

## ВАГОМІ НАУКОВІ ЗДОБУТКИ ННЦРМ У 2022 РОЦІ

Тематика наукових досліджень, що виконувались у 2022 році, відповідала основним напрямкам наукової діяльності, затвердженим вченою радою ННЦРМ. Досягнення 2022 року в області фундаментальних та прикладних досліджень отримані в результаті виконання 29 науково-дослідних робіт (фундаментальних – 16, прикладних – 13). Завершені у 2022 році 4 фундаментальних НДР. Виконання НДР в підрозділах ННЦРМ здійснювалося згідно з затвердженими науково-технічними завданнями та календарними планами на 2022 рік.

Протягом 2022 року установа виконувала свою діяльність в умовах воєнного стану.

План наукової діяльності ННЦРМ у 2022 році виконаний повністю, на належному теоретичному та практичному рівні.

*Найважливішими результатами звітнього року по розділу фундаментальних досліджень у сфері теоретичної та клінічної медицини (КПКВ 6561040) у 2022 році були наступні.*

Вперше проведено комплексне дослідження експресії генів *ЛПЛ* і *SORL1* у хворих на ХЛЛ залежно від мутаційного статусу гена *SF3B1*. Встановлено, що експресія гена *ЛПЛ* з високим ступенем вірогідності дозволяє оцінити мутаційний статус *IGHV* генів у 89,2 % хворих. У хворих з немутуваними *IGHV* генами виявлені:

- кореляція між рівнями експресії генів *ЛПЛ* і *c-MYC*, що свідчить на користь більш високої проліферативної активності лейкемічних В-клітин;
- асоціація між рівнем експресії *ЛПЛ* та поліморфізмами rs1642785 і rs17878362 гена *TP53*, які призводять до зниження стабільності мРНК гена *TP53*;
- вищий рівень експресії *ЛПЛ* у випадках з стереотипними В-клітинними рецепторами порівняно з нестереотипними випадками.

Визначення експресії гена *ЛПЛ* може бути застосовано як маркер прогнозу тривалості періоду до призначення терапії, безрецидивного і загального виживання хворих на ХЛЛ. Вперше виявлено підвищення ризику розвитку вторинних пухлин у хворих з рівнем експресії *ЛПЛ* вище за 300 ум. од. Вперше хворих на ХЛЛ виявлено появу експресії альтернативного транскрипта гена *SORL1* (*SORL1-A2*), що підтверджує порушення механізмів сплайсингу при цьому захворюванні, її асоціацію з негативним перебігом (медіана загального виживання 9 міс. проти 61 міс. за низького рівня експресії *SORL1-A2*). Визначено, що частота мутацій гена *SF3B1* збільшується в рецидиві захворювання. Рівень експресії *ЛПЛ* був вищим в лейкемічних клітинах хворих на ХЛЛ, в яких виявлені мутації гена *SF3B1*. Вперше встановлена асоціація між вірогідністю появи мутацій гена *SF3B1* з експресією окремих *IGHV* генів та стереотипією В-клітинного рецептора. Підтверджено негативне прогностичне значення наявності у хворих мутацій гена *SF3B1*.

Визначено молекулярно-генетичні особливості патогенезу Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазій, (МПН) в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, удосконалено ефективність їх діагностики. Встановлено, що хворі на Rh-негативні МПН з радіаційним анамнезом рідше мають мутацію в гені *JAK2*, ніж ті, що захворіли спонтанно, однак значно частіше є носіями мутацій у генах епігенетичного регулювання *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*. Наявність таких неспецифічних додаткових мутацій у хворих із радіаційним анамнезом, ймовірно, є передумовою розвитку МПН із високим ризиком тромботичних ускладнень і може свідчити про особливості радіаційного патогенезу та розвитку хвороби клонального гемопоезу невизначеного потенціалу (612).

Проведено дослідження рівня геномної нестабільності після введення атаксантину в опромінені та неопромінені лімфоцитах периферичної крові умовно здорових осіб з групи контролю та безсимптомних (без реалізованої онкопатології) носіїв мутації в гені *BRCA1*. Виявлено особливості впливу атаксантину на розвиток геномної нестабільності у осіб-носіїв мутації 5382insC в гені *BRCA1* (613).

Проведено цитогенетичне дослідження впливу культурального середовища від клітин раку легень людини А-549 на частоту аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові умовно здорових осіб. Генотоксичний ефект залежав від об'єму середовища клітин А-549. Встановлено оптимальний об'єм середовища від клітин А-549 для моделювання індукції ефекту свідка в інтактних лімфоцитах периферичної крові людини (614).

Досліджено у порівняльному аспекті вплив двох бінарних променеви технологій окремо та у поєднанні: фотон-захватну дію на злоякісні (клітини недрібноклітинного раку легень людини – лінія А-549) та нормальні клітини (стовбурові фібробласти людини) при інкубації їх з гадолінійвмісним фотон-захватним агентом «Дотавіст» та фотодинамічний вплив у присутності фотосенсибілізатора «Фотолон». Встановлено за морфофункціональними характеристиками (кінетика росту, проліферативна та мітотична активність) вищезазначених тест-систем особливості впливу на злоякісні та нормальні клітини (615).

Вперше досліджено стан клітинної ланки імунітету за показниками експресії диференційних та активаційних антигенів, рівні прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), транскрипційного ядерного фактору NF- $\kappa$ B, спонтанного рівня аутофагії та показника довжини теломер. Визначено клітинні маркери хронічного запалення, які асоційовані з віком, дією радіації у віддаленому періоді після опромінення та стресом. В учасників ЛНА на ЧАЕС і працівників ДСП «ЧАЕС» виявлено зниження відносної кількості CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> і CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лімфоцитів та НК. Виявлено збільшення відносної кількості НКТ в учасників ЛНА на ЧАЕС, працівників ДСП «ЧАЕС», що не працювали під час окупації та військовослужбовців ЗСУ. Вперше виявлено зниження відносного рівня спонтанної експресії білка LC3B у лейкоцитах учасників ЛНА на ЧАЕС, військовослужбовців ЗСУ та працівників ДСП «ЧАЕС», які працювали на

ЧАЕС під час російської окупації. У військовослужбовців ЗСУ виявлено негативну кореляцію між показниками Т- і В-клітинної ланки імунної системи та показником LC3B. Спостерігалася пряма кореляційна залежність між відносним рівнем експресії білків NF-κB та LC3B у лімфоцитах військовослужбовців ЗСУ. Виявлені зміни можуть вказувати на порушення у клітинній ланці імунної системи, що може призвести до прискореного клітинного старіння, набуття клітинами SASP та розвитку слабковираженого запалення. **У працівників ДСП «ЧАЕС», які працювали під час окупації, та військовослужбовців ЗСУ визначено підвищення рівня NF-κB у порівнянні з учасниками ЛНА на ЧАЕС; у групі військовослужбовців ЗСУ додатково встановлено пряму кореляцію між експресією NF-κB і відносними рівнем IL-1β-продукуючих CD45+CD14- лімфоцитів, що ймовірно пов'язано з активацією сигнальної трансдукції NF-κB за рахунок надмірного стресового навантаження.** Отримані наукові результати є підґрунтям для подальшого визначення досліджуваних показників в умовах надмірної багатфакторної дії стресорних чинників, в учасників ЛНА на ЧАЕС, військовослужбовців, осіб, які постраждали внаслідок воєнних дій з метою профілактики та ранньої діагностики хронічного прозапального статусу та зменшення ризиків розвитку поліморбідної патології у майбутньому. Вирішення вказаних завдань, що мають як практичне, так і фундаментальне значення для радіобіології, заплановано на другий рік виконання НДР

Визначено несприятливі чинники, що підвищують ризик розвитку агресивної поведінки, серед яких провідну роль відіграють мікросоціальні, міжособистісні та родинні відносини, паління батьків та/або дитини, недостатній сон та знижена фізична активність. Наявність в генотипі MAOA-uVNTR хоча б однієї високоактивної алелі (MAOA-L), суттєво знижує шанс виникнення загальної агресії, деліквентної поведінки, фізичної агресії, відкритої агресії негативізму та екстерналізації. Доведено, що генотип MAOA-L пом'якшував вплив стресових життєвих подій. Встановлено наявність тісних взаємозв'язків між залежною змінною: «агресивна поведінка» та предикторними змінними: «індексом родинного неблагополуччя» і «генотипом MAOA-uVNTR». Вірогідних асоціацій між вмістом інкорпорованого <sup>137</sup>Cs у діапазоні від 111 до 7067 Бк та особливостями психоемоційного стану не встановлено.

В учасників ЛНА на ЧАЕС, які перенесли COVID-19, виявлено достовірно вищу частоту органічного розладу особистості та поведінки, вираженості нейрокогнітивного дефіциту за шкалою MoCA, посттравматичних стресових розладів за шкалою IES. У всіх обстежених учасників ЛНА на ЧАЕС переважала ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка. Дилатація правих відділів серця переважала в учасників ЛНА на ЧАЕС, які перенесли COVID-19. У 38 % пацієнтів кількість еритроцитів перевищувала нормативні показники, зниження числа тромбоцитів визначено у 8,7% обстежених осіб. Відзначено прояви дисбалансу адаптивної та вродженої ланок імунної системи за рахунок виснаження та активації окремих субпопуляцій лейкоцитів внаслідок перенесеного COVID-19.

### *Основні досягнення в галузі прикладних досліджень у 2022 році*

У 2022 році здійснено аналіз медико-демографічних показників стану здоров'я населення радіоактивно забруднених територій за 1979–2020 роки. Вперше створено прогноз зменшення людності внаслідок дії радіаційних факторів, необхідний для оцінки демографічних втрат внаслідок військових дій.

Проведено проспективний порівняльний аналіз структури захворювань що призвели до стійкої втрати працездатності (інвалідності) постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Встановлено, що у структурі медичних експертних справ протягом 2013–2022 років провідне місце як причина хвороб що призвели до інвалідності та смерті посідають онкологічні захворювання

Вперше в Україні виконується моделювання методом Монте-Карло розподілу доз опромінення радіочутливих органів та тканин у тілі пацієнта, що зазнають ненавмисного (нецільового) опромінення під час процедур медичної візуалізації в умовах (геометрія та енергія випромінювання), характерних для інтервенційних процедур, з використанням пакету MCNP 6.2 та математичних фантомів власної розробки.

На основі соціально-гігієнічного дослідження отримано нові дані щодо: наявності змін у нормативно-правових документах з питань радіаційного захисту та контролю навколишнього середовища ЗС АЕС; екологічних і радіаційних показників навколишнього середовища ЗС АЕС, що можуть впливати на формування здоров'я; рівня захворюваності населення ЗС АЕС за класами хвороб у дорослих та дітей 0–17 років в динаміці; стану соціального захисту внутрішньо переміщених осіб і населення ЗС за період воєнного стану в Україні. Показано, що робота з населенням з питань радіаційного та соціального захисту зазнала суттєвих позитивних змін порівняно з мирним часом. З метою подальшого удосконалення роботи з населенням зони спостереження розроблено аналітичну довідку щодо аналізу даних захворюваності населення зони спостереження Південноукраїнської атомної електростанції в динаміці за роками для управління інформації та зв'язків із громадськістю ПАЕС.

Розробляються методи оцінки невизначеності доз внутрішнього опромінення людини та створюються нові методи зниження цих доз, зокрема у **випадках ядерних аварій** та актів ядерного тероризму. Методи враховують обмеженість та варіабельність даних щодо умов опромінення, параметрів дихальної та травної системи, системної біокінетики та морфології тіла людини.

Дані про випадки захворювань на злоякісні новоутворення у 2020 р. у визначеній когорті учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА) 1986–1987 рр. та евакуйованих із зони відчуження, отримані з Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС (ДРУ) узгоджені і доповнені відповідно до даних Національного канцер-реєстру (НКРУ); проведено зіставлення і обмін інформацією з Національним канцер-реєстром України щодо нових випадків злоякісних новоутворень, виявлених у 2020 р. у мешканців найбільш радіоактивно забруднених територій. Проведено епідеміологічний аналіз рівнів і динаміки захворюваності на злоякісні

новоутворення різних форм в досліджуваних когортах за період 1980–2020 рр.

Виконано моделювання доз опромінення мешканців територій, які можуть зазнати радіоактивного опромінення під час воєнних дій у випадку виникнення ситуацій, що супроводжується значними викидами радіоактивних речовин в навколишнє середовище (**ядерний вибух або аварія на атомній електростанції**).

З метою реконструкції доз опромінення жителів Вараського, Новоград-Волинського та Чернігівського районів (Рівненської, Житомирської, Чернігівської областей України) проведено збір інформації щодо населених пунктів, уточнено назви населених пунктів та їхню приналежність до новостворених громад і районів (за адміністративно-територіальною реформою 2020 р. в Україні), визначено кодифікацію цих населених пунктів за загальноукраїнськими класифікаторами (КОАТУУ і КАТОТТГ). Проведено лікування бази даних ДРУ з базою даних Центрального еколого-дозиметричного реєстру ННЦРМ. Виконано аналіз ступеня повноти та якості даних, які надійшли з ДРУ в 2022 р. Визначено чисельність когорти суб'єктів ДРУ, які проживають у кожному населеному пункті зазначених районів. Подальші дослідження дозволять забезпечити епідеміологічні, клінічні дослідження надійною дозиметричною базою і удосконалити методи моделювання доз опромінення мешканців територій, які можуть зазнати радіоактивного опромінення під час воєнних дій у випадку виникнення ситуацій, що супроводжується значними викидами радіоактивних речовин в навколишнє середовище (ядерний вибух або аварія на атомній електростанції).

Розроблена мультикомпонентна еколого-дозиметрична модель, яка дозволяє оцінити дози внутрішньоутробного та постнатального опромінення щитоподібної залози (ЩЗ) у жителів України, чий матері були вагітними під час Чорнобильської аварії, незалежно від місць їх проживання на території України. Доза опромінення ЩЗ враховує два періоди опромінення: а) пренатальне опромінення ЩЗ плоду внаслідок надходження радіоактивного йоду до організму матері протягом радіоїодного періоду Чорнобильської аварії; б) постнатальним опромінення дитини, у випадку, якщо вона народилася до закінчення розпаду ізотопів радіоїоду в навколишньому середовищі. Вищезазначена модель параметризована з використанням масивів радіоекологічних даних за 1986 рік, у тому числі з використанням результатів ЛВЛ-вимірювань. Виконана систематизація та підготовка паперових носіїв з результатами вимірювань вмісту радіоїоду в ЩЗ для внесення до електронної БД, відновлення інформації про умови проведення вимірювань та виконано вдосконалення відповідного програмного забезпечення для оптимізації процесу внесення результатів вимірювань вмісту радіоїоду в ЩЗ з паперових носіїв до електронної БД, з метою їх подальшого використання на наступних етапах виконання даної роботи. Мультикомпонентна еколого-дозиметрична модель може бути використана для оцінки дози внутрішньоутробного та постнатального опромінення щитоподібної залози **під час воєнних дій** у випадку виникнення ситуацій, що супроводжується значними викидами радіоакти-

вних речовин в навколишнє середовище (**ядерний вибух або аварія на атомній електростанції**).

Проведений у вересні 2022 р. комплексний радіаційно-гігієнічний моніторинг восьми населених пунктів (НП) радіоактивно забруднених територій (РЗТ) Київської області, **які перебували під окупацією російських військ**, показав:

– річні ефективні дози внутрішнього опромінення в обстежених НП не перевищують  $0,05 \text{ мЗв} \cdot \text{рік}^{-1}$  у Іванківській об'єднаній територіальній громаді (ОТГ) та  $0,20 \text{ мЗв} \cdot \text{рік}^{-1}$  у Поліській ОТГ, що значно нижче критерію РЗТ  $1 \text{ мЗв} \cdot \text{рік}^{-1}$ ;

– подальше уповільнення зниження доз внутрішнього опромінення у порівнянні з попередніми роками у Іванківській ОТГ на відміну від Поліської, в якій через окупацію обстежених НП практично повністю обмежене відвідування лісів, випас худоби за межами НП, що сприяло більш різкому зниженню доз;

– річні ефективні дози зовнішнього опромінення в обстежених НП становлять  $269\text{--}317 \text{ мкЗв} \cdot \text{рік}^{-1}$ , що дещо вище, ніж при попередніх дослідженнях 2019 року ( $242\text{--}307 \text{ мкЗв} \cdot \text{рік}^{-1}$ ), в основному за рахунок НП Поліської ОТГ, що можливо пов'язане зі збуренням ґрунту під час пересування великої кількості важкої військової техніки по території цієї громади у період окупації;

– основним чинником, що формує дозу внутрішнього опромінення мешканців Київської області є надходження  $^{137}\text{Cs}$  в організм з лісовими продуктами, вміст  $^{137}\text{Cs}$  в яких, як і в попередні роки, значно (гриби сушені до 80 разів, ягоди сушені до 12 разів) перевищує допустимий рівень  $2,5 \text{ Бк} \cdot \text{кг}^{-1}$ ;

– вміст  $^{90}\text{Sr}$  у пробах молока, зібраних в НП Іванківської ОТГ, рік від року збільшується, у 2022 р. лежить в інтервалі  $6,5\text{--}11,0 \text{ Бк} \cdot \text{л}^{-1}$ , що не перевищує допустимий рівень  $20 \text{ Бк} \cdot \text{л}^{-1}$ , але зважаючи на динаміку, потребує подальшого моніторингу.

Отримані дані дозволяють надати рекомендації по радіаційному захисту на прифронтових територіях.

Показано, що у структурі та за рівнями смертності від непухлинних хвороб в УЛНА і мешканців РЗТ основними причинами були хвороби системи кровообігу, хвороби органів травлення, хвороби органів дихання. Найвищі показники смертності від хвороб системи кровообігу, органів дихання, травлення, ендокринної системи, розладів психіки та поведінки, нервової та сечостатевої систем в УЛНА віком як 18–39 років, так і 40–60 років на дату аварії на ЧАЕС спостерігались в групах з дозою зовнішнього опромінення  $0,05\text{--}0,09 \text{ Гр}$ ,  $0,1\text{--}0,49 \text{ Гр}$  і в діапазоні доз  $0,1\text{--}0,199 \text{ Гр}$ . Динаміка смертності УЛНА від основних непухлинних хвороб у загальній (18–60 років) та двох вікових когортах (18–39 років та 40–60 років на дату аварії на ЧАЕС) мала чітку тенденцію до зростання з найвищим показником у 2018–2021 роках. Найвищою

смертність за віковою належністю у мешканців РЗТ 40–60 років на дату аварії на ЧАЕС була від хвороб системи кровообігу, ендокринної системи, органів дихання; у 18–39-річних на дату аварії на ЧАЕС – від хвороб травлення; смертність за статевою приналежністю у чоловіків вищою, ніж у жінок. Виявлена особливість динаміки смертності від непухлинних хвороб у мешканців РЗТ віком 18–60 років за інтервалами доз іонізуючого випромінювання –  $< 13$  мЗв,  $13 \text{ мЗв} \div < 26$  мЗв,  $26 \text{ мЗв} \div < 50$  мЗв,  $\geq 50$  мЗв: поступове збільшення у період 1988–1992 рр. з досягненням мінімуму в період 2008–2012 рр.; подальше зниження у період 2013–2017 рр. Таким чином, встановлено, що за 30 років після аварії на ЧАЕС, смертність характеризувалася трьома періодами: зростанням; достовірним підвищенням, періодом стабільності або зниження рівня смертності в останньому часовому періоді спостереження.

Обстежено 32 пацієнтки, хворих на рак молочної залози (РМЗ), які постраждали від аварії на ЧАЕС, структурні зміни в щитоподібній залозі (ЩЗ) діагностовано у 78,1 %, функціональні у 28,1 % хворих. Показники проліферативної активності до 20 % діагностовано у 21,9 % і більше 20 % у 78,1 % хворих. Люмінальний А підтип РМЗ діагностовано у 6,2% хворих, Люмінальний В HER-2/neu-негативний фенотип у 40,6%, Люмінальний В HER-2/neu-позитивний фенотип у 6,2%, базальноподібний фенотип у 25% та HER-2/neu-позитивний підтип у 15,6%. Зниження показників Ki-67 під дією неoad'ювантної поліхіміотерапії (НАПХТ) відмічено у 71,9 % хворих і у 15,6 % пацієнтів діагностована повна клінічна і патоморфологічна регресія пухлини. По даним проліферативної активності позитивна динаміка на проведення неoad'ювантної цитостатичної хіміотерапії зафіксована у 87,5% хворих. Незалежно від стадії розповсюдженості пухлинного процесу у хворих з місцево-поширеними формами РМЗ цифрові значення Ki-67 під дією НАПХТ знижувались у 2,1-23 рази. За даними оцінки ложа пухлини, що залишилась після оперативного та хіміотерапевтичного лікування в результаті проведення НАПХТ можуть не потребувати 21,9% хворих, котрі відносяться до класу RCB-0 та RCB-I.

Вперше розроблено алгоритм визначення кореляційного зв'язку між есенціальними інгредієнтами їжі на прикладі аліментарного йоду та джерелами надходження мікронутрієнта з добовим раціоном харчування дорослого населення працездатного віку (залежно від статі та інтенсивності праці), які проживають в екологічно небезпечних регіонах (629).

У 2022 році подано 1 заявку на видачу охоронних документів, отримано 2 патенти на корисну модель. Запропоновано до «Інформаційного бюлетеня НАМН» 2021 р. 5 нововведень. Створено 4 нових технології.

За результатами наукових досліджень у 2022 році у ННЦРМ видано 220 публікацій: 6 монографій, 47 статей у журналах, 88 статей у збірниках наукових праць та розділів у монографіях, 72 тези в матеріалах наукових форумів, 7 статей у науково-популярних виданнях.

У 2022 році науковці ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» відзначені наступними нагородами.

Бузунов Володимир Опанасович, д-р мед. наук, професор, завідувач відділу епідеміології ІРГЕ отримав державну стипендію на два роки. Указ президента України від 13 квітня 2021 р. № 159/2021 «Про призначення державних стипендій видатним діячам науки».

Колектив Інституту клінічної радіології нагороджено Почесною грамотою Ради Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я.

Премія Кабінету Міністрів України за розроблення і впровадження інноваційних технологій (2022 рік). Голярник Н. А., Ільєнко І. М. Курінний Д.А., Пілінська М.А. за роботу «Розробка та впровадження комплексу інноваційних медико-біологічних технологій для індивідуалізованої оцінки ризику, ранньої діагностики та прогнозування онкологічної трансформації у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції»

Чумак Вадим Віталійович отримав Лист подяки від Чарльза Фергюсона, старшого директора ради (секції) ядерних та радіаційних досліджень Національної академії наук, інжинірингу та медицини США за доповідь «Повідомлення з війни в Україні: радіологічний вимір»

Постійний благодійник ННЦРМ, президент благодійної організації «КиНеV-Kinderhilfe Kiew e.V.» Хармс Томас Рудольф Мартін нагороджений Почесною грамотою Поважної ради відзнаки за професіоналізм та милосердя «Орден святого Пантелеймона» за самовіддане служіння українському народу, мужність і стійкість в боротьбі за свободу й незалежність України в боротьбі з російським агресором.