евакуйованих осіб і передатись наступним поколінням. Було досліджено можливі дозо залежні особливості перебігу ХЛЛ та пов'язані з ними генетичні особливості.

Ключові слова: аварія на Чорнобильській АЕС, учасники ліквідації наслідків аварії, стохастичні ефекти, надлишок відносного ризику, лейкемія, рак щитоподібної залози, генетичні ушкодження.

АННОТАЦИЯ

Гудзенко Н.А. Аналитические эпидемиологические исследования стохастических эффектов облучения среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в Украине.– Научный доклад. Совокупность научных статей.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 03.00.01 – радиобиология. Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2021.

Диссертация посвящена разработке комплексной методологии проведения аналитического эпидемиологического исследования стохастических медико-биологических эффектов ионизирующего излучения в Украине и определению на ее основе рисков возникновения отдаленных онкологических и генетических эффектов в результате облучения во время ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы. Предложены способы обеспечения приемлемых мощности исследования, полноты и качества идентификации случаев и верификации диагнозов исследуемых заболеваний, выбора адекватных методов дозиметрии.

По данным исследований, выполненных с использованием предложенной методологии, проанализированы риски возникновения различных форм лейкемии с учетом влияния возможных модифицирующих факторов. Было определено линейную достоверную положительную ассоциацию между кумулятивной дозой облучения на красный костный мозг с избытком относительного риска возникновения лейкемии в целом на 1 Грей облучения (ERR/Gy) в течение 1986-2006 гг. на уровне 2,38 с 95 % доверительным интервалом от 0,49 до 5,87 и $p = 0,004$. Такой показатель для хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ) составил ($ERR/Gy = 2,58$, 95%

ДИ: 0,02 – 8,43, $p = 0,047$) и для не-ХЛЛ лейкемии ($ERR/Gy = 2,21$, 95% ДИ: 0,05 – 7,61, $p = 0,039$): Получены первые выводы о наличии избыточного риска возникновения рака щитовидной железы среди наблюдаемых участников ЛПА.

Определено отсутствие на текущий момент ассоциированных с дозой облучения избыточных генетических повреждений (*de novo* мутаций), которые могли возникнуть у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и передаваться следующему поколению. Были изучены возможные дозо зависимых особенностей течения ХЛЛ и связанных с этим генетических особенностей.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, участники ликвидации последствий аварии, стохастические эффекты, избыток относительного риска, лейкемия, рак щитовидной железы, генетические повреждения.

ABSTRACT

Gudzenko N.A. Analytical epidemiological studies of stochastic radiation exposure effects in Chernobyl clean-up workers in Ukraine. Scientific report. Collection of scientific manuscripts.

Thesis for a scientific degree of Doctor of Science in Medicine, speciality. 03.00.01 – Radiobiology. National research centre for Radiation medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021

The dissertation is devoted to the development of the complex methodology of carrying out an analytical epidemiological study of stochastic medical and biological effects of ionizing radiation in Ukraine and definition the risks of long-term oncological and genetic effects due to irradiation during the liquidation of the Chernobyl catastrophe. .

The necessity of analytical researches in Ukraine was substantiated, the most important components which provide provability of such projects are defined.

Proposed methods for ensuring acceptable study power, completeness and quality of case identification and verification of the studied diseases diagnoses, selection of adequate dosimetry methods.

Using the proposed methodology, the studies were completed and the risks of various forms of leukemia were analyzed, taking into account the influence of possible modifying factors

A significant positive linear association was determined between the cumulative dose to the red bone marrow, taking into account the 2-year lag period

with an excess of relative risk of leukemia during 1986-2006 per 1 Gray of exposure.

Leukemia excess relative risk per 1 Gy of exposure in 1986 – 2000 was estimated to be 3.44 (0.47 – 9.78, $p < 0.01$), including for CLL - (ERR/Gy = 4.09; 95% CI: not estimated – 14.41) and for non-CLL leukemias (ERR/Gy = 2.73; 95% CI: not estimated – 13.50). At the same time the ERR/Gy of leukemia for the period 1986-2006 accounting for two years LAG-period was assessed to be 2.38 (95 % CI: 0.49 – 5.87, $p = 0.004$) including those for CLL cases (ERR/Gy = 2.58, 95% confidence interval 0.02 – 8.43, $p = 0.047$) and for non-CLL cases (ERR/Gy = 2.21, 95% confidence interval 0.05 – 7.61, $p = 0.039$).

Altogether, 16% of leukemia cases (18% of CLL, 15% of non-CLL) were attributed to radiation exposure.

After adjusting for radiation, we found no clear association of leukemia risk with smoking or alcohol consumption but identified a two-fold elevated risk for non-CLL leukemia with occupational exposure to petroleum (OR = 2.28; 95% Confidence Interval 1.13; 6.79). Risks were particularly high for myeloid leukemias. No associations with risk factors other than radiation were found for chronic lymphocytic leukemia. The first conclusions about the excessive risk of thyroid cancer in clean-up workers were obtained although with borderline significance.

According to the results of studies of genetic damage that could be passed on to the next generation, it was established that there were no excess mutations associated with the radiation dose in the family groups involved (parents and children / child).

The study of possible dose-dependent genetic features of CLL identified increases in telomere length in tumor cells and mutations in telomere maintenance genes that may play a role in the genesis of radiation-associated CLL disease.

Key words: Chernobyl accident, clean-up workers, stochastic effects, excess relative risk, leukemia, thyroid cancer, genetic damage