

ISSN 2304-8336 (Print)

ISSN 2313-4607 (Online)

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

**NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE
STATE INSTITUTION «NATIONAL RESEARCH CENTER
FOR RADIATION MEDICINE»**

ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ

Збірник наукових праць

PROBLEMS OF RADIATION MEDICINE AND RADIOBIOLOGY

**25-річчю Національної академії медичних наук України
присвячується**

**Dedicated to the 25th anniversary of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine**

**Випуск 22
2017**

**Volume 22
2017**

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

**NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE
STATE INSTITUTION «NATIONAL RESEARCH CENTER
FOR RADIATION MEDICINE»**

ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ

Збірник наукових праць

PROBLEMS OF RADIATION MEDICINE AND RADIOBIOLOGY

**25-річчю Національної академії медичних наук України
присвячується**

**Dedicated to the 25th anniversary of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine**

**Збірник засновано у 1988 році
Випуск 22
2017**

**Founded in 1988
Volume 22
2017**

**Київ "ДІА" 2017
Kyiv "DIA" 2017**

УДК: 615.843.5

Засновник: Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

Періодичність виходу збірника — один раз на рік

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет Вченою радою Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (протокол № 9 від 27.09.2017)

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки України (наказ № 1081 від 29.09.2014) збірник наукових праць «Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology» включено до Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

Збірник індексується в базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Ulrich’s Periodicals Directory, INIS, «Україніка наукова»

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор: Базика Д. А., академік НАМН, д-р мед. наук, професор (Київ)

Заступник головного редактора: Сушко В.О., д-р мед. наук (Київ)

Відповідальні редактори:

Чумак В. В., д-р біол. наук (Київ) - епідеміологія та дозиметрія

Талько В.В., д-р мед. наук, професор (Київ) - експериментальні дослідження

Логановський К. М, д-р мед. наук, професор (Київ) - клінічні дослідження

Відповідальний секретар: Яніна А. М., канд. біол. наук, ст.н.с., (Київ)

Відповідальний за технічне оформлення: Афанасьєв Д. Є., канд. мед. наук, (Київ)

Члени редколегії:

Абраменко І. В., д-р мед.наук, професор (Київ)

Бєбешко В. Г., чл.-кор. НАМН, д-р мед. наук, професор (Київ)

Бузунов В. О., д-р. мед. наук, професор (Київ)

Дружина М. О., д-р біол. наук (Київ)

Дьоміна Е. А., д-р біол. наук (Київ)

Клименко С. В., д-р мед. наук (Київ)

Лавренчук Г. Й., д-р біол. наук (Київ)

Липська А. І., д-р біол. наук (Київ)

Ліхтарьов І. А., д-р фіз.-мат. наук, професор (Київ)

Лось І. П., д-р біол. наук, професор (Київ)

Мабучі К., професор (Бетезда, США)

Мінченко Ж. М., д-р біол. наук, професор. (Київ)

Мітряєва Н. А., д-р біол. наук, ст.н.с. (Харків)

Овсяннікова Л. М., д-р мед. наук, професор (Київ)

Омельянець М. І., д-р мед. наук, професор (Київ)

Романенко А. Ю., акад. НАМН, д-р мед. наук, професор (Київ)

Сімонова Л. І., д-р мед. наук, професор (Харків)

Степанова Є. І., д-р.мед. наук, професор (Київ)

Талько В. В., д-р мед. наук, професор (Київ)

Федірко П. А., д-р мед. наук, професор (Київ)

Чоботько Г. М., д-р біол. наук, професор Київ)

Чумак А. А., д-р мед. наук, професор (Київ).

Ямашіта Ш., M.D., Ph.D., Prof. (Нагасакі, Японія)

Янович Л.А., канд. мед. наук, ст.н.с. (Київ)

Відповідальний за випуск д-р мед. наук Сушко В.О.

Адреса редакції:

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини

Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050

Тел.: (38044) 483-30-45; факс: (38044) 483-72-02; e-mail: rad_problems@ukr.net

http://radiationproblems.org.ua/

UDK: 615.843.5

Founder: State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Publication frequency: annual.

Recommended by the Academic Council of State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”for publication and distribution via the Internet (Minutes # 9 dated 27.09.2017)

According to the decision of Credentialing Council of Ministry of Education and Science of Ukraine (Directive # 1081 dated 29.09.2014) the Collection of Scientific Papers “Problems of Radiation Medicine and Radiobiology” is added to the list of scientific professional editions of Ukraine (medical and biological sciences)

The Collection of Scientific Papers is included to database of medical and biological publications PubMed / MEDLINE, Scopus database, Ulrich’s Periodicals Directory, and abstracts database “Ukrainika Naukova”

EDITORIAL BOARD

Editor-In-Chief: D. A. Bazyka, Member of the NAMS of Ukraine, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

Deputy Editor-In-Chief: V. O. Sushko, Dr. of Medical Sciences (Kyiv)

Executive Editors:

V. V. Chumak, Dr. of Biological Sciences, (Kyiv)

V. V. Talko, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

K. M. Loganovsky, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

Executive Secretary: A. M. Yanina, Candidate of Biological Sciences

Technical Design Executive: D. E. Afanasyev, Candidate of Medical Sciences (Kyiv)

Editorial Board Members:

I. V. Abramenko, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

V. G. Bebeshko, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

V. O. Buzunov, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

E. A. Domina, Dr. of Biological Sciences (Kyiv)

M. O. Druzhyna, Dr. of Biological Sciences (Kyiv)

S. V. Klymenko, Dr. of Medical Sciences (Kyiv)

G. Io. Lavrenchuk, Dr. of Biological Sciences (Kyiv)

I. A. Likhtariov, Dr. of Physics and Mathematics, Prof. (Kyiv)

I. P. Los, Dr. of Biological Sciences, Prof. (Kyiv)

A. I. Lypska, Dr. of Biological Sciences (Kyiv)

K. Mabuchi, PhD, prof. (Bethesda, MD, USA)

Zh. M. Minchenko, Dr. of Biological Sciences, Prof. (Kyiv)

N. A. Mitryaeva, Dr. of Medical Sciences (Kharkiv)

L. M. Ovsiannikova, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

M. I. Omelianets, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

A. Yu. Romanenko, Member of NAMS, Corresponding Member of RAMS, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

L. I. Simonova, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kharkiv)

Ye. I. Stepanova, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

V. V. Talko, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

P. A. Fedirko, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

G. M. Chobotko, Dr. of Biological Sciences, Prof. (Kyiv)

A. A. Chumak, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)

Sh. Yamashita, M.D., Ph.D., Prof. (Nagasaki, Japan)

L. A. Yanovych, Candidate of Medical Sciences (Kyiv)

Executive editor: V. O. Sushko, Dr. of Medical Sciences (Kyiv)

Editorial address:

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy

of Medical Sciences of Ukraine” (NRCRM), Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

tel.: 38044-483-30-45; fax: 38044-483-72-02; e-mail: rad_problems@ukr.net

http://radiationproblems.org.ua/

ЗМІСТ	
ВІД ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА	
ДВАДЦЯТЬ П'ЯТЬ РОКІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ – ПРОГРЕС ТА ПРІОРИТЕТИ НА МАЙБУТНЄ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ	10
Базика Д.	
ДІЯЛЬНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ	
РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ» У 2016 РОЦІ	15
Базика Д. А., Сушко В. О., Чумак А. А., Бузунов В. О., Талько В. В., Янович Л. А.	
ОГЛЯДОВІ СТАТТІ	
РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ В ЗДОРОВЫХ ТКАНЯХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОБЛУЧЕНИИ	23
Дёмина Э. А.	
ВИКЛИКАНА БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ	38
Логановський К., Куц К.	
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ВПЛИВ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ХВОРИХ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ НИРКОВО–КЛІТИННОГО РАКУ ТА ШЛЯХИ ЙОГО УНИКНЕННЯ	69
Мицик Ю. О., Борис Ю. Б., Дац І. В., Ільчишин О. С., Солдатенко О. Я., Данилейченко І. В., Макогонов І. О., Скалецька Н. М., Ревура А. П.	
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ДОЗИМЕТРІЯ	
СОЦІАЛЬНО–ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАН ДОРΟΣЛОГО ЕВАКУЙОВАНОГО НАСЕЛЕННЯ. ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕГАТИВНИХ ЗМІН	79
Бузунов В. О., Логановський К. М., Краснікова Л. І., Бомко М. О., Беляєв Ю. М., Ярошенко Ж. С., Домашевська Т. Є.	
ДОЗИ ОПРОМІНЕННЯ ПРАЦІВНИКІВ ГРАНІТОДОБУВНИХ ПІДПРИЄМСТВ ВІД РАДОНУ–222	97
Григор'єва Л. І., Томілін Ю. А.	
ІНФОРМАЦІЙНО–СТАТИСТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СМЕРТНОСТІ ОСІБ, ОПРОМІНЕНИХ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС ТА ПРОЖИВАЮЧИХ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ УКРАЇНИ: ОЦІНКА ПРАКТИЧНОЇ МОЖЛИВОСТІ	108
Гунько Н. В., Омелянець М. І., Терещенко С. О., Масюк С. В., Короткова Н. В., Іванова О. М.	
РЕКОНСТРУКЦІЯ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИХ ДОЗ СУБ'ЄКТІВ ДЕРЖАВНОГО РЕЄСТРУ УКРАЇНИ ОСІБ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ В КОРОСТЕНСЬКОМУ РАЙОНІ ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСТІ	126
Іванова О. М., Масюк С. В., Бойко З. Н., Чепурний М. І., Герасименко В. Б., Федосенко Г. В., Василенко В.В., Литвинець Л. О., Пікта В. О., Ковган Л. М., Жадан Н. С., Терещенко С. О., Кравченко І. Г., Картушин Г. І., Марценюк О. Д., Кукуш О. Г.	
СОЦІАЛЬНА ЗАХИЩЕНІСТЬ ТА МЕДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАЦЕЗДАТНОГО НАСЕЛЕННЯ ЗОНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ АТОМНИХ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЙ	147
Прилипка В. А., Озерова Ю. Ю., Коцюбинський О. В., Морозова М. М., Петриченко О. О., Бондаренко І. В.	
СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ ЗОНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗАПОРІЗЬКОЇ АТОМНОЇ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ ЯК СКЛАДОВА ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я	162
Хоменко І. М., Закладна Н. В., Орлова Н. М.	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У ПЕРВИННІЙ КУЛЬТУРІ КЛІТИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НАЩАДКІВ ЩУРІВ, ПРЕНАТАЛЬНО ОПРОМІНЕНИХ РАДІОІЗОТОПОМ ЙОДУ–131	172
Бойко О. А., Лавренчук Г. Й., Липська А. І., Талько В. В., Асмолкова В. С.	
ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ І МЕТАБОЛІЗМУ РЕАКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ ТА АЗОТУ В СЕРЦЕВО–СУДИННІЙ СИСТЕМІ ЗА ПОСТІЙНОЇ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ У НИЗЬКИХ ДОЗАХ	184
Гороть І. В., Ткаченко М. М.	
ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ЯЗВЫ КОЖИ, ИНФИЦИРОВАННОЙ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	202
Красносельский Н. В., Симонова Л. И., Гертман В. З., Пушкарь Е. С.	
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АСТАКСАНТИНУ НА РОЗВИТОК ГЕНОМНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ В ЛІМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ, ОПРОМІНЕНИХ <i>IN VITRO</i> НА G ₂ СТАДІЇ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ	208
Курінний Д. А., Рушковський С. Р., Демченко О. М., Пілінська М. А.	
ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ И ТОПОЛОГИЯ ПОВЕРХНОСТИ ТИМОЦИТОВ КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ γ–ОБЛУЧЕНИИ	216
Никитина Н. А., Грицук А. И.	
МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ТА КЛІТИНИ–ПОПЕРЕДНИКИ КІСТКОВОГО МОЗКУ ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ	224
Руссу І. З., Родіонова Н. К., Білько Д. І., Білько Н. М.	
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ ТА СПЕКТРУ АБЕРАЦІЙ ХРОМОСОМ В ОПРОМІНЕНИХ <i>IN VITRO</i> ЛІМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ ТА ДОВГОЖИТЕЛІВ М. КИЄВА	231
Талан О. О., Шеметун О. В., Демченко О. М., Папуга М. С., Пілінська М. А.	
ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ ¹³¹ I НА ГОЛОВНИЙ МОЗОК: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ КЛІНІЧНИХ НЕЙРОРАДІОЕМБРІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ	238
Талько В. В., Логановський К. М., Тукаленко Є. В., Логановська Т. К., Дрозд І. П., Нечаєв С. Ю., Масюк С. В., Прохорова Є. М.	
ТРАНСГЕНЕРАЦІЙНІ ЕФЕКТИ N–СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ В ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ	270
Чумак А. А., Талько В. В., Атаманюк Н. П., Дерев'янок Л. П., Родіонова Н. К., Косякова Г. В., Мегедь О. Ф., Горідько Т. М., Бердишев А. Г., Гула Н. М.	

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВПЛИВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА SLC6A4 НА ЧАСТОТУ ВИЯВЛЕННЯ ДЕПРЕСИВНИХ СТАНІВ В ГРУПІ УЛНА НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ	282
Абраменко І.В., Білоус Н.І., Чумак С.А., Логановський К.М.	
СЕРЦЕВО–СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТАН СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ (ЗА ДАНИМИ 30–РІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ)	292
Базика О. Д., Білий Д. О.	
РІВЕНЬ КОРТИЗОЛУ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНОЇ ГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС	306
Бєбешко В. Г., Бруслова К. М., Пушкарьова Т. І., Цвєткова Н. М., Ляшенко Л. О., Сергєєва А. С., Яцемирський С. М., Самсон Ю. М., Боярський В. Г., Трихліб І. В., Кузьменко В. Ф.	
ВИПАДКИ НЕВРАХОВАНОГО ОПРОМІНЕННЯ ПЕРСОНАЛУ ПРИ СПОРУДЖЕННІ ЗАХИСНОГО КОНТУРУ НОВОГО КОНФАЙНМЕНТУ В ЗОНІ ДСП ЧАЕС	316
Бездробна Л. К., Тарасенко Л. В., Циганок Т. В., Курочкіна В. А., Сушко В. О., Швайко Л. І.	

РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ rs2124594 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ З УРАХУВАННЯМ РАДІАЦІЙНОГО АНАМНЕЗУ	323
Білоус Н. І., Абраменко І. В., Чумак А. А., Дягіль І. С., Мартіна З. В.	
РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНІ ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ В ЦІЛІАРНОМУ ТІЛІ ТА ЗМІНИ КУТА ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА В ПАТОГЕНЕЗІ ГЛАУКОМИ В УЧАСНИКІВ АВАРІЙНИХ РОБІТ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС І МЕШКАНЦІВ ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ	332
Гарькава Н. А., Федірко П. А., Бабенко Т. Ф., Дорічевська Р. Ю.	
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ, ЗАСТОСОВАНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС	339
Гасанова О. В., Саркісова Е. О., Чумак А. А., Овсяннікова Л. М., Носач О. В., Альохіна Л. М., Гасанов В. А., Крижанівська В. В.	
РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО АДИПОНЕКТИНУ В КРОВІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС ЙОДНОГО ПЕРІОДУ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та результати досліджень)	353
Домбровська Н. С., Плєскач О. Я.	
ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ДОВЖИНУ ТЕЛОМЕР ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ	372
Ільєнко І. М., Лясківська О. В., Беляєв О. А., Плєскач О. Я., Шинкаренко В. І., Бази́ка Д. А.	
ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ОСІБ, ОПРОМІНЕНИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС ДОРОСЛОГО ТА ДИТЯЧОГО ВІКУ, МЕТОДОЛОГІЯ ЇХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	382
Камінський О. В., Копилова О. В., Афанасьєв Д. Є., Мазуренко О. В., Березовський С. Я.	
МІАСТЕНІЯ І МАЛІ ДОЗИ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ: ДОСВІД УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РИТУКСИМАБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПРОМІНЕНОГО З MYASTHENIA GRAVIS	395
Кравченко В. І., Чумак А. А., Логановський К. М., Дягіль І. С., Кузьменко В. Ф.	
ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УЧАСНИКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ЕВАКУЙОВАНИХ ІЗ ЗОНИ ВІДЧУЖЕННЯ ТА УЧАСНИКІВ АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ	406
Логановський К. М., Гресько М. В.	
ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ НОВОУТВОРЕННЯ В РАДІАЦІЙНО-ЗАБРУДЕНОМУ РЕГІОНІ ЧЕРКАСЬКОЇ ОБЛАСТІ	428
Парамонов В. В.	
ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА TOX3/LOC643714 ТА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС	450
Полі́ник С. І., Рибченко Л. А., Клі́мук Б. Т.	
ДОСВІД КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ-МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОТЕНЦІЙНОГО ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ – ЦИТРУЛІНУ	463
Степанова Є. І., Колпаков І. Є., Зигало В. М., Вдовенко В. Ю., Кондрашова В. Г., Леонович О. С., Крижанівська В. В.	
РОЛЬ ТРИФАЗОВОЇ ОСТЕОСЦИНТИГРАФІЇ ПРИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ КУЛЬШОВИХ І КОЛІННИХ СУГЛОБІВ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ	476
Ткаченко М. М., Король П. О.	
ПАМ’ЯТІ ВЧЕНОГО	484
ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ	492
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ	506

TABLE OF CONTENTS	
EDITORIAL	
TWENTY FIVE YEARS OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE – PROGRESS AND PRIORITIES FOR FUTURE OF RADIATION MEDICINE AND BIOLOGY	10
Bazyka D.	
ACTIVITIES AND PROSPECTS	
STATE INSTITUTION «NATIONAL RESEARCH CENTER FOR RADIATION MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE» – RESEARCH ACTIVITIES AND SCIENTIFIC ADVANCE IN 2016	15
Bazyka D., Sushko V., Chumak A., Buzunov V., Talko V., Yanovych L.	
REVIEWS	
EARLY AND LATE RADIATION EFFECTS IN HEALTHY TISSUES OF ONCOLOGIC PATIENTS UNDER THERAPEUTIC IRRADIATION	23
Domina E. A.	
EVOKED BIOELECTRICAL BRAIN ACTIVITY FOLLOWING EXPOSURE TO IONIZING RADIATION	38
Loganovsky K., Kuts K.	
A MODERN VIEW ON THE EFFECT OF IONIZING RADIATION ON PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF NUCLEI-CELL CANCER AND ITS DISCHARIATION	69
Mytsyk Yu. O., Borys Yu. B., Datz I. V., Manyuk L. V., Ilchyshyn O. S., Soldatenko O. Ya., Danyleychenko I. V., Makogonov I. O., Skaletska N. M.	
EPIDEMIOLOGY AND DOSIMETRY	
PSYCHOSOCIAL STATE OF THE ADULT EVACUEES AND RISK FACTORS OF NEGATIVE CHANGE	79
Buzunov V. O., Loganovsky K. M., Krasnikova L. I., Bomko M. O., Belyayev Yu. M., Yaroshenko Zh. S., Domashevskа T. E.	
DOSES FROM RADON-222 IRRADIATION FOR WORKERS OF THE GRANITE MINING INDUSTRY	97
Crygorieva L., Tomilin Yu.	
INFORMATION AND STATISTICAL SUPPORT FOR RETROSPECTIVE STUDY OF MORTALITY AMONG PEOPLE EXPOSED IN CHILDHOOD AS A RESULT OF THE CHORNOBYL ACCIDENT AND LIVING IN CONTAMINATED AREAS OF UKRAINE: ASSESSMENT OF FEASIBILITY	108
Gunko N. V., Omelyanets N. I., Tereshenko C. A, Masiuk S. V., Korotkova N. V., Ivanova O. N.	
RECONSTRUCTION OF INDIVIDUALIZED DOSES OF SUBJECTS FROM THE UKRAINIAN STATE REGISTER – OF PERSONS THAT AFFECTED DUE TO CHORNOBYL ACCIDENT AND RESIDE IN KOROSTEN RAION OF ZHYTOMYR OBLAST	126
Ivanova O. M., Masiuk S. V., Boiko Z. N., Chepurny M. I., Gerasymenko V. B., Kovgan L. M., Zhadan N. S., Tereshchenko S. O., Kravchenko I. G., Kortushin G. I., Marcenjuk O. D., Kukush A. G.	
SOCIAL SAFETY AND MEDICAL MAINTENANCE OF THE LABOUR POOL IN SURVEILLANCE AREAS OF THE NUCLEAR POWER PLANTS	147
Prylipko V.A., Ozerova Yu. Yu., Kotsubinskij O. V., Morozova M. M., Petrychenko O. O., Bondarenko I. V.	
POPULATION MORBIDITY IN THE ZAPORIZHZHIA NUCLEAR POWER PLANT OBSERVATION ZONE AS AN INTEGRAL PART OF PUBLIC HEALTH	162
Khomenko I. M., Zakladna N. V., Orlova N. M.	

EXPERIMENTAL RESEARCH

FEATURES OF MORFOLOGICAL CHANGES IN PRIMARY THYROID GLAND CTLL CULTURES OF RATS DESCENDANTS PRENATALLY EXPOSED BY RADIOISOTOPES OF IODINE-131	172
Boiko O. A., Lavrenchuk H. Yo., Lypska A. I., Talko V. V., Asmolkova V. S.	
PECULIARITIES OF ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION AND METABOLISM OF REACTIVE FORMS OF OXYGEN AND NITROGEN IN A CARDIOVASCULAR SYSTEM FOR PERMANENT EFFECTS OF IONIZING RADIATION IN LOW DOSES	184
Horot' I. V., Tkachenko M. M.	
PHOTODYNAMIC THERAPY EFFECT ON HEALING OF RADIATION SKIN ULCER INFECTED WITH <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	202
Krasnoselskiy N. V., Simonova L. I., Gertman V. Z., Pushkar E. S.	
STUDY THE IMPACT OF ASTAXANTHIN ON DEVELOPING OF GENOMIC INSTABILITY IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IRRADIATED <i>IN VITRO</i> ON G ₂ PHASE OF CELL CYCLE	208
Kurinni D. A., Rushkovsky S. R., Demchenko O. M., Pilinska M. A.	
TISSUE BREATHING AND TOPOLOGY OF RATS THYMOCYTES SURFACE UNDER ACUTE TOTAL γ -IRRADIATION	216
Nikitina I. A., Gritsuk A. I.	
MESENCHYMAL STEM AND PROGENITOR CELLS OF RATS' BONE MARROW UNDER CHRONIC ACTION OF IONIZING RADIATION	224
Russu I. Z., Rodionova N. K., Bilko D. I., Bilko N. M.	
COMPARATIVE ANALYSIS THE FREQUENCY AND SPECTRUM OF CHROMOSOME ABERRATIONS IN IRRADIATED <i>IN VITRO</i> PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF THE ELDERLY AND CENTENARIANS FROM KYIV	231
Talan O. O., Shemetun O. V., Demchenko O. M., Papuga M. S., Pilinska M. A.	
CEREBRAL IMPACT OF PRENATAL IRRADIATION BY ¹³¹ I: AN EXPERIMENTAL MODEL OF CLINICAL NEURORADIOEMBRYOLOGICAL EFFECTS	238
Talko V. V., Loganovsky K. M., Drozd I. P., Tukalenko Ye. V., Loganovska T. K., Nechayev S. Yu., Masiuk S. V., Prokhorova Ye. M.	
TRANSGENERATION EFFECTS OF N-STEAROYLETHANOLAMINE IN IRRADIATED RATS	270
Chumak A. A., Talko V. V., Atamanyuk N. P., Derevyanko L. P., Rodionova N. K., Kosyakova G. V., Mehed A. F., Gorid'ko T. M., Berdyshev A. G., Gula N. M.	

CLINICAL RESEARCH

INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE SLC6A4 GENE ON THE FREQUENCY OF DETECTION OF DEPRESSIVE STATES IN THE GROUP OF THE CLEAN-UP WORKERS OF CONSEQUENCES OF CHORNOBYL ACCIDENT IN THE REMOTE PERIOD AFTER THE CHORNOBYL CATASTROPHE	282
Abramenko I.V., Bilous N.I., Chumak S.A., Loganovsky K.M.	
CARDIOVASCULAR DISEASES AND SYSTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE IN CLEAN-UP WORKERS OF CHORNOBYL ACCIDENT (BASED ON 30 YEARS FOLLOW-UP)	292
Bazyka O. D., Bilyi D. O.	
CORTISOL LEVEL AS RISK FACTOR FOR MALIGNANT HEMATOLOGIC PATHOLOGY IN CHILDREN EXPOSED TO IONIZING RADIATION AFTER CHORNOBYL ACCIDENT	306
Bebeshko V. G., Bruslova K. M., Pushkareva T. I., Tsvietkova N. M., Lyashenko L. O., Sergeeva A. S., Kuzmenko V. F., latsemyrskiy S. M., Samson Yu. M., Boyarsky V. G., Tryhlib I. V.	
CASES OF THE STAFF UNACCOUNTED EXPOSURE DURING THE CONSTRUCTION OF THE PROTECTIVE SHELL FOR A NEW CONFINEMENT AT THE CHNPP SITE	316
Bezdrobna L. K., Tarasenko L. V., Tsyganok T. V., Kurochkina V. A., Sushko V. O., Shvayko L. I.	

DISTRIBUTION OF rs2124594 GENOTYPES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS DEPENDING ON RADIATION ANAMNESIS	323
Bilous N. I., Abramenko I. V., Chumak A. A., Diagil I. S., Martina Z.V.	
RADIATION INDUCED VIOLATIONS OF BLOOD CIRCULATION IN THE CILIARY BODY AND CHANGES OF THE ANTERIOR CHAMBER ANGLE IN THE PATHOGENESIS OF GLAUCOMA IN CLEAN-UP WORKERS OF THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT AND RESIDENTS OF CONTAMINATED AREAS	332
Garkava N. A., Fedirko P. A., Babenko T. F., Dorichevska R. E.	
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HEPATOPROTECTORS USED FOR THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS INFECTION IN SUFFERERS OF THE CHORNOBYL ACCIDENT	339
Gasanova O. V., Sarkisova E. O., Chumak A. A., Ovsyannikova L. M., Nosach O. V., Alohina L. M., Gasanov V. A., Kryzhanivska V. V.	
SERUM CONTENT OF TOTAL ADIPIONECTIN IN THE CHNPP ACCIDENT CLEAN-UP WORKERS OF THE «IODINE PERIOD» SUFFERING FROM TYPE 2 DIABETES MELLITUS (literature review and research data)	353
Dombrovska N. S., Pleskach O. Ya.	
IMPACT OF CHRONIC BLOOD VIRAL INFECTION ON LYMPHOCYTE TELOMERE LENGTH IN CHORNOBYL CLEAN-UP WORKERS IN A REMOTE PERIOD AFTER RADIATION EXPOSURE	372
Ilienکو I. M., Lyaskivska O. V., Belayev O. A., Pleskach O. Y., Shinkarenko V. I., Bazyka D. A.	
PILOT STUDY OF PARATHYROID GLANDS IN ADULT AND PEDIATRIC SUBJECTS EXPOSED TO IONIZING RADIATION AFTER THE CHNPP ACCIDENT, METHODOLOGY OF PARATHYROID DIAGNOSTIC ULTRASOUND	382
Kaminskyi O. V., Kopylova O. V., Afanasyev D. Ye., Mazurenko O. V., Berezovskyi S. Ya.	
MYASTENIA AND SMALL DOSES OF IONIZING RADIATION: EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF RITUXIMAB FOR TREATMENT OF AN IRRADIATED WITH <i>MYASTHENIA GRAVIS</i>	395
Kravchenko V. I., Chumak A. A., Loganovsky K. M., Diagil I. S., Kuzmenko V. F.	
PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS IN THE CHNPP ACCIDENT CLEAN-UP WORKERS, EXCLUSION ZONE EVACUEES AND ANTI-TERRORIST OPERATION SERVICEMEN	406
Loganovsky K. M., Gresko M.V.	
THE INCIDENCE OF HEMATOLOGICAL NEOPLASMS MORBIDITY ON RADIATION-CONTAMINATED TERRITORIES IN CHERKASY REGION	428
Paramonov V. V.	
RESEARCH OF THE GENE POLYMORPHISM <i>TOX3/LOC643714</i> AND THE RISK OF BREAST CANCER DEVELOPMENTIN IN PERSONS EXPOSED TO IONIZING RADIATION AFTER CHORNOBYL DISASTER	450
Polinyk S. I., Rybchenko L. A., Klimyk B. T.	
EXPERIENCE OF CORRECTING ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN-RESIDENTS OF RADIOACTIVELY CONTAMINATED AREAS BY NITRIC OXIDE POTENTIAL DONATOR CITRULLINE	463
Stepanova Ye. I., Kolpakov I. Ye., Zygalo V. M., Vdovenko V. Yu., Kondrashova V. H., Leonovich O. S., Kryzhanivska V. V.	
THE ROLE OF THREE-PHASE BONE SCINTIGRAPHY IN ARTHROPLASTY OF HIP AND KNEE JOINTS OF CLEAN-UP WORKERS OF CHORNOBYL ACCIDENT	476
Tkachenko M. M., Korol P. O.	
IN MEMORIAM	484
INFORMATION ABOUT AUTHORS	499
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	511

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

**ДВАДЦЯТЬ П'ЯТЬ РОКІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ – ПРОГРЕС ТА ПРІОРИТЕТИ НА
МАЙБУТНЄ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ**

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 10–14.

D. Bazyka✉

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Twenty five years of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine – progress and priorities for future of radiation medicine and biology

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:10-14.

Після створення Академії медичних наук України в 1993 р. Науковий центр радіаційної медицини був однією з перших установ, які приєдналися до Академії (рис. 1). Заснування Академії було серед перших кроків Уряду незалежної України та було спрямовано для надання висококваліфікованої медичної допомоги населенню. Це було край важливим для мінімізації медичних наслідків Чорнобилю. Приєднання Центру стало результатом зростаючого визнання наукових досліджень в галузі ефектів іонізуючої радіації у людини та радіологічного захисту постраждалого населення.

Центр прийшов до Академії, як потужна наукова установа. Генеральному директору академіку Анатолію Романенку та його першому заступнику проф. Олесю П'ятаку вдалося сконцентрувати у трьох інститутах Центру блискучий колектив, включаючи директора Інституту клінічної радіології проф. Володимира Бебешка, директора інституту епідеміології та профілактики радіаційних уражень проф. Володимира Бузунова, директора інституту експериментальної радіології проф. Михайла Руднева, вченими секретарями було призначено Т. Азаренкову, С. Галкіну, В. Боєра, Т. Трескунову. Відділ дозиметрії було доручено блискучому проф. Іллі Ліхтарьову з його співробітниками докторами наук І. Лосем, В. Корзун, О. Перевозниковим, В. Репіним, О. Бондарен-

After the creation of the Academy of Medical Sciences of Ukraine in 1993 the Research Center for Radiation Medicine was among the first institutions to join the Academy (fig. 1). Establishing the Academy was among the first steps of the independent Ukrainian government and aimed to provide a high level health care for population. It was extremely needed for the minimization of Chornobyl medical consequences. This choice was related to a growing recognition of the scientific research in fulfilling the Center's mission – study of the effects of low-dose radiation on human body and radiation protection of the exposed population.

The Center entered the Academy as a potent institution. Director-General Dr. Anatoly Romanenko and his first deputy prof. Oles Pyatak were lucky to concentrate in three institutes of the Center a talented workforce including director of the Institute of Clinical Radiology prof Volodymyr Bebeshko, director of the Institute of Epidemiology and Prophylaxis of radiation Injuries prof. Volodymyr Buzunov, director of the Institute of Experimental Radiology prof. Mikhail Rudnev. Drs. T. Azarenkova, S. Galkina, V. Boer, T. Treskunova were appointed as scientific secretaries. Dosimetry division was headed by brilliant prof Ilya Likhtarev and his staff Drs. I. Los, V. Korzun, V. Repin, O. Perevoznikov, O. Bondarenko, V. Chumak and others.

✉ Бази́ка Дмитрі́й Анато́лійович, e-mail: bazyka@yahoo.com

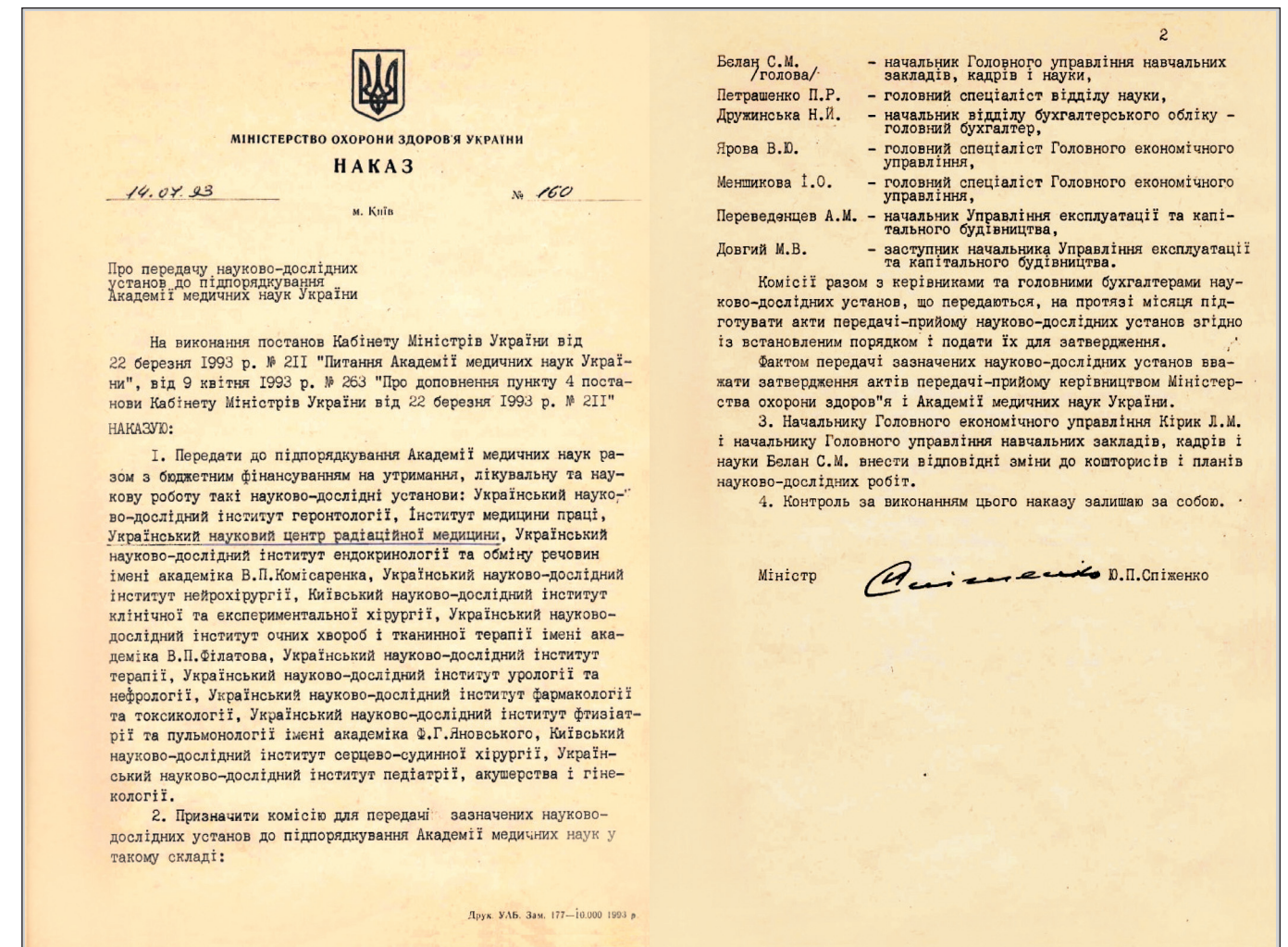


Рисунок 1. Наказ МОЗ України про передання інститутів до складу АМН.

Figure 1. The Order of the Ministry of Health care on the transfer of research institutes to the Academy.

ком, В. Чумаком та іншими. На момент створення Академії в Центрі працювало 1587 співробітників, в т.ч. 272 – наукового персоналу, 28 докторів та 98 кандидатів наук, використовувалося сучасне діагностичне та лабораторне обладнання, 300 ліжок в клініці, проводилося будівництво клініки та поліклінік у Святошині. Серед наукових співробітників були досвідчені професори І. Хомазюк, Б. Преварський, В. Замостян, М. Омелянець, А. Присяжнюк, запрошені доктори наук А. Нягу, Є. Степанова, А. Чумак, В. Клименко, Д. Комаренко, М. Пілінська, Л. Овсяннікова, О. Пирогова. Вони були серед перших наукових керівників у дослідженні Чорнобильських ефектів та отримали професорські звання у цій новій науковій галузі. Першу кандидатську дисертацію було захищено Є. Горбовим, докторську – Д. Базиною. Основні напрямки наукових досліджень в той час було закладено О. Коваленком, Ж. Мінченком, В. Талько, І. Холявко, Д. Білим, Д. Якименком, О. Михайловською, В. Малижєвим,

The Center met creation of the Academy with experienced research and clinical staff encountering 1587 members, including 272 research staff, 28 doctors of science and 98 PhDs, modern diagnostic and laboratory equipment, 300 beds in clinical departments and construction of hospital and out-patient hospital in Svyatoshin. Scientific staff included experienced prof. I. Khomaziuk, prof. B. Prevarsky, prof. V. Zamostian, prof. P. Chayalo, prof. M. Omelyanets, prof. A. Prysyazhnyuk. Dr. A. Niagu, Dr. E. Stepanova, Dr. A. Chumak, Dr. V. Klymenko, Dr. D. Komarenko, M. Pilinska, L. Ovsianikova, O. Pirogova. were among the first academic supervisors in studies of Chornobyl health effects and got professor certificates in this new area. First PhD theses were successfully passed by Dr. E. Gorbov, and Dr. of Sciences – by Dr. D. Bazyka. Basics of future academic research directions were elaborated that time by Drs. O. Kovalenko, Zh. Minchenko, V. Talko, I. Holyavka, D. Belyi, D. Yakimenko, E. Mikhail-

В. Сушко, А. Чебаном, К. Логановським, К. Брусловою, І. Дягіль, Т. Любарєць, О. Кучер, Г. Чоботком, В. Ференц, Н. Страпко, Н. Рубель і багатьох інших. Ці дослідження пізніше було впроваджено як базис для законів, нормативних документів, дисертаційних робіт.

Проїшла чверть сторіччя. Головним є те, що в складі Національної академії медичних наук України НЦРМ вистояв та розвивався, отримав світове визнання, виконував основне завдання — надання висококваліфікованої допомоги постраждалим. Співробітників стало менше (1091), але роботи побільшало. З 2000 р. працює нова клініка з найбільшою в Україні поліклінікою, новими лабораторними корпусами, останній з яких введено у 2013 р. Академія стала національною, а з 2011 р. Центр визнано національною науковою установою (ННЦРМ), співробітники ННЦРМ стали лауреатами 3 державних премій України в галузі науки і техніки, отримали численні персональні нагороди.

У ННЦРМ за цей період проведено та опубліковано пріоритетні дослідження радіаційних ризиків і молекулярних механізмів лейкемії, включаючи хронічну лімфоцитарну, мієлодиспластичного синдрому, множинної мієломи, раку щитоподібної залози, раку молочної залози в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії. Розвиваються дослідження механізмів непухлинної патології — серцево-судинної, цереброваскулярної, когнітивних порушень. Важливими стали розгорнуті дослідження можливих трансгенераційних ефектів опромінення. Впровадженням наукових досліджень стали нові технології і протоколи лікування постраждалих, відкриття додаткових відділень онкології та хіміотерапії. Створено бази даних випадків онкологічних захворювань у населення та окремих груп постраждалих, міжнародну базу даних радіаційних уражень. Продовжується функціонування Клініко-епідеміологічного реєстру ННЦРМ. Адаптація напрямів досліджень до патоморфозу радіаційно-індукованих захворювань у віддаленому періоді після опромінення буде продовжуватися.

Важливими для розуміння механізмів формування радіаційних ефектів стали комплексні дослідження дії інкорпорованого ^{131}I на плід та наступне покоління експериментальних тварин. У перші роки внеском до радіаційного захисту стало впровадження продуктів і домішок з радіозахисними якостями.

lovsk, V. Malyzhev, V. Sushko, A. Cheban, K. Loganovsky, K. Bruslova, I. Dyagil, T. Liubarets, O. Kucher, G. Chobotko, and others. Later the majority of these studies formed a background for Chornobyl legislation, regulatory directives, presented as dissertations.

A quarter of century passed. The Center as a part of the National Academy of Medical Sciences resisted the challenges and moved forward, was recognized worldwide and fulfilled its main mission — providing highly qualified health care to radiation exposed. Staff numbers decreased (1,091), but work amount has increased. Since 2000, new premises were installed — a hospital with the biggest in Ukraine outpatient clinic, new laboratory facilities, the last of which was introduced in 2013. The Academy became a national one and since 2011 the Center was recognized as a national research institution (NRCRM), staff members received 3 State Awards of Ukraine in the Field of Science and Technology, numerous personal awards.

During this period, NRCRM staff conducted and published priority research data on radiation risks and molecular mechanisms of leukemia, including chronic lymphocytic, myelodysplastic syndrome, multiple myeloma, thyroid cancer, breast cancer in Chornobyl accident cleanup workers. Studies of the mechanisms of non-tumor pathology — cardiovascular, cerebrovascular, cognitive disorders are in process. Of high importance are studies of possible transgenerational effects of radiation. The developed new technologies and protocols for the advanced care of radiation exposed were introduced to the general health care system, the additional departments of oncology and chemotherapy were equipped and started activities, databases of cancer cases in exposed population and separate groups of exposed were introduced, as well as an international database of radiation injuries. The Clinical and Epidemiological registry of the NRCRM is in function and developed. An adaptation of research directions with a respect to the pathomorphosis of radiation-induced diseases in the remote period after irradiation will continue.

Performed complex studies of the effects of incorporation of ^{131}I on the fetus and the next generation of experimental animals became important for understanding the mechanisms of formation of radiation effects. Introduction of new foodstuffs and supplements with radiation protective properties was of positive effect for population protection during the first years.

В галузі дозиметрії досягнуто значного прогресу у реконструкції доз на щитоподібну залозу у населення України, дозиметричній паспортизації, радіохімії, створенні нових методів реконструктивної дозиметрії для ліквідаторів — SEAD, RADRUE, ROCKVILLE. Всі розробки впроваджені в практику, відновлено десятки тисяч доз. Міжнародне визнання отримала методика відновлення доз внутрішньоутробного опромінення. Як головний редактор, вважаю успіхом включення нашого двомовного видання «Проблеми радіаційної медицини та радіобіології» до бази даних PubMed/Medline, SCOPUS, INIS та інших, що створює можливості для широкого розповсюдження наукових досягнень Центру.

Стратегія на майбутнє. Україна належить до країн з пріоритетним розвитком ядерної енергетики. Навіть враховуючи зростання виробництва «чистої» енергії, немає іншого шляху, ніж подальше розгортання повного ядерного паливно-енергетичного та промислового комплексу, розширення використання ядерних технологій у всіх галузях господарювання.

Основні потенціальні загрози радіаційній безпеці включають старіння матеріальної бази АЕС з подовженням строків роботи атомних реакторів, у яких закінчився термін експлуатації; існування «ядерної спадщини» колишнього СРСР на територіях підприємств з видобування та переробки уранових руд. Близько п'яти тисяч установ та підприємств використовують загалом більше 25000 джерел іонізуючого випромінювання. Зростає обсяг використання радіоактивних речовин і джерел іонізуючого випромінювання в медицині, зокрема навантаження на пацієнтів і персонал при інвазивних кардіохірургічних втручаннях. Це потребуватиме від ННЦРМ значних зусиль у забезпеченні належного радіаційного медичного захисту населення, з урахуванням досвіду ліквідації медичних наслідків Чорнобилю. Не треба забувати й про загрозу зловмисного використання ядерних технологій.

Завданням ННЦРМ продовжують залишатися фундаментальні дослідження ефектів опромінення у широкому діапазоні доз і розробка та впровадження технологій лікування і радіаційного захисту населення. Фундамент майбутнього закладено успішним виконанням спеціальної програми медичного та біофізичного контролю персоналу в процесі перетворення об'єкта «Укриття» на екологічно безпечну систему, Загальнодержавної соціальної програми поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2014–2018 роки; багаторічне успішне співро-

In the area of dosimetry a substantial progress has been achieved in reconstruction of thyroid doses in the Ukrainian population, dosimetric passportisation of settlements, radiochemistry, the creation of new methods for reconstructive dosimetry for cleanup workers — SEAD, RADRUE, and ROCKVILLE. All developments are implemented to practice, tens of thousands of doses have been restored. International recognition has received for the method of in utero doses reconstruction. As editor-in-chief, I regard it successful to incorporate our bilingual edition «Problems of Radiation Medicine and Radiobiology» into the NCBI MedLine, SCOPUS and other databases, that creates an unique opportunity to widely disseminate results of the Center's research.

Strategies for the future. Ukraine belongs to countries with a priority development of nuclear energy. Even with the increase in the production of clean energy, there is no other way than the further deployment of a complete nuclear fuel cycle and energy industrial complex, the expansion of the nuclear technologies to all sectors of the economy.

The main potential threats to radiation safety include the aging of the material base of the NPPs with the prolongation of the working life for nuclear reactors with the expired terms of exploitation; the existence of a «nuclear legacy» sites of the former USSR in the territories of enterprises for the extraction and processing of uranium ores. About 5,000 institutions and enterprises use more than 25,000 sources of ionizing radiation in general. The use of radiological technologies and sources of ionizing radiation in medicine is increasing, in particular the burden on patients and staff in invasive cardiac surgery. This will require significant efforts from the NRCRM to ensure an adequate radiation protection of the population, taking into account the experience collected during the mitigation of health effects of Chornobyl. Radiological threats of malevolent use of nuclear technology hasn't be forgotten.

The mission of the NRCRM is to expand basic research of the health effects of ionizing radiation, elaboration and implementation of the care and radiation protection of population. Background for future is paved by a successful implementation of a special program of medical and biophysical control of personnel during transformation of the Shelter object into an environmentally safe system, the State social program of increasing safety, labor hygiene and environment for 2014–2018; many years of successful cooperation with the

бітництво з Державною інспекцією ядерного регулювання, Національною комісією радіаційного захисту, НАЕК «Енергоатом», відповідними підрозділами міністерства охорони здоров'я, міжнародними організаціями – ВООЗ, НКДАР ООН, МАГАТЕ, IARC, Національним інститутом раку США, IRSN, університетами Нагасакі, Хіросіми, Фукусіми та ін.

Від колективу редакційної колегії хочу поздоровити колектив Центру з двадцятип'ятиріччям Академії. Хочу побажати Національній академії медичних наук України нових досягнень у медичній науці та практиці, стійкості, єдності, розвитку і світового визнання.

Стаття надійшла до редакції 05.07.2017

State Nuclear Regulatory Inspectorate, the National Commission for Radiation Protection, «Energoatom» company, the relevant departments of the Ministry of Health, international organizations such as WHO, UNSCEAR, IAEA, IARC, the US National Cancer Institute, IRSN, Nagasaki, Hiroshima, Fukushima universities and others.

From the editorial board I congratulate the staff of the Center with the twenty-fifth anniversary of the Academy. I would like also to wish the National Academy of Medical Sciences of Ukraine new advances in medical science and practice, sustainability, unity, development and worldwide recognition.

Received: 05.07.2017

УДК 615.849

Д. А. Бази́ка, В. О. Сушко, А. А. Чума́к, В. О. Бузунов, В. В. Талько, Л. А. Янович✉

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

РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ» У 2016 РОЦІ

Щорічний звіт відображує основні результати діяльності Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ) з медичних проблем Чорнобильської катастрофи, радіаційної медицини, радіобіології, радіаційної гігієни та епідеміології, співпраці з ВООЗ в мережі медичної готовності та допомоги при радіаційних аваріях у 2016 р. У звіті представлені результати виконання науково-дослідних робіт фундаментального і прикладного характеру в області вивчення радіаційних ефектів та медичних наслідків аварії на ЧАЕС, виконання завдань Загальнодержавної соціальної програми поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2014–2018 роки.

У звіті також відображено результати науково-організаційної, лікувально-профілактичної роботи, підготовки кадрів та впровадження.

Звіт ННЦРМ затверджено на засіданні Наукової ради НАМН України 20.04.2017 р.

Ключові слова: ННЦРМ, Чорнобиль, радіаційні ефекти, епідеміологія, радіаційна гігієна, лікування постраждалих, міжнародне співробітництво, кадри.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 15–22.

D. Bazyka, V. Sushko, A. Chumak, V. Buzunov, V. Talko, L. Yanovych✉

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» — research activities and scientific advance in 2016

Research activities and scientific advance achieved in 2016 at the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (NRCRM) concerning medical problems of the Chernobyl disaster, radiation medicine, radiobiology, radiation hygiene and epidemiology in collaboration with the WHO network of medical preparedness and assistance in radiation accidents are outlined in the annual report. The report presents the results of fundamental and applied research works of the study of radiation effects and health effects of the Chernobyl accident; fulfillment of tasks of «State social program for improving safety, occupational health and working environment in 2014–2018 years».

The report also shows the results of scientific-organizational and health care work, staff training. The NRCRM Annual Report was approved at the Scientific Council meeting of NAMS on March 17, 2016.

Key words: NRCRM, Chernobyl, radiation effects, epidemiology, radiation hygiene, treatment of victims, international cooperation, personnel.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:10-22.

✉ Янович Лариса Ананіївна, e-mail: ianovich@ukr.net

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ) є головною установою в Україні з медичних проблем Чорнобильської катастрофи, радіаційної медицини, радіобіології та з питань радіаційної гігієни, радіаційної епідеміології, центром, який співпрацює з ВООЗ в мережі медичної готовності та допомоги при радіаційних аваріях, учбовою базою для студентів Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

У 2016 р. на базі ННЦРМ функціонували дві спеціалізовані вчені ради з захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «Радіобіологія» та «Генетика», а також проблемні комісії МОЗ і НАМН України «Радіаційна медицина», «Гематологія і трансфузіологія».

У 2016 р. в ННЦРМ виконувалось 32 науково-дослідні роботи: 30 — за бюджетом НАМН України (фундаментальних — 12, прикладних — 18); за тематикою «Загальнодержавної соціальної програми поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2014–2018 роки» — 1 НДР, на замовлення ДСП ЧАЕС — 1.

У 2016 р. завершені 5 НДР, що фінансувалися НАМН України з державного бюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Виявлені відмінності опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ): підвищена частота гомозигот Т/Т rs12947788 і G/G rs12951053 ($p = 0,042$), а також поліморфізму rs146340390 гена TP53 ($p = 0,001$) порівняно з практично здоровими особами європейської популяції; зниження частоти мутацій гена NOTCH1 (6,7 % проти 17,7 % у групі порівняння; $p = 0,012$); збільшення одночасної присутності мутацій генів SF3B1 та TP53 (4,4 % проти 0,82 % в групі порівняння; $p = 0,001$). Встановлено, що хворі з немутованими IGHV генами є групою ризику щодо розвитку мутацій гена NOTCH1 (OR = 16,06; 95 % CI 2,14–74,10; $p = 0,001$). Хворі з генотипом Pro/Pro за поліморфізмом rs1042522 гена TP53 незалежно від мутаційного статусу IGHV генів є групою ризику щодо розвитку мутацій генів TP53 та SF3B1 (OR = 4,889; 95 % CI 1,974–12,162; $p = 0,001$). Прогностичного значення rs1801270 p21 не виявлено. Запропоновано алгоритм визначення ризику розвитку мутацій TP53 та/або SF3B1 залежно від

State Institution «The National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (NRCRM) is the main institution in Ukraine in the issues of medical problems of the Chernobyl accident, radiation medicine, radiobiology, radiation hygiene, and radiation epidemiology. NRCRM collaborates with the WHO network of medical preparedness and assistance in radiological accidents. NRCRM also serves as a training base for students of the Bogomolets National Medical University.

Two specialized scientific councils for the defense of doctoral and candidate's dissertations on the specialties «Radiobiology» and «Genetics» were functioning on the basis of the NRCRM during 2016, as well as the problem commissions of the Ministry of Health and Science of Ukraine «Radiation Medicine», «Hematology and Transfusiology».

In 2016 there were 32 research projects carried out at the NRCRM, namely 30 (12 of basic and 18 of the applied research) using the NAMS budget funds; 1 — in the framework of «State social program for improving safety, occupational health and working environment in 2014–2018»; 1 — by order of the State Specialized Enterprise «Chernobyl NPP».

The 5 research projects funded from the state budget by NAMS of Ukraine were completed in 2016.

RESULTS OF BASIC RESEARCH

Such differences in the patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who were exposed to ChNPP were revealed: Increased frequency of homozygotes T / T rs12947788 and G / G rs12951053 ($p = 0.042$), as well as rs146340390 polymorphism of the gene TR53 ($p = 0.001$) in comparison with healthy people of the European population; Decrease in the mutation frequency of the NOTCH1 gene (6.7 % vs. 17.7 % in the comparison group; $p = 0.012$); An increase in the simultaneous presence of mutations in the genes SF3B1 and TP53 (4.4 % vs. 0.82 % in the comparison group, $p = 0.001$). Patients with non-mutated IGHV genes have been found to be at risk group for the development of mutations in the NOTCH1 gene (OR = 16.06; 95% CI 2.14–74.10; $p = 0.001$). Patients with the Pro/Pro genotype for the rs1042522 polymorphism of the TRE53 gene regardless of the mutagen status of the IGHV genes is a risk group for the development of mutations in the genes of T53 and SF3B1 (OR = 4.889; 95 % CI 1,974–12,162; $p = 0.001$). The prognostic value of rs1801270 p21 was not detected. An algorithm for determining the risk of developing TRE53 and/or SF3B1 mutations depending

генотипу пацієнта за поліморфізмом rs1042522 гена TP53 та мутаційного статусу IGHV генів. Розроблено метод визначення мутацій гена NOTCH1 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, який дозволяє більш точно прогнозувати тривалість безрецидивного виживання хворих. Встановлені особливості перебігу ХЛЛ у носіїв генотипу GG за поліморфізмом SNP309 гена MDM2. Вперше виявлено несприятливе прогностичне значення поліморфізму rs1800372 гена TP53.

Проаналізовані клінічні характеристики 200 жінок з раком молочної залози (PM3) з радіаційним анамнезом та без такого. Визначена висока частота позитивного сімейного анамнезу щодо PM3 у когорті опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС і неопромінених хворих порівняно з пацієнтами без PM3, що свідчить про значення спадковості для розвитку захворювання. Знайдено асоціацію обтяженості сімейного анамнезу PM3 у пацієнтів з генотипом Т/Т при поліморфізмах rs3803662 гена LOC643714 та rs2981582 гена FGFR2. Визначена асоціація з розвитком PM3 для поліморфізму rs2981582 гена FGFR2. При радіаційно-асоційованому PM3 мутантний генотип Т/Т rs2981582 гена FGFR2 зустрічався частіше в когорті пацієнтів від 51 до 60 років на противагу хворим без радіаційного анамнезу. Визначена асоціація носійства мінорного генотипу Т/Т для поліморфізму rs3803662 гена LOC643714 з позитивним мутаційним статусом гена BRCA1 за радіаційно-асоційованого та спонтанного PM3, що може модифікувати ризик захворіти на PM3.

Доведено, що під час прогнозування виникнення тромбозів у пацієнтів зі спонтанною і радіаційно-асоційованою справжньою поліцитемією наявність кардіальних факторів ризику (КФР), гематокриту ≥ 55 % та лейкоцитів $\geq 13,2 \cdot 10^9$ /л доцільно враховувати тільки в осіб молодше 60 років без васкулярних подій в анамнезі на момент верифікації діагнозу. JAK2V617F-позитивний мутаційний статус і кількість лейкоцитів $\geq 10,0 \cdot 10^9$ /л для прогнозування розвитку тромбозів рекомендовано застосовувати в пацієнтів зі спонтанною та радіаційно-асоційованою есенціальною тромбоцитемією віком молодше 60 років без васкулярних подій в анамнезі на момент верифікації діагнозу. Носійство G1691A алеля гена фактору V або G20210A алеля гена фактору II коагуляції під час прогнозування ймовірності виникнення тромбозів варто

on the genotype of the patient on the rs1054522 polymorphism of the TF53 gene and the mutation status of the IGHV genes was proposed. The method of determining the mutations of the NOTCH1 gene by polymerase chain reaction (PCR) in real time, which allows more accurately predict the duration of non-recurrent survival of patients was developed. The peculiarities of the CLL in the carriers of the genotype GG for the polymorphism of SNP309 of the MDM2 gene were established. For the first time, an unfavorable prognostic value of rs1800372 polymorphism of the gene TR53 was detected.

The clinical characteristics of 200 women that have breast cancer with and without radiation anamnesis were analyzed. The high frequency of a positive family anamnesis of breast cancer in the cohort of exposed as a result of the Chernobyl accident and non-irradiated patients in comparison with patients without breast cancer were determined that indicates the importance of heredity for the development of the disease. The associations of the family anamnesis of breast cancer in patients with T/T genotype in polymorphisms rs3803662 of the gene LOC643714 and rs2981582 of the FGFR2 gene were found. An association with the development of breast cancer for the polymorphism rs2981582 of the FGFR2 gene was identified. In radiation-associated breast cancer, the mutant genotype T/T rs2981582 of the FGFR2 gene was found more frequently in a cohort of patients from 51 to 60 years of age, as opposed to patients without a radiation anamnesis. The association of carrying the T/T minority genotype for the polymorphism rs3803662 of the gene LOC643714 with a positive mutation status of the BRCA1 gene for radiation-associated and spontaneous breast cancer, which may modify the risk of contracting breast cancer, was determined.

It is proven that during the prediction of occurrence of thrombosis in patients with spontaneous and radiation-associated genuine polycythemia, cardiac risk factors (CRF), hematocrit ≥ 55 % and leukocytes $\geq 13.2 \cdot 10^9$ /l should be considered only in subjects under the age of 60 without vascular events in the anamnesis at the time of diagnosis verification. JAK2V617F-positive mutation status and the number of leukocytes $\geq 10.0 \cdot 10^9$ /l are recommended for prediction of thrombosis development in patients with spontaneous and radiation-associated essential thrombocythaemia under the age of 60 without vascular events in the anamnesis at the time of diagnosis. The carrying of the G1691A allele of the factor V gene or the G20210A allele of the factor II coagulation gene during the prediction of the probability of thrombosis occurrence should be taken into account in patients with sponta-

враховувати в пацієнтів зі спонтанним ідіопатичним мієлофіброзом (ІМФ) без КФР. При радіаційно-асоційованому ІМФ для прогнозування розвитку васкулярних подій рекомендовано застосовувати кожен із наступних маркерів окремо: носійство спадкової тромбофілії, КФР та вік понад 60 років.

Вперше з використанням диференційного G-забарвлення метафазних хромосом встановлено рівень і спектр аберацій хромосом в неопромінених і опромінених *in vitro* в дозі 0,25 Гр лімфоцитах периферичної крові мешканців м. Києва віком від 12 до 102 років, та досліджено хромосомну нестабільність в неопромінених клітинах осіб цих вікових категорій при їх культивуванні в змішаних культурах з лімфоцитами, опроміненими *in vitro*. Частота аберацій хромосом в опромінених лімфоцитах крові осіб літнього віку складала $11,04 \pm 0,95$ на 100 клітин і достовірно перевищувала показники інших вікових груп. Досліджено пошкодженість місць розташування генів репарації (C3DR і VWS, PMS1 і WSS, RAD50, NBS1, ATM, POLI) і показано, що місця їх локалізації співпадали з найбільш пошкоджуваними іонізуючим випромінюванням смугами хромосом (1q32, 2q31, 5q31, 8q22, 11q23, 18q21, відповідно).

РЕЗУЛЬТАТИ ПРИКЛАДНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Вперше розроблено комплексну систему реконструкції середньогрупових доз у щитоподібній залозі мешканців усіх 30 353 населених пунктів України. Для кожного населеного пункту розраховано дозові розподіли внутрішнього опромінення щитоподібної залози для представників 38 статеві-вікових груп, що проживали на території України з 26 квітня по 30 червня 1986 р.

В експериментальному дослідженні на щурах обох статей визначені зміни ендокринної регуляції у щурів другого покоління (M2), народжених від тварин, які зазнали впливу інкорпорованого ¹³¹I. При обстеженні дітей, народжених від опромінених, внаслідок аварії на ЧАЕС батьків, відмічається напруження у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарної системи, що має вагоме значення у формуванні тиреоїдної патології і порушень соматостатевого розвитку.

Вперше встановлено, що в первинній культурі клітин щитоподібної залози нащадків щурів, опромінених *in utero* радіоізотопами йоду-131 в дозі 0,46 Гр, спостерігалися ознаки деструктивних змін, які були найбільш виражені після опромінення тварин обох статей. Збільшення кіль-

neous idiopathic myelofibrosis (IMF) without CRF. It is recommended to use each of the following markers separately for the prediction of the development of vascular events in the radiation-associated IMF: hereditary thrombophilia, CRF and age over 60 years.

For the first time, the level and spectrum of chromosomal aberrations in irradiated and non-irradiated *in vitro* peripheral blood lymphocytes at a dose of 0.25 Gy in Kyiv residents aged 12 to 102 years were established with the using of differential G-coloration of metaphase chromosomes. Chromosomal instability in non-irradiated cells of individuals of these age groups was investigated during cultivation in mixed cultures with lymphocytes irradiated *in vitro*. The frequency of aberrations of chromosomes in irradiated lymphocytes in the blood of elderly people was 11.04 ± 0.95 per 100 cells and significantly exceeded the rates of other age groups. The damage of the locations of reparation genes (C3DR and VWS, PMS1 and WSS, RAD50, NBS1, ATM, POLI) was investigated and it was shown that their localization locations coincided with the most damaged by ionizing radiation chromosomal bands (1q32, 2q31, 5q31, 8q22, 11q23, 18q21 respectively).

RESULTS OF APPLIED RESEARCH

For the first time a comprehensive system of reconstruction of midgroup doses in the thyroid gland of inhabitants of all 30,353 settlements of Ukraine was developed. For each settlement, dose distributions of internal radiation of the thyroid gland were calculated for representatives of 38 sex-age groups which lived on the territory of Ukraine from April 26 to June 30, 1986.

In an experimental study on rats of both sexes, the changes in endocrine regulation in second-generation (M2) born from rats that have been influenced by the incorporation of ¹³¹I were identified. In the examination of children born from irradiated parents due to the accident at the ChNPP, the tension in the functioning of the hypothalamic-pituitary system was noted, which has a significant role in the formation of thyroid pathology and disorders of somatic-sexual development.

For the first time, it was found that in the primary culture of the thyroid gland cells of the descendants of rats irradiated *in utero* with radioisotopes of iodine-131 in a dose of 0.46 Gy there were signs of destructive changes that were most pronounced after irradiation of animals of both sexes. An

кості двоядерних клітин і клітин з мікроядрами та індукція перснеподібних клітин свідчить про нестабільність геному у нащадків 1-го та 2-го покоління тварин.

На основі дескриптивного аналізу результатів довготривалих когортних епідеміологічних досліджень, що охопили період з 1988 по 2015 рр., здійснено оцінку післяаварійних змін непухлинної захворюваності, інвалідності та смертності УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. (когорта чоловіків – 65 345 осіб), населення, евакуйованого із 30-км зони ЧАЕС у віці 18–60 років (змішана за статтю когорта – 42 982 особи), мешканців радіоактивно забруднених територій віком 0–60 років на момент аварії (змішана за статтю когорта – 98 902 особи).

Доведено, що призначення дітям з ендотеліальною дисфункцією донатора оксиду азоту – L-аргініну, додатково до базисної терапії, підвищувало вміст у сироватці крові аргініну, нітриту, нітрату, суми метаболітів NO, сприяло усуненню прихованого бронхоспазму, підвищенню показників прохідності проксимальних і дистальних бронхів та покращенню вазомоторної спроможності ендотелію. Відмічалася нормалізація про- та антиоксидантного захисту і субпопуляційного складу T-лімфоцитів. Застосування АРТ-терапії позитивно впливало на психоемоційний стан дітей, переміщених з південного сходу України, за рахунок зниження частоти станів тривожності, нервово-психічної виснаженості та агресивності.

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОНАННЯ ЗАВДАНЬ «ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНОЇ СОЦІАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ ПОЛІПШЕННЯ СТАНУ БЕЗПЕКИ, ГІГІЄНИ ПРАЦІ ТА ВИРОБНИЧОГО СЕРЕДОВИЩА НА 2014–2018 РОКИ»

Створено електронний каталог служб індивідуального дозиметричного контролю зовнішнього опромінення, який дає можливість у зручний спосіб отримувати інформацію про служби (лабораторії), що відповідають певним критеріям (види дозиметричних величин, які вимірюються, галузі використання радіаційних технологій, участь в інтеркалібруванні, наявність достатньої кількості дозиметрів для контролю тощо) та запропонувати уніфіковані формати зберігання й обміну даними індивідуального дозиметричного контролю у Єдиній державній системі контролю та обліку доз. Каталог планується розмістити на сайті ННЦРМ у вільному доступі.

increase in the number of dual-core cells and cells with micro-cores and the induction of ring-shaped cells indicates the instability of the genome in the descendants of generations 1 and 2 of the animals.

On the basis of a descriptive analysis of the results of long-term cohort epidemiological studies that covered the period from 1988 to 2015, was made an assessment of post-accidental changes in the non-tumor morbidity, disability and mortality of the liquidators of accident at the ChNPP in 1986–1987 (male cohort – 65,345 people), the population evacuated from 30-km ChNPP zone at the age of 18–60 years (male and female cohort – 42,982 persons); Inhabitants of radioactive zones aged 0–60 at the time of the accident (male and female cohort – 98,902 persons).

It was proved that use of L-arginine in addition to basic therapy of children with endothelial dysfunction increased the content of arginine in blood serum, nitrite, nitrate, amount of metabolites of NO, helped to eliminate hidden bronchospasm, increased proximal and distal bronchus patency and improved vasomotor capacity of the endothelium. The normalization of pro- and antioxidant defense and subpopulation composition of T-lymphocytes was noted. The use of the Art therapy had a positive effect on the psycho-emotional state of children displaced from the southeast of Ukraine, by reducing the frequency of states of anxiety, neuropsychiatric exhaustion and aggressiveness.

RESULTS OF IMPLEMENTATION OF «STATE SOCIAL PROGRAM FOR IMPROVING SAFETY, OCCUPATIONAL HEALTH AND WORKING ENVIRONMENT IN 2014–2018 YEARS»

An electronic catalogue of services for individual dosimetry control (IDC) of irradiation has been created, which provides an opportunity to receive an information about services (laboratories) that meet certain criteria (types of measured dosimetric values, areas of using of radiation technologies, participation in intercalibration, availability of sufficient quantities of dosimeters for control, etc.). The purpose of creation the electronic catalogue is to make unified formats for storing and exchanging IDC data in the Unified State Control and Dosage Control System. Catalogue is planned to be placed on NRCRM website in free access.

НАУКОВО-ОРГАНІЗАЦІЙНА ТА МЕТОДИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ

У 2016 році подано 4 заявки на видачу охоронних документів, отримано 5 патентів на корисну модель та одне свідоцтво авторського права. Запропоновано до «Інформаційного бюлетеня НАМН» 2016 р. 7 нововведень. Створено 3 нові технології.

У квітні 2016 році ННЦРМ при підтримці ВООЗ та НАМН України проведена міжнародна наукова конференція «Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи — тридцять років по тому».

Видавнича діяльність. За дорученням Уряду України підготовлено та видано українською та англійською мовами Національну доповідь України (електронне видання). Національну доповідь розміщено на сайтах Державної агенції зони відчуження та ННЦРМ.

Підготовлено та видано монографію «Health effects of the Chernobyl accident. 30 years aftermath» (електронне видання). Видано 21-й випуск збірника наукових праць «Проблеми радіаційної медицини на радіобіології» англійською та українською мовами. Матеріали збірника розміщено на сайті бібліотеки конгресу США (PubMed) та SCOPUS. Повні версії статей розміщено на сайтах видання та бібліотеки ім. В.Вернадського НАН України.

Всього у 2016 році у ННЦРМ підготовлено до видання і видано 6 монографій, 1 збірник наукових праць, 2 збірники тез міжнародних наукових конференцій. Підготовлено і видано 2 методичних рекомендацій і 2 інформаційні листи. У 2016 році науковці ННЦРМ мають 402 наукові публікації: 353 у вітчизняних виданнях та 47 — у закордонних; 120 статей опубліковано у 33 журналах і збірниках, які входять до міжнародних реферативних і наукометричних баз даних.

Представлені матеріали до парламентських слухань до 30-х роковин аварії на ЧАЕС 2016 року і надані пропозиції до проекту Указу Президента України «Стратегії подолання наслідків Чорнобильської катастрофи та відродження територій, що зазнали радіоактивного забруднення».

В рамках міжнародного науково-технічного співробітництва у 2016 році виконувалось 4 спільні наукові теми, проведено 5 міжнародних наукових форумів. Науковцями ННЦРМ отримано 2 міжнародні нагороди.

Підготовка кадрів. В ННЦРМ загальна кількість штатних співробітників на 31.12.2016 р.

SCIENTIFIC/ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL ACTIVITIES

4 applications for the grant of protection were filed in 2016. 5 patents for utility model and one copyright certificate were received. 7 innovations were proposed to the registry of NAMS of Ukraine. 3 new technologies were created and registered.

In April 2016, the NRCRM with the support of WHO and the NAMS of Ukraine held an international scientific conference «Health effects of the Chernobyl accident — a thirty years aftermath.»

Publishing activities. On behalf of the Government of Ukraine, the National Report of Ukraine (electronic edition) was prepared and published in Ukrainian and English. The national report is posted on the websites of the State Agency of the Exclusion Zone and the NRCRM.

A monograph «Health effects of the Chernobyl accident. 30 years aftermath» (electronic edition) was prepared and published. The 20th volume of the Collection of scientific papers «Problems of Radiation Medicine and Radiobiology» was published in English and Ukrainian. The collection is included in the international abstract and science-based databases PubMed / MEDLINE, SCOPUS, INIS. Full versions of articles are available on the Collection website and Vernadsky National Library of the NAS of Ukraine website.

Six monographs, 1 Collection of scientific works and 2 abstracts of international scientific conferences were published in 2016. 2 methodological recommendations and 2 informative letters have been prepared and published. The scientists of the NRCRM have 402 scientific publications in 2016, of which 353 are in the national editions and 47 are in foreign ones; 120 articles have been published in 33 journals and collections that are part of the international abstract and scientometric databases.

The materials for the parliamentary hearings on the 30th anniversary of the Chernobyl accident in 2016 were presented; the proposals to the draft Decree of the President of Ukraine «Strategy for overcoming the consequences of the Chernobyl disaster and reviving the territories that have been exposed to radioactive contamination» were submitted.

The 4 joint scientific themes were carried out and 5 international scientific forums were held in the *framework of international scientific and technical cooperation* in 2016. The scientists of the NRCRM received 2 international awards.

Staff training. There are 1,179 fulltime employees at the NRCRM accounted on 31.12.2016, of which 200

становила 1179 співробітників; з них за розділом «наука» — 200. Наукових співробітників всього 154; з них докторів наук — 32; кандидатів наук — 62; професорів — 20; академік НАМН України — 1, члени-кореспонденти НАМН України — 2. Заслужених діячів науки і техніки України — 9, заслужених лікарів — 2, заслужених працівників охорони здоров'я України — 1. В клініці та поліклініці 105 лікарів мають вищу категорію, 20 — першу, 13 — другу, 17 — науковий ступінь кандидата наук.

На початку 2016 року в аспірантурі ННЦРМ всього навчалось 17 осіб, у тому числі 11 — з відривом від виробництва та 6 — без відриву від виробництва.

Лікувально-діагностичну та профілактичну діяльність ННЦРМ забезпечує клініка у складі стаціонару на 534 ліжка і двох поліклінік радіаційного реєстру та консультативної допомоги для дорослих і дітей (950 відвідувань на день). У 2016 році амбулаторну медичну допомогу отримали 15 930 амбулаторних пацієнтів — дорослих та дітей. За програмою клініко-епідеміологічного реєстру диспансеризацію проведено 7964 пацієнтам (49,9 % від загальної кількості амбулаторних пацієнтів), з них 4276 дорослих пацієнтів (53,7 %) та 3688 дітей (46,3 %). Всього в стаціонарних відділеннях клініки проліковано 9580 пацієнтів, з них у відділеннях для дорослих — 8151 пацієнт (85 %) та у відділеннях для дітей — 1429 пацієнта (15 %).

Впродовж 2016 проведено 4262 медичні контролю для допуску до радіаційно-небезпечних робіт персоналу підрядних організацій ПЗЗ (Shelter Implementation Plan) на Об'єкті Укриття ДСП «ЧАЕС». До робіт допущені 73,1 % заявлених працівників.

Центральною Міжвідомчою експертною комісією МОЗ України із встановлення причинного зв'язку захворювань і причин смерті з впливом наслідків аварії на ЧАЕС впродовж 2016 року проведена медична експертиза 5032 справ постраждалих. Проведено 5 семінарів для активістів чорнобильських громадських організацій стосовно віддалених наслідків аварії на Чорнобильській АЕС і актуальних питань встановлення зв'язку захворювань з впливом наслідків Чорнобильської катастрофи.

Прийнято 5231 (32,83 %) інвалідів (з них 65 дітей), у яких захворювання пов'язано з впливом факторів аварії на ЧАЕС.

Надана консультативна допомога 11 учасникам та інвалідам Другої Світової війни.

ННЦРМ надає волонтерську допомогу у вигляді безкоштовного здійснення високоякісного

ones in section «science». Research staff is 154 workers (32 doctors of sciences, 62 candidates of sciences, 20 professors, 1 academician of NAMS of Ukraine and 2 corresponding members of NAMS of Ukraine). There are 9 Honored workers of science and engineering of Ukraine, 2 Honored doctors, 1 Honored healthcare worker of Ukraine. The 105 physicians have the supreme professional category, 20 — the 1st, and 13 — the 2nd category; there are 17 candidates of sciences among them.

Seventeen postgraduate students studied at the NRCRM at the beginning of 2016 (11 at a block release, 6 without a block release).

The medical-diagnostic and preventive activities of the NRCRM are provided by the clinic (inpatient department that have 534 beds), and two clinics of the radiation registry and advisory services for adults and children (950 visits per day). 15,930 ambulatory patients — adults and children — received ambulatory care in 2016. According to the program of CER the 7,964 patients i.e. 49.9% of all outpatients were involved in preventive medical examination including 4,276 adults (53.7 %) and 3,688 children (46.3 %). In total 9,580 patients were treated in the inpatient departments of the clinic, of which 8,151 (85 %) in departments for adults and 1,429 (15 %) in pediatric departments.

4,262 medical examinations for access to radiation hazardous operations of staff of contracting companies of Shelter Implementation Plan (SIP) at the Shelter SSE «Chernobyl» were conducted during 2016. 73.1 % of claimed workers were allowed to work.

The 5,032 medical cases of illness, disability and death causes of the affected population due to the impact of the Chernobyl accident were examined in 2016 by the Central interdepartmental expert commission of MOH Ukraine. Five seminars were held for the activists of non-governmental Chernobyl organizations regarding the remote consequences of the Chernobyl accident and relevant issues related to the establishment of a connection between diseases and consequences of the Chernobyl disaster.

The 5,231 (32.83 %) disabled persons (65 children among them) that have diseases related to the influence of the Chernobyl accident were treated in NRCRM.

Advisory assistance was provided to 11 participants of the Second World War.

NRCRM provides volunteer assistance in the form of free implementation of high-quality individual

індивідуального дозиметричного контролю (ІДК) медичного персоналу чотирьох військових госпіталів МО (Київ, Львів, Одеса, Чернівці), що надають медичну допомогу пораненим воїнам АТО. Надана консультативна допомога 23 пацієнтам учасникам АТО, 85 переселенцям із зони АТО, а також 1128 дітям-переселенцям із зони АТО і дітям учасників АТО.

Стаття надійшла до редакції 10.07.2017

dosimetric control (IDC) for medical personnel of four military hospitals of the Ministry of Defense (Kyiv, Lviv, Odessa, Chernivtsi), which provide medical care to the wounded ATO soldiers. Advisory assistance was provided to 23 ATO participants, 85 settlers from the ATO zone, as well as 1,128 migrant children from the ATO zone and children of ATO participants.

Received: 10.07.2017

УДК (038) 575-161.1-11

Э.А. Дёмина✉

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого
НАН Украины, ул. Васильковская, 45, г. Киев, 03022, Украина

РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ В ЗДОРОВЫХ ТКАНЯХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОБЛУЧЕНИИ

Цель обзора – обобщение данных литературы, касающихся закономерностей и механизмов формирования ранних и отдаленных лучевых реакций здоровых клеток вследствие терапевтического облучения онкологических больных. Особое внимание уделяется современным взглядам на молекулярные механизмы процессов различных систем репарации (DDR, BER, NER, MMR и др.), неэффективность которых связана с радиационно-индуцированной нестабильностью генома здоровых клеток, и этиологии вторичных опухолей радиационного генеза у онкологических больных вследствие лучевой терапии. Решение проблемы индивидуальной радиационной чувствительности организма онкологических больных будет способствовать снижению частоты ранних и поздних лучевых осложнений.

Ключевые слова: онкологические больные, лучевая терапия, реакции здоровых клеток, заглаживание, вторичные опухоли.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 23–37.

E. A. Domina✉

R. E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine,
45 Vasylykivska str., 45, Kyiv, 03022, Ukraine

Early and late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients under therapeutic irradiations

The **objective** of the article is summarize the literature regarding on the patterns and mechanisms of the formation of early and distant radiation reactions of healthy cells due to the therapeutic irradiation of cancer patients. Particular attention is given to the modern views on the molecular mechanisms of the processes of various repair systems (DDR, BER, NER, MMR, etc.) whose ineffectiveness is associated with radiation-induced instability of the genome of healthy cells and the etiology of secondary tumours of radiation genesis in cancer patients as a result of radiation therapy. Solving the problem of individual radiation sensitivity of an organism of cancer patients will help to reduce the frequency of early and late radiation complications.

Key words: oncologic patients, radiation therapy, healthy cell responses, smoothing, secondary tumours.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:23-37.

✉ Дёмина Эмилия Анатольевна, e-mail: edjomina@ukr.net

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и смертность от онкологической патологии неуклонно возрастает во всем мире, несмотря на внедрение новых методов и технологий в диагностику и противоопухолевое лечение больных. При этом одним из основных и результативных методов лечения остается лучевая терапия, которая назначается в 50–70 % случаев, как самостоятельный метод либо в комбинации с химиотерапевтическим и хирургическим методами [1–5]. Отсутствие единой концепции и четких практических рекомендаций относительно снижения дозовой нагрузки на окружающие «критические» органы и ткани, проблема улучшения качества жизни пациентов после лучевой терапии диктуют необходимость использования новых методов, которые усовершенствовали бы подведение лечебной дозы, создавали бы максимальную конформность облучения и обеспечивали локальный контроль роста опухолей [6].

К высокотехнологичным методикам относятся 3D-конформная лучевая терапия и терапия с модуляцией интенсивности дозы в сочетании со средствами функционального отображения functional magnetic resonance imaging (fMRI), позитронно-эмиссионная томография (PET). Использование конформной лучевой терапии дает возможность максимально приблизить облучаемый объем к конфигурации опухоли при достижении терапевтического эффекта и снижении риска постлучевых осложнений в нормальных тканях больных.

В радиационной онкологии появились новые термины: «объем биологической мишени», «пейтинг-дозы», метод «молекулярного имиджинга» с использованием ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Последний метод позволяет не только уточнить границы объема мишени облучения, но и визуализировать процессы пролиферации, доставки и утилизации кислорода, экспрессии генов и рецепторов, которые влияют на выраженность лучевых реакций.

Несмотря на клинические успехи в современной радиационной онкологии, биологические механизмы ранних и отдаленных лучевых эффектов в ряде случаев недостаточно выяснены. Поэтому перспектива дальнейшего развития радиационной онкологии связана не только с внедрением новых технологий в лучевую практику, но и с интенсивным развитием исследований в области клинической радиобиологии. Предсказывают, что усовершенствование технических возможностей лучевой терапии может достигнуть предела, а следующий прорыв произойдет в области биологических инноваций, в том числе при использовании адресных препаратов в сочетании с прецизионными методами подведения дозы к опухоли и др. [7, 8].

INTRODUCTION

Morbidity and mortality from cancer pathology is steadily increasing throughout the world, despite the introduction of new methods and technologies in the diagnosis and antitumor treatment of patients. Radiation therapy, which is prescribed in 50–70% of cases, either as an independent method or in combination with chemotherapeutic and surgical methods, remains one of the main and effective methods of treatment [1–5]. The lack of a unified concept and clear practical recommendations for reducing the dose load on surrounding «critical» organs and tissues, the problem of improving the quality of life of patients after radiation therapy dictate the need for new methods that would improve the treatment dose, create maximum radiation compliance and provide local control of the growth of tumours [6].

High-tech techniques include 3D-conformal radiotherapy and dose-modulated therapy combined with functional magnetic resonance imaging (fMRI), positron emission tomography (PET). The use of conformal radiation therapy makes it possible to maximally approximate the irradiated volume to the tumour configuration with the achievement of therapeutic effect and the lowering of post-radiation complications risk in normal tissues of patients.

New terms have appeared in radiation oncology: «volume of biological target», «payting-dose», «molecular imaging» method using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG-PET). The latter method allows not only to clarify the scope of the irradiation target, but also to visualize the processes of proliferation, oxygen delivery and utilization, expression of genes and receptors that influence the severity of radiation reactions.

Despite clinical advances in modern radiation oncology, the biological mechanisms of early and distant radiation effects have not been sufficiently elucidated in a number of cases. Therefore, the prospect of further development of radiation oncology is associated not only with the introduction of new technologies in radiotherapy, but also with the intensive development of research in the field of clinical radiobiology. It is predicted that the improvement of the technical capabilities of radiotherapy can reach the limit, and the next breakthrough will occur in the field of biological innovations, including the use of targeted drugs in combination with precise methods of dose administration to a tumour, etc. [7, 8].

В настоящем обзоре рассмотрены вопросы, связанные с радиобиологическими закономерностями и механизмами формирования ранних и поздних побочных реакций со стороны нормальных тканей при терапевтическом облучении опухолей. Особое внимание уделено процессам репарации радиационно-индуцированных повреждений ДНК, ингибирование активности которых обуславливает нестабильность генома, являющуюся одной из ключевых причин возникновения вторичных опухолей у онкологических больных.

Ранние лучевые эффекты в здоровых тканях онкологических больных

Несмотря на конформную «стратегию» радиационной онкологии, в зону облучения, включающую опухоль, неизбежно попадают клетки нормальных тканей. Это тканевые структуры, расположенные на входе и выходе терапевтического пучка ионизирующих излучений (ИИ), кровеносные сосуды, которые подвергаются воздействию ИИ в такой же дозе, что и опухоль, и, наконец, микроскопические инфильтраты опухоли в здоровых тканях [4]. Участки первоначально нормальных окружающих опухоль тканей претерпевают вследствие терапевтического облучения ряд изменений: повреждение, репарация, воспаление и др. Поэтому облученная ткань к концу курса лечения существенно отличается от исходной нормальной ткани [9]. При облучении радиочувствительных форм опухолей происходит их деструкция без значимого повреждения окружающих здоровых тканей (ложе опухоли). Для эффективного воздействия на радиорезистентные опухоли требуются дозы ИИ, вызывающие в определенной степени разрушение и здоровых тканей. Поэтому риск развития неблагоприятных лучевых реакций со стороны нормальных тканей может быть достаточно высок [10].

Стандартная система классификации степени тяжести лучевых осложнений позволяет дифференцировать осложнения I степени (легкие), которые являются обратимыми и проходят без терапевтического вмешательства и прерывания курса облучения; осложнения II степени (умеренные) — излечиваются в амбулаторных условиях без снижения дозы и прерывания курса облучения; осложнения III степени (тяжелые, с выраженной симптоматикой), при которых больные нуждаются в госпитализации и в интенсивной поддерживающей терапии с прерыванием курса облучения либо изменением дозы; и осложнения IV степени, угрожающие жизни больного с отменой лучевой терапии.

In this review, we consider issues related to the radiobiological patterns and mechanisms of formation of early and late adverse reactions from normal tissues during therapeutic irradiation of tumours. Particular attention is given to the processes of repair of radiation-induced DNA damage, the inhibition of whose activity causes the instability of the genome, which is one of the key causes of the emergence of secondary tumours in cancer patients.

Early radiation effects in healthy tissues of oncologic patients

Despite the conformal «strategy» of radiation oncology, cells of normal tissues inevitably enter the irradiation zone that includes the tumour. These are tissue structures that are located at the entry and exit of the therapeutic ionizing radiation beam (IR), blood vessels that are exposed to the IR at the same dose as the tumour, and finally, microscopic tumour infiltrates in healthy tissues [4]. Sections of initially normal tissues surrounding tumour undergo a number of changes as a result of the therapeutic irradiation: damage, repair, inflammation, etc. Therefore, the irradiated tissue substantially differs from the original normal tissue by the end of the course of treatment [9]. After the irradiation of radiosensitive forms of tumours, their destruction occurs without significant damage to the surrounding healthy tissues (the tumour bed). The effective action on radioresistant tumours requires a dose of IR that causes a certain degree of destruction of healthy tissues. Therefore, the risk of developing adverse radiation reactions from normal tissues can be quite high [10].

The standard system for the classification of severity of radiation complications makes it possible to differentiate the complications of the 1st degree (light), which are reversible and pass without therapeutic intervention and interruption of the irradiation course; complications of II degree (moderate) — are cured in outpatient settings without dose reduction and discontinuation of the irradiation course; complications of the III degree (severe, with adverse symptoms), in which patients need hospitalization and intensive maintenance therapy with discontinuation of the course of irradiation or a change in dose; and complications of the IV degree, threatening the life of the patient with the abolition of radiation therapy.

Ранние лучевые реакции возникают в тканях с быстрым клеточным обновлением, к которым относятся кожа, костный мозг, эпителий желудка и кишечника и др. Ранние реакции часто обусловлены повреждением стволовых клеток и клеток-предшественников, приводящих к временному либо постоянному недостатку зрелых функциональных клеток. В некоторых тканях, например, лимфоидных и слюнных желез, быстрая убыль клеток обусловлена их апоптозом. Ранние реакции тканей (например, эритема кожи) являются реакциями воспалительного типа в результате изменений клеточной проницаемости [11]. Динамика радиационного поражения эндотелия сосудов важна для всех без исключения тканей. В результате облучения клетки эндотелия теряют способность к пролиферации, происходит запустевание капилляров, угнетается рост новых сосудов. К этому добавляются повреждения лимфатических сосудов. Общее поражение сосудистой сети, которая питает различные ткани, приводит к развитию фиброза и лучевых язв. Среди ранних эффектов облучения, которые формируются в быстро пролиферирующих тканях, ключевую роль играет гиперплазия клеток. Лучевые реакции со стороны эпидермиса, особенно на входе пучка ИИ, ограничивают использование в радиационной онкологии высоких доз.

Расширение радиобиологических знаний о молекулярных процессах патогенеза радиационного поражения позволяет прогнозировать степень тяжести лучевого воздействия на здоровые ткани. Успешные результаты получены при использовании методов детекции однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в генах, которые контролируют радиочувствительность здоровых тканей [12, 13]. Наряду с SNP изучаются возможности копийности ДНК и характера ее метилирования, что может повысить точность прогностических показателей. Профиль экспрессии лимфоцитов больных, облученных *ex vivo*, показал присутствие генных сигнатур, которые коррелируют со степенью тяжести повреждения здоровых тканей [14]. Хотя при использовании современной высокотехнологической радиотерапевтической аппаратуры распределение высоких доз ИИ в облучаемом объеме зачастую достигается при минимальном повреждении здоровых тканей, в первую очередь эпидермиса, ранние побочные эффекты продолжают играть свою негативную роль. По данным [15], на плацдарме ранних эффектов могут развиваться поздние лучевые поражения.

Early radiation reactions occur in tissues with rapid cellular renewal, which include the skin, bone marrow, epithelium of the stomach and intestines, etc. Early reactions are often caused by the damage to stem cells and predecessor cells that lead to a temporary or permanent lack of mature functional cells. In some tissues, for example, lymphoid and salivary glands, the rapid loss of cells is due to their apoptosis. Early tissue reactions (e. g., skin erythema) are inflammatory responses as a result of changes in cell permeability [11]. The dynamics of radiation damage to the vascular endothelium is important for all tissues without exception. As a result of irradiation, the endothelial cells lose the ability to proliferate, the capillaries become desolated, the growth of new vessels is inhibited. To this are added damages of lymphatic vessels. The common defeat of the vascular network, which nourishes various tissues, leads to the development of fibrosis and radiation ulcers. Among the early effects of irradiation, which are formed in rapidly proliferating tissues, a key role is played by cell hyperplasia. Radiation reactions from the side of the epidermis, especially at the entrance of the beam of IR, limit the use of high doses in radiation oncology.

Expanding the radiobiological knowledge of the molecular processes of the pathogenesis of radiation damage allows us to predict the severity of radiation effect on healthy tissues. Successful results were obtained using single nucleotide polymorphism (SNP) detection methods in genes that control the radio sensitivity of healthy tissues [12, 13]. Along with SNP, the possibility of DNA duplication and the nature of its methylation is explored, which can improve the accuracy of prognostic indicators. The expression profile of lymphocytes in patients irradiated *ex vivo* showed the presence of gene signatures that correlate with the severity of damage to healthy tissues [14]. While using modern high-tech radiotherapy equipment, the distribution of high doses of IR in the irradiated volume is often achieved with the minimal damage to healthy tissues, primarily the epidermis; however, early side effects continue to play a negative role. According to the data of [15], late radiation damage can develop on the bridgehead of early effects.

Поздние лучевые эффекты в здоровых тканях онкологических больных

Поздние лучевые последствия носят необратимый и прогрессирующий характер и связаны с интенсивным ответом клеток паренхимы, эндотелия сосудов, фибробластов, макрофагов и других типов клеток. Вследствие взаимодействия этих клеток под влиянием цитокинов и факторов роста наступают прогрессирующие изменения паренхимы органа с последующей утратой капиллярной сети и функциональной активности облученного объема ткани. Фиброз, который является частой отдаленной тканевой реакцией на лучевую терапию, вызывается ускоренной постмитотической дифференциацией облученных мезенхимальных клеток (фибробласты, миофибробласты, гладкомышечные клетки), приводящей к чрезмерной выработке коллагена, а также гибелью клеток [16].

Главным критерием развития отдаленных стохастических, в том числе канцерогенных, последствий облучения считается вероятность сохранения у выжившей клетки нерепарированных повреждений генома. Поэтому ключевая роль в предотвращении развития отдаленных лучевых эффектов принадлежит процессам репарации. Радиобиология располагает неоспоримыми экспериментальными доказательствами в пользу того, что основной мишенью, ответственной за радиационно-индуцированную гибель клеток, является ДНК. Последовательности нуклеотидов в ДНК определяют характер генетической информации, а способность её к самоудвоению обеспечивает генетическую преемственность поколений. Облучение в дозе 2 Гр вызывает утрату способности к неограниченному делению у 10–90 % клеток (с учетом вариативности радиочувствительности клеток нормальных тканей и злокачественных новообразований). При этой дозе в ДНК одной клетки повреждаются около 1000 оснований, образуются 2000 одностранных разрывов (ОР) и 80 двустранных разрывов (ДР), а также формируются 300 сшивков с белком. Проведены оригинальные исследования при облучении индивидуальных клеток α -частицами с помощью полониевых микроигл [17]. Плазматические мембраны и цитоплазма выдержали облучение в высоких дозах, которое не приводило к гибели клетки. Однако, когда микроиглу размещали таким образом, что в ядро попадали одна или две α -частицы, клетка погибала.

Дефекты ДНК, являющиеся следствием ошибочной репарации, накапливаются и служат причиной злокачественной трансформации клеток. Критическими радиационно-индуцированными повреждениями, которые ведут к формированию аберраций хро-

Late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients

Late radiation effects are irreversible and progressive and are associated with an intensive response of parenchyma cells, vascular endothelium, fibroblasts, macrophages and other cell types. Due to the interaction of these cells under the influence of cytokines and growth factors, there are progressive changes in the organ parenchyma followed by a loss of the capillary network and the functional activity of the irradiated tissue volume. Fibrosis, which is a frequent long-term tissue reaction to radiation therapy, is caused by accelerated postmitotic differentiation of irradiated mesenchymal cells (fibroblasts, myofibroblasts, smooth muscle cells), leading to excessive collagen production, and cell death [16].

The main criterion for the development of distant stochastic, including carcinogenic, effects of irradiation is the probability of preserving the non – repaired lesions of the genome in surviving cells. Therefore, a key role in the prevention of the development of distant radiation effects belongs to the processes of repair. Radiobiology has undeniable experimental evidence in favour of the fact that the main target responsible for radiation-induced cell death is DNA. Sequences of nucleotides in DNA determine the nature of genetic information, and its ability to duplicate itself provides genetic continuity of generations. Irradiation in a dose of 2 Gy causes a loss of the ability to unrestricted division in 10–90 % of the cells (taking into account the variability of the radio sensitivity of cells of normal tissues and malignant neoplasms). At this dose, about 1000 bases are damaged in the DNA of one cell, 2000 single-strand breaks (SSB) and 80 double-strand breaks (DSB) are formed, and 300 crosslinks are formed with the protein. An original study was carried out during the irradiation of individual cells with α -particles using polonium microneedles [17]. Plasma membranes and cytoplasm survived high-dose irradiation, which did not lead to the cell death. However, when the microneedle was placed in such a way that one or two α -particles fell into the nucleus, the cell died.

Defects of DNA, which are the result of erroneous repair, accumulate and cause malignant transformation of cells. Critical radiation-induced lesions that lead to the formation of chromosome aberrations are recognised as double-

мосом, признаны двунитевые разрывы ДНК. Облучение в интервале малых доз вызывает достоверное увеличение частоты aberrаций хромосом, что впоследствии может стать причиной развития радиационного канцерогенеза.

К радиационно-индуцируемым повреждениям ДНК относятся ОР, ДР, модификация оснований в виде повреждений или утрат, сшивки ДНК-ДНК и ДНК-белок [18]. Возникающие в ДНК повреждения оснований и ОР количественно превосходят ДР и образуются в 50 раз чаще. Повреждение оснований и образование ОР происходит не только при действии радиации, но и при осуществлении процессов метаболизма. Подсчитано, что ежедневно в каждой клетке образуется порядка 100 тыс. таких дефектов. ОР приводят к деградации одиночных тяжей ДНК, и репарируются, в основном, на протяжении нескольких минут после облучения, и только незначительная часть — на протяжении нескольких часов [19, 20]. Допускают, что при облучении возникают не только ОР, аналогичные спонтанным, но дополнительно могут образовываться «комплексные», при которых в «скелете» ДНК рядом находятся несколько разорванных концов. Такие ОР репарируются гораздо труднее по сравнению со спонтанными. Установлено, что наиболее радиочувствительными являются пиримидиновые основания, радиоллиз которых в растворах обусловлен атакой радикалов OH^* на двойную связь между четвертым и пятым атомами углерода. В культивируемых клетках млекопитающих около 70 % ОР удаляются во время быстрой репарации в течение 3–5 мин инкубации при 37 °C, в то время как остальные ОР воссоединяются в течение 90 мин. Тимоциты, лимфоциты и гепатоциты, облученные в составе целостного организма, репарируют ОР с более низкой скоростью. Наряду с репарацией ОР установлена возможность репарации ДР ДНК. При облучении одна часть ДР является следствием одновременного разрыва двух нитей ДНК в одном месте и возникновение таких разрывов пропорционально дозе радиации. Образование более 90 % таких ДР характерно при облучении в диапазоне малых доз. Другая часть ДР образуется вследствие попадания двух независимых ОР в определенную область ДНК; число разрывов в данном случае возрастает пропорционально квадрату дозы облучения и характерно для действия больших доз радиации.

В настоящее время происходит переориентация исследований от гена ко всему геному. Такие многопараметрические исследования обеспечат углубленное изу-

strand breaks of DNA. Irradiation in the small dose range causes a significant increase in the frequency of chromosome aberrations, which can subsequently lead to the development of radiation carcinogenesis.

Radiation-induced damage to DNA includes SSB, DSB, modification of bases in the form of damage or loss, DNA-DNA cross-linking and DNA-protein [18]. Damage to the bases and SSB in the DNA is quantitatively superior to DSB and is formed 50 times more often. Damage to the bases and the formation of the SSB occurs not only with the action of radiation, but also during the process of metabolism. It is estimated that about 100,000 such defects are formed every day in every cell. SSBs lead to the degradation of single strands of DNA, and are repaired, mainly, for several minutes after irradiation, and only a small part — for several hours [19, 20]. It is assumed that upon irradiation, not only SSBs appear, analogous to spontaneous ones, but in addition «complex» ones can arise, in which there are several broken ends in the «skeleton» of DNA. Such SSBs are much more difficult to repair than spontaneous ones. It has been established that the most radiosensitive are pyrimidine bases whose radiolysis in solutions is caused by the attack of OH^* radicals on the double bond between the fourth and fifth carbon atoms. In cultured mammalian cells, about 70 % of the SSB is removed during a rapid repair within 3–5 min of incubation at 37 °C, while the remaining SSBs are reconnected within 90 minutes. Thymocytes, lymphocytes and hepatocytes, which are irradiated in the whole organism, repair the SSB at a lower rate. Along with the SSB repair, the possibility of DNA DSB repair is established. When irradiated, one part of the DSB is a consequence of the simultaneous rupture of two DNA strands in one place and the occurrence of such ruptures is proportional to the dose of radiation. The formation of more than 90 % of such DSBs is characteristic for irradiation in the range of small doses. Another part of the DSB is formed due to the entry of two independent SSBs into a specific region of the DNA; the number of ruptures in this case increases in proportion to the square of the dose of irradiation and is typical for the action of large doses of radiation.

Currently, there is a reorientation of research from the gene to the entire genome. Such multi-parameter studies will provide an in-depth study

чение механизмов формирования радиационно-индуцированных повреждений в здоровых тканях. На смену упрощенным представлениям о процессах репарации были открыты молекулярные механизмы DNA damage response system (DDR), base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER), mismatch repair (MMR) и др. Знание этих механизмов позволяет исследовать закономерности формирования индивидуальной радиационной чувствительности организма опухоленосителя. Признано, что стабильность генома обеспечивается эффективностью функционирования в клетке так называемой «системы ответа на повреждение ДНК» (DNA damage response system, DDR). Это универсальная система восстановления повреждений генома клетки, возникающих как в результате эндогенных процессов (например, при ошибках репликации), так и при воздействии внешних стрессовых факторов, в т.ч. ионизирующей радиации. Репарация повреждений ДНК (DDR) представляет собой целую группу сигнальных тесно связанных между собой процессов, каждый из которых контролирует определенное звено внутриклеточного метаболизма. Система репарации включает два набора компонентов: сенсоры повреждений ДНК и эффекторы репаративных процессов. Сенсоры состоят из групп белков, которые постоянно «обследуют» геном в поисках повреждений. После обнаружения повреждений белки дают сигнал трем основным эффекторным группам, ответственным за судьбу облученной клетки. К этим группам относят:

- процессы программированной гибели, осуществляющие выбраковку поврежденных клеток;
- процессы репарации ДНК, устраняющие дефекты (разрывы);
- процессы, вызывающие блок продвижения клетки по циклу — контрольные точки.

Упаковка ДНК и компактная структура хромосом создают проблему для осуществления процессов репарации в полном объеме. Соответствующие белки должны быть представлены большим количеством копий и обладать достаточной мобильностью для обнаружения повреждений в течение нескольких секунд или минут после его появления. Структура хроматина должна измениться, поскольку он должен стать более релаксированным для обеспечения доступа белков репарации.

Процессы различных типов репарации устраняют повреждения ДНК, индуцированные под действием внутри- и внеклеточных, в том числе ионизирующей радиации, факторов [21]. Значительная часть радиационно-индуцированных повреждений ДНК может сопровождаться потерей кодируемой информации [22]. Приведем примеры некоторых систем репарации.

of the mechanisms of formation of radiation-induced damages in healthy tissues. The molecular mechanisms of the DNA damage response system (DDR), base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER), mismatch repair (MMR), etc. have replaced the simplified notions of repair processes. Knowledge of these mechanisms makes it possible to investigate the patterns of the formation of an individual radiation sensitivity of the organism of the tumour carrier. It is recognized that the stability of the genome is ensured by the efficiency of functioning in the cell of the so-called «DNA damage response system» (DNA DDR). This is a universal system for restoring damage to the cell's genome, resulting both from endogenous processes (for example, replication errors), and under the influence of external stress factors, incl. ionizing radiation. DNA DDR is a whole group of signalling closely related processes, each of which controls a specific link of intracellular metabolism. The repair system includes two sets of components: DNA damage sensors and effectors of reparative processes. The sensors consist of groups of proteins that are constantly «examined» by the genome in search of damage. After the detection of lesions, the proteins give a signal to the three main effector groups responsible for the fate of the irradiated cell. These groups include:

- processes of programmed death, carrying out the culling of damaged cells;
- DNA repair processes that eliminate defects (ruptures);
- processes that cause the block to advance of the cells along the cycle — control points.

Packing DNA and a compact structure of chromosomes pose a problem for carrying out repair processes in full. The corresponding proteins must be represented by a large number of copies and have sufficient mobility to detect damage within a few seconds or minutes after its appearance. The structure of the chromatin should change, as it should become more relaxed to provide access to repair proteins.

The processes of various types of repair eliminate the DNA damage induced by intra- and extracellular, including ionizing radiation, factors [21]. A significant portion of radiation-induced DNA damage can be accompanied by the loss of encoded information [22]. We give examples of some repair systems.

Экцизионная репарация оснований (Base Excision Repair; BER). Это репарация повреждения одного нуклеотида, связанная с окислением, алкилированием, гидролизом или дезаминированием. При этом поврежденное основание распознается гликозилазой, удаляется, а затем замещается с помощью репаративного синтеза при участии ДНК-лигазы [23]. Эти ферменты незаменимы в процессе репарации ДНК и репликации, а их дефицит или ингибирование активности приводят к накоплению разрывов ДНК [24]. Установлено, что клетки млекопитающих содержат 11 гликозилаз, которые распознают повреждения нуклеотидов и отщепляют модифицированные основания от дезоксирибозы, образуя апурино/апириимидиновый сайт. Некоторые гликозилазы могут также расщеплять углеводно-фосфатную цепь. Если же гликозилаза не обладает такой активностью, то фосфо-диэфирная связь с 5'-конца ДНК разрезается апурино/апириимидиновой эндонуклеазой. В образованный разрыв входит следующий комплекс: ДНК полимераза- β , ДНК лигаза III и белок XRCC1, который удерживает указанные ферменты в зоне осуществления процессов репарации. Разрыв в нуклеотидной цепи сшивает лигаза III [25]. Недавно изучены ДНК-лигазы в качестве потенциальных противоопухолевых мишеней [26, 27]. Ингибиторы этих ферментов, как и следовало ожидать, характеризуются цитотоксическим действием, а также усиливают цитотоксичность ДНК-повреждающих агентов.

Экцизионная репарация нуклеотидов (Nucleotide Excision Repair; NER) осуществляется на уровне 2–30 нуклеотидов [28]. Различают 2 типа NER: глобальное восстановление генома (Global Genome Repair – GGR-NER) и восстановление, ассоциированное с транскрипцией (Transcription-Cooped Repair – TCR-NER) [29].

Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов (Mismatch Repair; MMR) исправляет ошибки образования нуклеотидных пар в ДНК. Механизм репарации включает этапы узнавания, эксцизии, ресинтеза и лигазирования [30].

Репарация ДР ДНК – наиболее критические повреждения для клетки, обуславливающие перестройку генома и репродуктивную гибель клеток; являются наиболее ранними из предканцерогенных событий. Весомым аргументом в пользу ведущей роли ДР ДНК в процессах образования aberrаций хромосом является сходство выхода ДР ДНК и aberrаций хромосом в зависимости от линейного переноса энергии (ЛПЭ) ИИ (в обоих случаях наблюдается максимум в области 100–200 кэВ/мкм) и стадии клеточного цикла. Подобных корреляций для других типов повреждений ДНК не наблюдается. В репарации повреждений этого типа

Base Excision Repair (BER). This is a repair of the damage of one nucleotide, associated with oxidation, alkylation, hydrolysis or deamination. In this case, the damaged base is recognized by glycosylase, then it is removed and replaced by reparative synthesis with DNA ligase [23]. These enzymes are indispensable in the process of DNA repair and replication, and their deficiency or inhibition of their activity leads to the accumulation of DNA breaks [24]. It has been established that mammalian cells contain 11 glycosylases that recognize nucleotide damage and cleave modified bases from deoxyribose to form an apurino / apyrimidine site. Some glycosylases can also cleave a carbohydrate-phosphate chain. If glycosylase does not have such activity, then the phospho-diester linkage from the 5'-end of the DNA is cut by the apurino / apyrimidine endonuclease. The formed breakage includes the following complex: DNA polymerase- β , DNA ligase III and XRCC1 protein, which retains these enzymes in the area of repair processes. The rupture in the nucleotide chain cross-link ligase III [25]. Recently, DNA ligases have been studied as potential antitumor targets [26, 27]. The inhibitors of these enzymes, as might be expected, are characterized by a cytotoxic effect, and also enhance the cytotoxicity of DNA-damaging agents.

Nucleotide Excision Repair (NER) is carried out at a level of 2–30 nucleotides [28]. There are 2 types of NER: global genome repair (NER) and transcription-cooped repair (TCR-NER) [29].

Mismatch Repair (MMR) corrects errors in the formation of nucleotide pairs in DNA. This mechanism of reparation includes the stages of recognition, excision, resynthesis and ligation [30].

Repair DR DNA repair is the most critical damage to the cell, causing the genome rearrangement and cell death; it is the earliest of the pre – carcinogenic events. A significant argument in favour of the leading role of DR DNA in the processes of formation of chromosome aberrations is the similarity of the yield of DR DNA and chromosome aberrations as a function of linear energy transfer (LET) of IR (in both cases a maximum in the region of 100–200 keV / μm is observed) and the cell cycle stage. Similar correlations for other types of DNA damage are not

принимают участие два механизма – гомологичная рекомбинация (homologous recombination; HR) и соединение нехомологичных концов (non-homologous end joining; NHEJ) [31]. Оба механизма отличаются друг от друга по свойствам генов, кодирующих соответствующие белки, по месту, занимаемому в клеточном цикле, а также по скорости и безошибочности репарации. Для осуществления HR в качестве матрицы служит гомологичная интактная ДНК. Механизм HR является безошибочным и проходит с участием таких генов как *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* и *XRCC3*. Отсутствие или мутации этих генов блокируют процессы HR. Наряду с указанными генами в репарации участвуют еще два семейства генов, нарушение функций которых вызывает дефекты репарации ДНК в клетках человека: *BRCA1* и *BRCA2*. Характерной особенностью механизма репарации ДР ДНК по пути гомологичной рекомбинации является использование последовательностей интактных сестринских хроматид в качестве матрицы.

По сравнению с HR, репарация типа NHEJ, при которой ДР ДНК воссоединяются без участия гомологичных последовательностей, является более быстрым, но менее точным процессом. Зачастую в отрепарированных сайтах обнаруживаются делеции или инсерции оснований. Обычно нерепарированные ДР ДНК оказываются летальными из-за потерь участков хромосом в последующем митозе, что обуславливает утрату десятков либо сотен генов. Небольшая часть геномной ДНК включает кодирующие гены или регуляторные участки и поэтому вероятность возникновения разрывов в них мала. К тому же эти участки могут оказаться неактивными (не экспрессироваться) и/или играть несущественную роль в функционировании генома. NHEJ, по образному выражению [4], является «быстрым и неряшливым механизмом репарации», который предоставляет облученным клеткам максимальный шанс выжить.

HR происходит в поздних S/G₂-периодах клеточного цикла, NHEJ – в G₁-периоде [32, 33], а по данным [4] – во всех периодах клеточного цикла. Поскольку NHEJ зачастую сопровождается сокращением концов нуклеотидной цепи и другими ошибками репарации, а HR обеспечивает безошибочное восстановление двунитевой ДНК, то генотоксическое действие ионизирующей радиации наиболее выражено в клетках, которые в момент облучения находились в G₁-периоде. Выбор механизма репарации ДР в ДНК определяется несколькими факторами. Полагают [34], что сенсорные белки конкурируют за связывание с концами ДНК, что отчасти определяет выбор

observed. Two mechanisms – homologous recombination (HR) and the non-homologous end joining (NHEJ) – take part in the repair of damages of this type [31]. Both mechanisms differ from each other in the properties of genes encoding the corresponding proteins, in the place occupied in the cell cycle, as well as in the speed and error of repair. Homologous intact DNA serves as the template for the realization of HR. The mechanism of HR is error-free and involves such genes as *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* and *XRCC3*. The absence or mutations of these genes block the HR processes. Along with these genes, two families of genes are involved in the repair process; the violation of their functions causes DNA repair defects in human cells: *BRCA1* and *BRCA2*. A characteristic feature of the mechanism of DNA DR repair along the path of homologous recombination is the use of sequences of intact sister chromatids as a matrix.

Compared to HR, NHEJ repair, in which DR DNA is reunited without the participation of homologous sequences, is a faster but less accurate process. Often, in repaired sites, deletions or insertions of bases are detected. Usually unrepaired DR DNAs are lethal due to the loss of chromosome regions in subsequent mitosis, which causes the loss of tens or hundreds of genes. A small portion of the genomic DNA includes the coding genes or regulatory regions, and therefore the probability of rupture in them is small. In addition, these sites may be inactive (not expressed) and/or play an insignificant role in the functioning of the genome. NHEJ, according to the figurative expression [4], is a «fast and sloppy mechanism of repair», which gives irradiated cells a maximum chance to survive.

HR occurs in the late S/G₂-periods of the cell cycle, NHEJ – in the G₁-period [32, 33], and according to [4] – in all periods of the cell cycle. Since NHEJ is often accompanied by a shortening of the nucleotide chain ends and other repair errors, and HR provides an unmistakable recovery of double-stranded DNA, the genotoxic effect of ionizing radiation is most pronounced in cells that were in the G₁ period at the time of irradiation. The choice of the mechanism of DR repair in DNA is determined by several factors. It is believed [34] that sensory proteins compete for binding to the ends of DNA, which in part determines the choice of the mechanism of repair.

механизма репарации. Это так называемая пассивная конкуренция. Существует представление о роли доступности матрицы. Для осуществления гомологичной рекомбинации необходимо наличие гомологичного участка ДНК, который находится на сестринской хроматиде в S- или G₂-фазах клеточного цикла.

Ранее показано, что клетки человека (Т-лимфоциты периферической крови) проявляют наибольшую радиорезистентность в позднем S-периоде, в том числе при действии плотноионизирующих излучений (быстрых нейтронов) [35]. Нокаут или снижение активности генов HR снимает феномен радиоустойчивости в указанной точке клеточного цикла [36]. На основании этого заключают, что ингибирование системы NHEJ имеет для клеток более тяжелые последствия, чем угнетение системы HR.

Системы репарации ДНК способны минимизировать клеточную гибель, частоту мутаций, ошибки репликации и нестабильность генома. Поэтому знание механизмов репарации повреждений ДНК в клетках здоровых тканей онкологических больных, подвергшихся облучению, позволяет рассматривать молекулярные системы, обеспечивающие этот процесс, как потенциальные мишени для их защиты и предупреждения развития вторичных опухолей.

Одной из активно разрабатываемых в настоящее время проблем радиобиологии является радиационно-индуцированная нестабильность генома (РИНГ), сопряженная с этиологией лучевого канцерогенеза. Основным фенотипическим проявлением РИНГ и злокачественной трансформации клеток является хромосомная нестабильность. По данным работы [37], регистрируемые повышенные уровни хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови облученных лиц могут быть обусловлены следующими процессами:

- прямым попаданием кванта или частицы ионизирующего излучения в геном (ядро) лимфоцита, циркулирующего в кровяном русле в стадии G₀;
- поступлением определенной доли aberrантных клеток из облученных стволовых предшественников в периферическую кровь;
- индукцией хромосомной нестабильности в потомках многократно поделившихся облученных клеток.

Высокая радиочувствительность иммунной системы [38] и длительно сохраняющиеся радиационно-индуцированные хромосомные aberrации в иммунокомпетентных (Т-лимфоцитах) клетках [39] являются одной из причин нарушения функции иммунного надзора и развития опухолей [40]. В настоящее время получено достаточно много данных, в том числе в работе [41], свидетельствующих о взаимосвязи мутагенеза в соматических

This is the so-called passive competition. There is an understanding of the role of matrix availability. To carry out homologous recombination, a homologous region of DNA that is on the sister chromatid in the S or G₂ phases of the cell cycle is required.

It has been proved that human cells (peripheral T-lymphocytes) show the greatest radio resistance in the late S-period, including during the action of dense ionizing radiation (fast neutrons) [35]. Knockout or a decrease in the activity of HR genes removes the phenomenon of radio-resistance at a given point in the cell cycle [36]. Based on this, it is concluded that the inhibition of the NHEJ system has more severe consequences for cells than the inhibition of the HR system.

DNA repair systems can minimize cell death, mutation frequency, replication errors and genome instability. Therefore, knowledge of the mechanisms of DNA damage repair in healthy tissue cells of oncology patients exposed to radiation allows us to consider the molecular systems that provide this process as potential targets for their protection and prevention of secondary tumours.

One of the most actively developed problems of radiobiology is the radiation-induced instability of the genome (RIIG), coupled with the etiology of radiation carcinogenesis. The main phenotypic manifestation of RIIG and malignant transformation of cells is chromosomal instability. According to the data of [37], the recorded elevated levels of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of irradiated individuals can be caused by the following processes:

- a direct hit of a quantum or a particle of ionizing radiation into the genome (nucleus) of a lymphocyte circulating in the bloodstream in the G₀ stage;
- receipt of a certain proportion of aberrant cells from irradiated stem progenitors into peripheral blood;
- by induction of chromosomal instability in descendants of repeatedly irradiated cells.

The high radiosensitivity of the immune system [38] and the long-term radiation-induced chromosomal aberrations in immunocompetent (T-lymphocytes) cells [39] are one of the causes of impaired immune surveillance and tumour development [40]. At the present time, a lot of data have been obtained, including [41], which testify to the interrelation between mutagenesis in human

тических клетках человека с канцерогенезом, что позволяет «правомерно использовать цитогенетические показатели Т-лимфоцитов в качестве прогностических маркеров развития онкопатологии». РИНГ непосредственно связана с облучением здоровых органов и тканей в процессе лучевой терапии по поводу первичного рака и примерно в 10 % случаев может быть причиной развития радиационного канцерогенеза — вторичных опухолей [4, 42, 43]. В течение первых 10 лет после лучевого (химиолучевого) лечения развиваются, в основном, лейкозы; в более отдаленные сроки — солидные опухоли, частота которых повышается по мере увеличения продолжительности жизни больных. Особенно высокий риск развития вторичного рака грудной железы отмечается у девочек, прошедших курс лучевой терапии по поводу первичного рака [44].

Подавляющее большинство вторичных опухолей развивается в тканях и органах, которые зачастую не экранируются (например, головной мозг), а также возникают в тканях, расположенных в объеме, облученном в высокой дозе; в некоторых случаях они могут локализоваться в области с более низкой дозовой нагрузкой (менее 2,0 Гр) [45]. Возникновение вторичных опухолей после облучения рака предстательной железы методом IMRT объясняют использованием большого количества полей облучения и линейных ускорителей с более высокой мощностью, что увеличивает коллиматорное и фантомное рассеивание [4, 42].

Обозначено по меньшей мере три различных механизма развития в отдаленные сроки после терапевтического облучения радиационного канцерогенеза, которые зависят от пространственно-временного распределения дозы и возраста больных [4]. Наиболее детально проблема развития вторичного рака радиационного генеза рассмотрена в работе [46]. Авторы рекомендуют при проведении лучевой терапии минимизировать риск развития радиационного канцерогенеза «за счет снижения дозовой нагрузки на здоровые ткани, окружающие облучаемую опухоль-мишень, до 0,05 Гр». Следует учитывать, что некоторые модифицирующие факторы, в том числе курение, могут существенно ухудшить эффективность лучевой терапии и способствовать развитию вторичного рака [47]. Модифицирующим фактором, влияющим на развитие поздних лучевых реакций, является плотность ИИ. Репарация потенциально летальных повреждений уменьшается с увеличением линейной потери энергии излучения. Как следствие, относительная биологическая эффективность (ОБЭ) быстрых нейтронов увеличивается с уменьшением дозы на фракцию и становится постоянной величиной при дозах менее

somatic cells and carcinogenesis, which makes it possible to «rightfully use cytogenetic indices of T-lymphocytes as prognostic markers for the development of oncopathology.» RIIG is directly related to the irradiation of healthy organs and tissues during radiotherapy for primary cancer and approximately 10 % of cases may be the cause of the development of radiation carcinogenesis — secondary tumours [4, 42, 43]. During the first 10 years after radiation (chemoradiation) treatment, mainly leukemia develops; in more distant terms — solid tumours, the frequency of which increases with increasing life expectancy of patients. A particularly high risk of developing secondary breast cancer is observed in girls who underwent radiation therapy for primary cancer [44].

The vast majority of secondary tumours develop in tissues and organs, which are often not screened (for example, the brain), and also occur in tissues located in a volume irradiated in a high dose; In some cases they can be localized in a region with a lower dose load (less than 2.0 Gy) [45]. The emergence of secondary tumours after irradiation of prostate cancer by the IMRT method is explained by the use of a large number of irradiation fields and linear accelerators with a higher power, which increases collimating and phantom scattering [4, 42].

At least three different mechanisms of development are identified at a later time after the therapeutic irradiation of radiation carcinogenesis, which depend on the spatial-temporal distribution of the dose and the age of the patients [4]. The most detailed problem of the development of secondary cancer of radiation origin was considered in [46]. The authors recommend to minimize the risk of developing radiation carcinogenesis during radiation therapy «by reducing the dose load on healthy tissues surrounding the irradiated target tumour to 0.05 Gy». It should be borne in mind that some modifying factors, including smoking, can significantly worsen the effectiveness of radiotherapy and promote the development of secondary cancer [47]. The modifying factor that influences the development of late radiation reactions is the density of the IR. The repair of potentially lethal lesions decreases with increasing linear loss of radiation energy. As a result, the relative biological efficiency (RBE) of fast neutrons increases with decreasing dose per fraction and becomes constant at doses less than 0.5 Gy and low dose

0,5 Гр и низких мощностях доз, когда эффективны од-ноударные события [11]. Более высокие значения ОБЭ быстрых нейтронов характерны для индукции поздних реакций (со стороны, например, головного и спинного мозга) по сравнению с ранними реакциями (гемопоез). В органах и тканях, в которых преобладают медленно восстанавливающиеся клетки (напри-мер, легкие, печень), риск развития отдаленных луче-вых последствий повышается [48].

По мнению некоторых специалистов в области ра-диационной онкологии [4], «пока не существует на-дежных и быстрых тестов, позволяющих оценить риск развития тяжелых последствий облучения здоровых тканей». Однако в последнее время внимание радиа-ционных онкологов и клинических радиобиологов концентрируется на проблеме оценки индивидуаль-ной радиочувствительности (ИРЧ) организма онколо-гических больных, возрастает понимание роли ИРЧ в персонификации лучевой терапии [49–52 и др.]. Мы полагаем, что решение указанной проблемы будет способствовать снижению частоты побочных реакций со стороны здоровых тканей при терапевтическом об-лучении опухолей различной локализации, в том чис-ле вторичных опухолей радиационного генеза.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiother-apy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evi-dence-based clinical guidelanes. *Cancer*. 2005. Vol. 104. P. 1129-1137.
2. Иванкова В. С., Дёмина Э. А. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии. Киев: Здоров'я, 2012. 190 с.
3. Jaffray D.A., Gospodarowicz M. K. Radiation therapy for cancer. In: *Cancer: Disease control priorities*. Ed. by H. Gelband, P. Jha, R. Sankaranarayanan, et al. Third Ed. (Vol. 3). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2015. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913318.
4. Джойнер М.С., Когель О.Д. Основы клинической радиобиологии: пер. сангл.М.: БИНОМ. Лабораториязнаний, 2013. 600 с.
5. Won Hoon Choi, Jaeho Cho. Evolving clinical cancer radiotherapy: Concerns regarding normal tissue protection and quality assurance. *J. Korean Med. Sci*. 2016. Vol. 31. S. 75-78.
6. Dorr W., Herrmann T., Riesenbeck D. Prevention und therapie von nebenwirkungen in der Strahlentherapie. Bremen: UNI-MED Science, 2005. 587 s.
7. Krause M., Zips D., Thames H.D., Kummermehr J., Baumann M. Preclinical evaluation of molecular-targeted anticancer agents for radiother-apy. *Radiother. Oncol*. 2006. Vol. 80(2). P. 112-122.
8. Baumann M. Keynote comment: Radiotherapy in the age of molecular oncology. *Lancet Oncol*. 2006. Vol. 7(10).P. 786-787.
9. Denham J.W., Hauer-JensenM. The radiotherapeutic injury - a complex «wound». *Radiother. Oncol*. 2002. Vol. 63. P. 129-145.

rates when single-impact events are effective [11]. Higher values of RBE of fast neutrons are charac-teristic for the induction of late reactions (from the side, for example, of brain and spinal cord) in comparison with early reactions (hemopoiesis). In organs and tissues, in which slow-recovering cells predominate (for example, lungs, liver), the risk of developing long-term radiation effects increases [48].

According to some specialists in the field of radi-ation oncology [4], «there is no reliable and fast test yet, which allows to assess the risk of develop-ment of severe consequences of the irradiation of healthy tissues». However, recently the attention of radiation oncologists and clinical radiobiologists has been concentrated on the problem of assessing the individual radiosensitivity (IRS) of the body of cancer patients, the understanding of the role of IRS in the personification of radiotherapy [49-52, etc.]. We believe that solving this problem will help to reduce the frequency of adverse reactions from healthy tissues during therapeutic irradiation of tumours of various locations, including secondary tumours of radiation origin.

REFERENCES

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104:1129-37.
2. Ivankova VS, Domina EA. [Problems of tumor resistance in radi-ation oncology]. Kyiv: Zdorov'ya; 2012. 190 p. Russian.
- 3 Jaffray DA, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for cancer. In: Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R., et al., editors. *Cancer: Disease control priorities*. Third Ed. (Vol. 3). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2015. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913318.
4. Joiner MS, Kogel OD. [Basic Clinical Radiobiology]. Moscow: Binom. Lbz; 2013. 600 p. Russian.
5. Won Hoon Choi, Jaeho Cho. Evolving clinical cancer radiother-apy: Concerns regarding normal tissue protection and quality assurance. *J. Korean Med. Sci*. 2016;31:75-8.
6. Dorr W, Herrmann T, Riesenbeck D. Prevention und therapie von nebenwirkungen in der Strahlentherapie. Bremen: UNI-MED Science; 2005. 587 S.
7. Krause M, ZipsD, Thames HD, Kummermehr J, Baumann M. Preclinical evaluation of molecular-targeted anticancer agents for radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2006;80(2):112-22.
8. Baumann M. Keynote comment: Radiotherapy in the age of molecular oncology. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):786-7.

10. Denham J.W., Hauer-Jensen M., Peters L.S. Is it time for a new formal-ism to categorize normal tissue radiation injury? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001. Vol. 50. P.1105-1106.
11. Аклеев А.В. Радиобиологические закономерности реакций нор-мальных тканей при лучевой терапии опухолей. Радиаци. биология. Ра-диоэкология. 2014. Т. 54, № 3. С. 241-255.
12. Chang-Claude J., Popanda O., Tan X.L., Kropp S., Helmbold I., von Fournier D. Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE1, and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res*. 2005. Vol. 11(13). P. 4802-4809.
13. Andreassen C.N., Alsner J., Overgaard M., Sorensen F.B., Overgaard J. Riskofradiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphismsin TGFB1, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEXandATM - a study based on DNA from formalin fixed paraffin embedded tissue sam-ples. *Int. J. Radiat. Biol*. 2006. Vol. 82(8). P. 577-586.
14. Svensson J.P., Stalpers L.J., Esveltd-van Lange R.E., Franken N.A., Haveman J., Klein B., Turesson I., Vrieling H., Giphart-Gassler M. Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. *PLoS Med*. 2006. Vol.3(10). e422.
15. Dorr W., Hendry J. H. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother. Oncol*. 2001. Vol. 61(3). P. 223-231.
16. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol*. 2008. Vol. 214. P. 199-210.
17. Warters R.L., Hofer K.G. Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells. Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay. *Radiat. Res*. 1977. Vol. 69. P. 348-358.
18. Tsai A.G., Lieber M.R. Mechanisms of chromosomal rearrangement in human genome. *BMC Genomics*. 2010. Vol. 11, Suppl. 1. S. 1.
19. Belayaev I.Y. Radiation-induced DNA repair foci: spatio-temporal aspects of formation, application for assessment of radiosensitivity and bio-logical dosimetry. *Mutat. Res*. 2010. Vol. 04, no. 1-3. P. 132-141.
20. Dykomey E., Dahm-Daphi J., Brammer I. Correlation between cellular radiosensitivity and non-repair double-strand breaks in nine mammalian cell lines. *Int. J. Radiat. Biol*. 1998. Vol. 73, no. 3. P. 269-278.
21. Budzowska M., Kanaar R. Mechanisms of dealing with DNA damage-induced replication problems. *Cell Biochem. Biophys*. 2009. Vol. 53, no. 1. P. 17-31.
22. Vignard J., Mirey G., Salles B. Ionizing radiation induced DNA double-strand breaks: A direct and indirect lighting up. *Radiother. Oncol*. 2013. Vol. 108. P. 362-369.
23. Maynard S., Schurman S. Y., Harboe C. Base excision repair of oxida-tive DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis*. 2009. Vol. 30, no. 1. P. 2-10.
24. Газиєв А.И. О перспективах использования ингибиторов репарации ДНК в радиотерапии опухолей. Радиаци. биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54, № 3. С. 229-240.
25. Tomkinson A.E., Chen L., Dong Z. Completion of base excision repair by mammalian DNA Ligases. *Prog. Nuclear Acid Res. Mol. Biol*.2001. Vol. 68, no. 1. P. 151-164.
26. Chen X., Zhong S., Zhu X., Dziegielewska B., Ellenberger T., Wilson G.M., MacKerell A.D. Jr., Tomkinson A.E. Rational design of human DNA

9. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury - a complex «wound». *Radiother Oncol*. 2002;63:129-45.
10. Denham JW, Hauer-Jensen M, PetersLS. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1105-6.
11. Akleyev AV. [Radiobiological patterns of normal tissue reac-tions in radiation therapy of tumors]. *Radiats Biol Radioekol*. 2014;54(3):241-55. Russian.
12. Chang-Claude J, Popanda O, Tan XL, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, et al. Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE1, and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11(13):4802-9.
13. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, et al. Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide poly-morphisms in TGFB1, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM - as tudy based on DNA from formalin fixed paraffin embedded tissue samples. *Int J Radiat Biol*. 2006;82(8):577-86.
14. Svensson JP, Stalpers LJ, Esveltd-van Lange RE, Franken NA, Haveman J, Klein B, Turesson I, Vrieling H, Giphart-Gassler M. Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. *PLoS Med*. 2006;3(10):e422.
15. Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tis-sues. *Radiother Oncol*. 2001;61(3):223-31.
16. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214:199-210.
17. Warters RL, Hofer KG. Radionuclide toxicity in cultured mam-malian cells. Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay. *Radiat Res*. 1977;69:348-58.
18. Tsai AG, Lieber MR. Mechanisms of chromosomal rearrange-ment in human genome. *BMC Genomics*. 2010;11(Suppl.1):1.
19. Belayaev IY. Radiation-induced DNA repair foci: spatio-tem-poral aspects of formation, application for assessment of radiosensitivity and biological dosimetry. *Mutat Res*. 2010;04(1-3):132-41.
20. Dykomey E, Dahm-Daphi J, Brammer I. Correlation between cellular radiosensitivity and non-repair double-strand breaks in nine mammalian cell lines. *Int J Radiat Biol*. 1998;73(3):269-78.
21. Budzowska M, Kanaar R. Mechanisms of dealing with DNA damage-induced replication problems. *Cell Biochem Biophys*. 2009;53(1):17-31.
22. Vignard J, Mirey G, Salles B. Ionizing radiation induced DNA double-strand breaks: A direct and indirect lighting up. *Radiother Oncol*. 2013;108:362-9.
23. Maynard S, Schurman SY, Harboe C. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis*. 2009;30(1):2-10.
24. Gaziyeve AI. [On the prospects of using DNA repair inhibitors in radiotherapy of tumors]. *RadiatsBiolRadioekol*. 2014;4(3):229-40. Russian.

ligase inhibitors that target cellular DNA replication and repair. *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 3169-3177.

27. Singh D.K., Krishna S., Chandra S., Shameem M., Deshmukh A.L., Banerjee D. Human DNA ligases: a comprehensive new look for cancer therapy. *Med. Res. Rev.* 2014. Vol. 34(3). P. 567-595. doi: 10.1002/med.21298.

28. Cramer P., Verhoeven E.E., Filon A. R. Damage in Cockaine Syndrome. *Cells Radiat. Res.* 2011. Vol. 175, no. 4. P. 432-443.

29. Costa R.M., Chigancas V., Galhardo R.S. The eukaryotic nucleotide excision repair pathway. *Biochimie.* 2003. Vol. 85, no. 11. P. 1083-1099.

30. Martin L.M., Marples B., Coffey M. DNA mismatch repair and the damage response to ionizing radiation: making sense of apparently conflicting data. *Cancer Treat. Rev.* 2010. Vol. 36, no. 7. P. 518-527.

31. Lieber M.R. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Ann. Rev. Biochem.* 2010. Vol. 79, no.1. P. 181-211.

32. Rothkamm K., Kruger I., Thompson L. H., Lobrich M. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol.23, no. 16. P. 5706-5715.

33. West S.C. Molecular views of recombination proteins and their control. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 4. P. 435-445.

34. Brugmans L., Kanaar R., Essers J. Analysis of DNA double-strand break repair pathways in mice. *Mutat. Res.* 2007. Vol. 614. P. 95-108.

35. Дёмина Э.А. Кривые доза-эффект при действии нейтронов со средней энергией 6 МэВ на культуру лимфоцитов человека в различных стадиях митотического цикла. *Радиобиология.* 1987. Т. 27, № 3. С. 357-361.

36. Tamulevicius P., Wang M., Jliakis G. Homology-directed repair is required for the development of radioresistance during S-phase: interplay between double-strand break repair and checkpoint response. *Radiat. Res.* 2007. Vol. 167. P. 1-11.

37. Сусков И.И. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. *Радиац. биология. Радиэкология.* 2006. Т. 46, № 2. С. 165-177.

38. Гриневич Ю.А., Демина Э.А. Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений. Київ: Здоров'я, 2006. 200 с.

39. Ohtaki K., Shimba H., Awa A. A., Sofuni T. Comparison of type and frequency of chromosome aberrations by conventional and G-staining methods in Hiroshima atomic bomb survivors. *J. Radiat. Res. (Tokyo).* 1982. Vol.23, no.4. P. 441-449.

40. Аклев А.В., Овчарова Е.А. Иммунный статус людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2007. № 3. С. 5-9.

41. Снигирева Г.П., Новицкая Н.Н., Попова Г.М. Значение цитогенетического обследования для прогноза отдаленных последствий облучения. *Радиац. биология. Радиэкология.* 2011. Т. 51, № 1. С. 162-167.

42. Brenner D.J., Curtis R. E., Hall E. J., Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000. Vol. 88. P. 398-406.

25. Tomkinson AE, Chen L, Dong Z. Completion of base excision repair by mammalian DNA Ligases. *Prog Nuclear Acid Res Mol Biol.*2001;68(1):151-64.

26. Chen X, Zhong S, Zhu X, Dziegielewska B, Ellenberger T, Wilson GM, MacKerell AD Jr, Tomkinson AE. Rational design of human DNA ligase inhibitors that target cellular DNA replication and repair. *Cancer Res.* 2008;68:3169-77.

27. Singh DK, Krishna S, Chandra S, Shameem M, Deshmukh AL, Banerjee D. Human DNA ligases: a comprehensive new look for cancer therapy. *Med Res Rev.*2014;34(3):567-95. doi: 10.1002/med.21298.

28. Cramer P, Verhoeven EE, Filon AR. Damage in Cockaine Syndrome. *Cells Radiat Res.* 2011;175(4):432-43.

29. Costa RM, Chigancas V, Galhardo RS. The eukaryotic nucleotide excision repair pathway. *Biochimie.* 2003;85(11):1083-99.

30. Martin LM, Marples B, Coffey M. DNA mismatch repair and the damage response to ionizing radiation: making sense of apparently conflicting data. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(7):518-27.

31. Lieber MR. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Ann Rev Biochem.* 2010; 79(1):181-211.

32. Rothkamm K, Kruger I, Thompson LH, Lobrich M. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol Cell Biol.* 2003;23(16):5706-15.

33. West SC. Molecular views of recombination proteins and their control. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:435-45.

34. Brugmans L, Kanaar R, Essers J. Analysis of DNA double-strand break repair pathways in mice. *MutatRes.* 2007;614:95-108.

35. Domina EA. [Dose-effect curves under the action of neutrons with an average energy of 6 MeV per culture of human lymphocytes in different stages of the mitotic cycle]. *Radiobiology.* 1987;27(3):357-61. Russian.

36. Tamulevicius P, Wang M, Jliakis G. Homology-directed repair is required for the development of radioresistance during S-phase: interplay between double-strand break repair and checkpoint response. *Radiat Res.* 2007;167:1-11.

37. Suskov II. [The problem of induced genomic instability as the basis of increased morbidity in children exposed to low-intensity radiation in low doses]. *Radiats Biol Radioekol.* 2006;46(2):165-77. Russian.

38. Grinevich YuA, Domina EA. [Immune and cytogenetic effects of dense and rare ionizing radiation]. *Kyiv: Zdorov'ya;* 2006. 200p. Russian.

39. Ohtaki K, Shimba H, Awa AA, Sofuni T. Comparison of type and frequency of chromosome aberrations by conventional and G-staining methods in Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo).* 1982;23(4):441-9.

40. Akleyev AV, Ovcharova EA. [The immune status of people exposed to chronic radiation exposure in the long-term period]. *Med Radiol Radiat Bezopasn.* 2007;3:5-9. Russian.

43. Darby S.C., McGale P., Tayler C. W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. P. 557-565.

44. Neglia J.P., Robinson L.L., Stovall M. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98, no. 21. P. 1528-1537.

45. Foray N., Bourguignon M., Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat. Res.*2016. Vol. 770(Pt B). P. 369-386. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.09.001.

46. Suit H., Goldberg S., Niemierko A. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of date on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat. Res.* 2007. Vol. 167. P. 12-42

47. Hoff C.M. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncologica.* 2012. Vol. 51. P. 419-432.

48. Публикация 118 МКРЗ. Ранние и отдаленные эффекты облучения в нормальных тканях и органах - пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Челябинск: Книга, 2012. 384 с.

49. Dyomina E.A., Ryabchenko N.M. Increased individual chromosomal radiosensitivity of human lymphocytes as a parameter of cancer risk. *Exp. Oncol.* 2007. Vol. 29. P. 217-220.

50. Borgmann K., Raable A., Reuther S. The potential role of G2- but not of G0-radiosensitivity for predisposition of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2010. Vol. 96. P. 19-24.

51. Рябченко Н.Н., Дёмина Э.А. Радиационно-индуцированная нестабильность генома человека. Пробл. радиац. медицины та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 48-58.

52. Дёмина Э.А. Радиогенный рак: эпидемиология и первичная профилактика. Київ: Наук. думка, 2016. 196 с.

41. Snigiryova GP, Novitskaya NN, Popova GM. [The value of cytogenetic examination for the prediction of long-term effects of radiation]. *RadiatsBiolRadioekol.*2011;51(1):162-7. Russian.

42. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000;88:398-406.

43. Darby SC, McGale P, Tayler CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005;6:557-65.

44. Neglia JP, Robinson LL, Stovall M. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Nat Cancer Inst.* 2006;98(21):1528-37.

45. Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res.*2016;770(Pt B):369-86. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.09.001.

46. Suit H, Goldberg S, Niemierko A. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of date on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res.* 2007;167:12-42

47. Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncologica.* 2012;51:419-32.

48. [Publication 118 of the ICRP. Early and long-term effects of irradiation in normal tissues and organs are threshold doses for tissue reactions in the context of radiation protection]. Chelyabinsk: Kniga; 2012. 384 p. Russian.

49. Dyomina EA, Ryabchenko NM. Increased individual chromosomal radiosensitivity of human lymphocytes as a parameter of cancer risk. *Exp Oncol.* 2007;29:217-20.

50. Borgmann K, Raable A, Reuther S. The potential role of G2- but not of G0-radiosensitivity for predisposition of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2010;96:19-24.

51. Ryabchenko NN, Domina EA. Radiation-induced instability of human genome. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2014;19:48-58.

52. Domina EA. [Radiogenic cancer: epidemiology and primary prevention]. Kyiv: Naukova Dumka; 2016. 196 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 06.04.2017

Received: 06.04.2017

УДК 612.82: 616-001.26: 616.831: 616.892

К. Логановський✉, К. Куц

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

ВИКЛИКАНА БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ

Стаття присвячена огляду сучасних психофізіологічних доказів на підтримку гіпотези щодо дисфункції корти-кально-лімбічної системи за рахунок порушення гіпокампального нейрогенезу як церебрального базису міжпівкульної асиметрії головного мозку і нейрокогнітивного дефіциту після опромінення. Підкреслюється важливість використання досліджень викликаних потенціалів і полів як неінвазивної методики, що має високу чутливість та інформативність.

Особлива увага приділяється дисфункції церебральних сенсорних систем як характерному ефекту іонізуючо-го випромінювання. Зміни функціонування центральних відділів сенсорних аналізаторів різної модальності та порушення інтегративних інформаційних процесів головного мозку під впливом малих доз іонізуючої радіації можуть виявитися критичними при визначенні радіаційних ризиків космічних польотів. Обговорюються можливі перспективи довготривалих польотів людини у космос, зокрема на Марс, з урахуванням виявлених ефектів. Потенційні ризики для ЦНС під час космічної подорожі включають порушення когнітивних функцій, зокрема зниження об'єму короткотривалої пам'яті, погіршення моторних функцій, зміни поведінки, що можуть вплинути на працездатність і здоров'я людини. Віддаленими ризиками для ЦНС вважаються такі можливі психоневрологічні розлади, як прискорене старіння мозку, хвороба Альцгеймера та інші типи деменцій. Обговорюється новий дозозалежний радіоцеребральний ефект при застосуванні методики слухових когнітивних викликаних потенціалів Р300 з можливим дозовим порогом 0,05 Гр у вигляді порушення процесів обробки інформації у зоні Верніке. Для виявлення нейрофізіологічних біологічних маркерів іонізуючого випромінювання необхідні подальші міжнародні дослідження з адекватним дозиметричним супроводом.

Ключові слова: нейрокогнітивний дефіцит, ЦНС, іонізуюче випромінювання, прискорене старіння, когнітивні викликані потенціали, Марс.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 38–68.

✉ Логановський Костянтин Миколайович, e-mail: loganovsky@windowslive.com

K. Loganovsky✉, K. Kuts

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Evoked bioelectrical brain activity following exposure to ionizing radiation

The article provides an overview of modern physiological evidence to support the hypothesis on cortico-limbic system dysfunction due to the hippocampal neurogenesis impairment as a basis of the brain interhemispheric asymmetry and neurocognitive deficit after radiation exposure. The importance of the research of both evoked potentials and fields as a highly sensitive and informative method is emphasized.

Particular attention is paid to cerebral sensor systems dysfunction as a typical effect of ionizing radiation. Changes in functioning of the central parts of sensory analyzers of different modalities as well as the violation of brain integrative information processes under the influence of small doses of ionizing radiation can be critical when determining the radiation risks of space flight. The possible long-term prospects for manned flights into space, including to Mars, given the effects identified are discussed. Potential risks to the central nervous system during space travel comprise cognitive functions impairment, including the volume of short-term memory shortening, impaired motor functions, behavioral changes that could affect human performance and health. The remote risks for CNS are considered to be the following possible neuropsychiatric disorders: accelerated brain aging, Alzheimer's disease and other types of dementia. The new radiocerebral dose-dependent effect, when applied cognitive auditory evoked potentials P300 technique with a possible threshold dose of 0.05 Gy, manifesting in a form of disruption of information processing in the Wernicke's area is under discussion. In order to identify neurophysiological biological markers of ionizing radiation further international researches with adequate dosimetry support are necessary.

Key words: neurocognitive deficit, central nervous system, ionizing radiation, accelerated aging, cognitive evoked potentials, Mars.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:38-68.

ВСТУП

Дефініції

Провідним методологічним підґрунтям сучасної психофізіології є дослідження викликані біоелектричної активності головного мозку. Для адекватного вирішення клінічних і дослідницьких завдань активно використовується реєстрація пов'язаних з подією потенціалів.

Потенціал, що пов'язаний з подією [англ. — Event-Related Potential, ERP] — це виміряна реакція головного мозку, яка є прямим результатом специфічної сенсорної, когнітивної або моторної події. ERP — будь-яка стереотипна церебральна електрофізіологічна реакція на стимул. Даний спосіб вивчення головного мозку забезпечує неінвазивну оцінку його функціонування. ERP вимірюється за допомогою електроенцефалографії (ЕЕГ) [1, 2].

ERPs використовуються протягом багатьох десятиліть для вивчення сприйняття, пізнання, емоцій, неврологічних і психічних розладів, а також розвитку головного мозку протягом життя. Хвилі ERPs мають певну типову конфігурацію і складаються з декількох піків (компонентів), що відображають специфічні нейрокогнітивні процеси [1, 2]. Потенціали, що по-

INTRODUCTION

Definitions

The leading methodological foundation of modern psychophysiology is the study of evoked brain activity. In order to solve the clinical and research tasks in an appropriate way the event related potentials registration is widely used.

The potential associated with the event [Event-Related Potential, ERP] is the measured response of the brain, which is the direct result of specific sensory, motor or cognitive events. ERP is any stereotyped cerebral electrophysiological reaction to a stimulus. This method of the brain research provides a non-invasive assessment of its functioning. ERP is measured by using electroencephalography (EEG) [1, 2].

ERPs have been used for decades to study perception, cognition, emotion, both neurological and psychiatric disorders as well as brain development throughout the lifespan. ERPs waves have a typical structure and consist of several peaks (so called components) reflecting the specific neurocognitive processes [1, 2]. The potentials related

в’язані з подією (тобто, реакцією на певний стимул), є викликаними потенціалами (ВП) [англ. — Evoked Potentials, EP]. Еквівалентне застосування до ERP магнітоенцефалографії (МЕГ) є поле, що пов’язане з подією [англ. — Event-Related Field, ERF]. Поширена на практиці класифікація EP наведена в таблиці 1.

Таблиця 1
Класифікація викликаних потенціалів (EP).

Table 1
Evoked potentials (EP) classification.

Сенсорні ВП / Sensory EP	
<i>Зоровий аналізатор / Visual analyzer</i>	Зорові / Visual EP [VEP]
<i>Слуховий аналізатор / Auditory analyzer</i>	Слухові / Auditory EP [AEP] Стовбурові аудиторні / Brainstem Auditory EP [BAEP]
<i>Соматосенсорний аналізатор / Somatosensory analyzer</i>	Соматосенсорні / Somato-sensory EP [SSEP] Лазерні соматосенсорні / Laser SSEP [LSSEP]
Когнітивні ВП/ Cognitive EP	
<i>ВП, що пов’язані з подією / Event-related potentials (ERP)</i>	Когнітивні / Cognitive EP [CEP] Моторні / Motor EP [MEP] Вестибулярні / Vestibular EP [VestEP] Шкірні симпатичні EP / Skin Sympathetic Response [SSR]

У сучасній літературі ERP розглядають як синонім EP на сенсорні, когнітивні і моторні стимули, тобто об’єднують EP під терміном «ERP» [1, 2]. Водночас, ERP і вважають окремим видом EP на ендогенні (когнітивні) події, пов’язані з очікуванням, розпізнаванням, прийняттям рішення та ініціацією рухової відповіді. Тобто, відокремлюють сенсорні EP та когнітивні EP або ERP [3–6].

Хвиля P300 (P3) є компонентом ERP, викликаним в процесі прийняття рішення. P300 вважається ендогенним потенціалом, оскільки його виникнення пов’язане не з фізичними характеристиками стимулу, а з реакцією людини на нього. P300 має типову топографію розподілу по поверхні голови з переважанням у тім’яно-центральному відділах.

P300 відображує процеси, пов’язані з оцінкою стимулу або категоризації та оновленням робочої пам’яті. Зазвичай, цей компонент викликається за допомогою парадигми випадково виникаючої події [англ. — oddball paradigm], в якій малоімовірні цільові елементи змішуються з високоімовірними нецільовими (або «стандартними») елементами. P300 при ЕЕГ-запису реєструється як позитивне відхилення напруги з латентним періодом (ЛП) (затримка між стимулом і реакцією) 250–500 мс [7, 8].

to the event (i.e. the reaction to a stimulus) is evoked potentials (EP) [Evoked Potentials, EP]. Equivalent application of the magnetoencephalography (MEG) to the ERP is a field that is related to an event [Event-Related Field, ERF]. A widespread EP classification is given in Table 1.

In modern literature ERP is considered as a synonym for EP to sensory, cognitive and motor stimuli, therefore, combining EP into the term «ERP» [1, 2]. At the same time, ERP is assumed to be a separate type of EP to endogenous (cognitive) events relating to expectations, recognition, decision making and motor response initiating. That is, the sensory EP and cognitive EP or ERP are distinguished [3–6].

P300 (P3) wave is a component of ERP caused by the process of decision making. P300 is considered to be an endogenous potential because its occurrence is associated not with the physical characteristics of the stimulus, but with the human response to it. P300 has a typical topographic distribution on the surface of the head with a predominance in the parietal-central parts.

P300 reflects the processes related to either the assessment or the categorization of an incentive and the working memory updating. Typically, this component is caused using the accidentally occurring event paradigm [oddball paradigm], in which unlikely target elements are mixed with high probability non-target (or «standard») elements. P300 is recorded during EEG registration as a positive voltage deflection with the latent period (LP) (delay between stimulus and response) of 250–500 ms [7, 8].

Історія питання

У 1935–1936 роках Pauline та Hallowell Davis (США) зареєстрували перші відомі ERPs (на акустичні стимули) і їх результати були опубліковані кілька років по тому, в 1939 році [9]. У 1964 році дослідженнями Grey Walter і співавторів почалася сучасна епоха відкриттів компонентів ERP, коли вони повідомили про перший когнітивний компонент ERP, який вони назвали «умовною негативною варіацією» [англ. — Contingent Negative Variation, CNV] [10]. S. Sutton у 1965 році відкрив компонент ERP P300 (P3) [11]. Надалі дослідження ERP стають все більш популярними. У 1980-ті роки впровадження недорогих комп’ютерів відкрило нові шляхи для досліджень у когнітивних нейронауках. Інтерес до вивчення ERP постійно зростає протягом останніх років. Реєстрація ERP залишається найбільш передовою технологією психофізіологічних досліджень сенсорних, когнітивних і моторних подій. Технологія ERP зіставна з функціональною магнітно-резонансною томографією [англ. — Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI]. В даний час ERP є одним з найбільш широко використовуваних методів у когнітивних нейронауках для вивчення фізіологічних корелятів сенсорної, перцептивної і когнітивної діяльності, пов’язаної з обробкою інформації [1, 2, 12].

Викликані потенціали головного мозку та іонізуюча радіація

Встановлено надзвичайно високу чутливість церебральної електричної активності до дії іонізуючої радіації [13, 14]. Перші опубліковані дослідження викликані церебральної активності головного мозку після впливу іонізуючого випромінювання (на кролях) були зроблені японськими дослідниками Т. Minamizawa, Т. Tsuchiya та Н. Eto у 1967 році. Вони вивчили ефекти впливу рентгенівського випромінювання на гіпокампальну активність [15]. Однак, у віддалений період після опромінення головного мозку кролів у дозах 100 Р та 300 Р радіаційних ефектів за допомогою EP на фотостимули японські дослідники не знайшли [16, 17].

Надзвичайно цікавими є результати психофізіологічних досліджень з використанням VEP в Ізраїльській когорті осіб, які в дитячому віці отримали радіотерапію з приводу tinea capitis (دوزи на головний мозок до 1,4 Гр). Вже наприкінці 70-х років минулого сторіччя І. Yaar та співавтори за допомогою VEP виявили відстрочене порушення функціонування головного мозку, переважно лівої гемісфери внаслідок впливу малих доз рентгенівського випромінювання [18, 19].

Background

As early as 1935–1936 Pauline and Hallowell Davis (USA) registered the first known ERPs (to acoustic stimuli) and their results were published a few years later, in 1939 [9]. In 1964 the researches of Grey Walter and his co-authors opened up the modern era of ERP components discovery when they reported the first cognitive component of ERP which was called «contingent negative variation» (Contingent Negative Variation, CNV) [10]. In 1965 S. Sutton discovered P300 (P3) component of ERP [11]. Further investigations of ERP were growing more popular. In 1980s the promoting of inexpensive computers opened up fresh opportunities for researches in cognitive neuroscience. The amount of studies of ERP has dramatically increased recent years. ERP registration remains the most advanced technology for physiological studies of sensory, cognitive and motor events. ERP technology is comparable with functional magnetic resonance imaging [Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI]. Currently, ERP is one of the most widely used techniques in cognitive neuroscience for exploring of physiological correlates of sensory, perceptual and cognitive activities associated with the information processing [1, 2, 12].

Brain evoked potential and ionizing radiation

Cerebral electrical activity is extremely sensitive to ionizing radiation [13, 14]. The first published study of induced cerebral brain activity after ionizing radiation exposure (in rabbits) was performed in 1967 by Japanese researchers Т. Minamizawa, Т. Tsuchiya and Н. Eto who explored the X-rays effects on hippocampus activity [15]. However, in the remote period after radiation exposure of rabbits’ brains at doses of 100 R and 300 R Japanese researchers found no radiation effects using fotostimuli EP [16, 17].

The results of physiological studies using VEP on Israeli cohort of persons received radiotherapy on tinea capitis (doses on brain up to 1.4 Gy) in their childhood are extremely interesting. At the end of the 70th I. Yaar et al. revealed a remote brain dysfunction using VEP, primarily in the left hemisphere, due to the influence of low doses of X-rays [18, 19].

Науковий інтерес до радіаційних змін ЕР драматично зріс після Чорнобильської катастрофи. Виявлено, що навіть одиничні імпульси рентгенівського випромінювання (потужність дози в імпульсі — $1,7 \cdot 10^3 \text{ Гр} \cdot \text{с}^{-1}$, поглинута доза за 1 експозицію — 0,1 мГр) викликають істотні зміни біоелектричної активності головного мозку [20, 21]. Фактично, було вперше зареєстровано радіаційні ЕР головного мозку [22].

Перші дослідження спонтанної і викликаной активності головного мозку після опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) були зроблені у Всесоюзному науковому центрі радіаційної медицини АМН СРСР (зараз — Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України») та Інституті біофізики МОЗ СРСР (зараз — Державний науковий центр Російської Федерації Федеральна державна бюджетна установа «Федеральний медичний біофізичний центр імені А. І. Бурназяна»).

Одразу після гострої променевої хвороби (ГПХ) спостерігали зміни усіх компонентів АЕР і ВЕР у вигляді зниження амплітуди і подовження ЛП. Вираженість змін АЕР зростала пропорційно до ступеня тяжкості ГПХ і свідчила про порушення на протязі всього стовбура мозку. При ГПХ легкого ступеня були ознаки іритатії стовбурових структур, а при помірній і тяжкій ГПХ — зростаюче пригнічення її функціональної активності. Знижена амплітуда ВЕР не мала чіткої залежності від ступеня тяжкості ГПХ. Через 1–1,5 року після опромінення зміни ЕР збереглися, але було простежено тенденцію до їх нормалізації [23].

Однак, у віддалений період ГПХ наші дослідження виявили стійкі та виражені дозозалежні порушення викликаной церебральної активності за даними SSEP, VEP, AEP і BAEP, які характеризувалися асиметричністю, деформацією компонентів та порушенням амплітудно-часових параметрів. Так, ЛП SSEP в проекційній і асоціативних ділянках головного мозку були збільшені, а амплітуди — зменшені, причому ЛП компонента P300 збільшувався, а амплітуда — зменшувалася пропорційно до дози опромінення. Також зареєстроване збільшення амплітуди компонента N145. Були виявлені специфічні прояви порушень сомато-сенсорної аферентації після опромінення: максимальні значення амплітуди і мінімальні — ЛП були не в проекційній ділянці, а в асоціативних. У віддалений період ГПХ були зареєстровані патологічні зміни у передніх відділах лівої, домінантної, півкулі, причому ак-

The scientific interest in the EP radiation alterations significantly increased after the Chornobyl disaster. It was shown that even a single X-ray pulses (pulse dose — $1,7 \cdot 10^3 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$, absorbed dose per one exposure — 0.1 mGy) cause significant changes in brain bioelectrical activity [20, 21]. In fact, it was the first recorded radiation EP of brain [22].

The first researches of spontaneous and induced brain activity after exposure due to the Chornobyl Nuclear Power Plant (CNPP) accident were performed at the All-Union Scientific Center for Radiation Medicine of Academy of Medical Sciences (now State Institution «National Research Center for Radiation Medicine AMS of Ukraine») and the Institute of Biophysics of the Ministry of Public Health (now State scientific center of the Russian Federation Federal State budget institution «Federal medical biophysical center named after AI Burnazyana»).

Immediately following the acute radiation syndrome (ARS) the changes of all AEP and VEP components in the form of lower amplitude and LP lengthening were observed. The severity of AEP changes increased in proportion to the ARS severity degree and indicated the disturbance throughout the brain stem. There were signs of stem structures irritation at the mild severity ARS whereas growing suppression of their functional activity at the moderate and severe ARS. There was no direct relationship between the reduced VEP amplitude and the ARS severity degree. After 1–1.5 years following radiation exposure EP changes were still retained, but the tendency to their normalization was traced [23].

However, in the remote period of ARS our studies found persistent and pronounced dose-dependent disruption of induced cerebral activity according to the SSEP, VEP, AEP and BAEP data, which were characterized by asymmetry, deformation of components and violation of their amplitude-time parameters. Thus, SSEP LPs in the brain projection and associative areas were increased and the amplitudes were reduced, with the LP of P300 component increased and its amplitude reduced in proportion to the exposure dose. An increase in the N145 component amplitude was registered as well. Specific manifestations of somato-sensory afferentiation violations after exposure were detected; maximum amplitude and minimum LP values were not in the projection area, but in the associative ones. In the remote period of ARS pathological changes in the anterior parts of left, dominant hemisphere were discovered,

тивність специфічного відділу сомато-сенсорної аферентної системи (лемніскова система) була знижена, а неспецифічного (екстралемніскова система) — патологічно підвищена, що свідчить про дисфункцію кортико-лімбіко-ретикулярного комплексу з порушенням церебральних «сенсорних воріт». Встановлено збільшення амплітуди та скорочення ЛП компонентів ВЕР на обертання шахового патерну P100 і N145 та збільшення ЛП P300, що відбиває іритатію асоціативних і специфічних таламічних ядер та дисфункцію стріарних ядер. Це свідчить про порушення центральних механізмів зорової аферентної системи і корково-підкоркових процесів обробки зорової інформації, а також про патологію діенцефально-лімбічних структур. Визначено зниження амплітуд усіх компонентів ВАЕР, збільшення ЛП та подовження міжпікових інтервалів I–III, I–V та III–V. Встановлений прямий зв'язок між амплітудою пізніх компонентів ВАЕР і поглинутою дозою опромінення для VI (таламічного) ($r = 0,47$) та VII (таламо-кортикального) ($r = 0,82$) компонентів [24–38].

У віддалений період після опромінення у діапазоні малих доз нами було виявлено дозозалежне порушення інформаційних процесів головного мозку в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, включаючи персонал Чорнобильської зони відчуження, на підставі аналізу SSEP, VEP, BAEP і AEP. SSEP відрізнялися топографічними аномаліями у лівій скронево-тім'яній ділянці: збільшенням контралатеральних ЛП і зменшенням контралатеральних амплітуд таламокортикального компонента N20 і кортикального P25 залежно від дози опромінення. Тобто, ці зміни SSEP відображують радіаційно-індуковану дисфункцію кортико-лімбічних структур лівої, домінантної, півкулі. Встановлено скорочення ЛП компонентів P100 і N145 ВЕР та збільшення — P200 при збільшенні амплітуди N145. Цей патерн ВЕР в УЛНА на ЧАЕС свідчив про іритатію лімбічних структур з порушенням центральних механізмів зорової аферентної системи і корково-підкоркових процесів обробки зорової інформації. В УЛНА виявлено зниження амплітуди, збільшення асиметрії та відсутність або деформація основних компонентів ВАЕР, збільшення ЛП і подовження міжпікових інтервалів I–V та III–V, що свідчило про порушення процесів обробки сенсорної інформації на стовбуровому рівні [24–29, 39–42, 31, 33–35, 38, 43–47]. У персоналу Чорнобильської зони відчуження і УЛНА на ЧАЕС було виявлено збільшення ЛП та зменшення амплітуди SSR [48].

at that the activity in a specific part of somato-sensory afferent system (lemniscus system) was reduced and abnormally increased in a nonspecific part (extralemniscus system) indicating a dysfunction of the cortex-limbic-reticular complex along with the disturbance of cerebral «sensory gates.» The amplitude increase and the LP reduction of P100 and N145 components as well as increased LP of P300 component of VEP on rotation chess pattern were determined that are representative of associative and specific thalamic nuclei irritation together with striatum nuclei dysfunction. This fact testifies a disruption of the central mechanisms of afferent visual system and cortico-subcortical processing of visual information as well as the pathology of diencephalic-limbic structures. Amplitude decrease of all BAEP components, LP increase and the extending of the intervals between peak I–III, I–V and III–V were defined. A direct relationship between BAEP late components amplitude and absorbed dose was established in relation to VI (thalamic) ($r = 0,47$) and VII (thalamo-cortical) ($r = 0,82$) components [24–38].

In the remote period after radiation exposure in a low doses range we found a dose-dependent impairment of the brain information processes in the clean-up workers including the Chornobyl exclusion zone staff based on the SSEP, VEP, BAEP and AEP data analysis. SSEP were characterized by topographic abnormalities in the left temporo-parietal area, increase of contralateral LP as well as reduced amplitudes of the contralateral thalamo-cortical N20 and cortical P25 components depending on the exposure dose. By this means the SSEP changes reflect radiation-induced dysfunction of the cortico-limbic structures of the left dominant hemisphere. Reduction of LP P100 and N145 VEP components as well as P200 component with increasing amplitude of N145 had been established. This VEP pattern in the clean-up workers pointed to the limbic structures irritation along with the impairment of the afferent visual system central mechanisms as well as cortico-subcortical visual information processing. Amplitude reduction, asymmetry increasing, absence or deformation of the major BAEP components, LP increasing and the lengthening of interpeak intervals I–V and III–V were revealed in liquidators indicating disturbance of sensory information processing on stem level [24–29, 31, 33–35, 39–42, 38, 43–47]. In the Chornobyl exclusion zone staff and clean up workers LP increase and amplitude decrease of SSR were found [48].

Внаслідок пренатального опромінення в результаті аварії на ЧАЕС виявлені суттєві порушення VEP на обертання шахового патерну та вперше описано патологічний «вертекс-потенціал» — високоамплітудний (до 30,7 мкВ) двофазний потенціал з ЛП компонентів P100 42–152 мс, N145 — 75–245 мс, P200 — 115–302 мс, який реєстрували у центральному тім'яному відведенні (Pz). Клінічними еквівалентами патологічного «вертекс-потенціалу» були пароксизмальні (епілептиформні) стани, тому обґрунтовано вважати цей потенціал ознакою іризації лімбічної системи. Другою характерною особливістю VEP внутрішньоутробно опромінених дітей була міжпівкульна інверсія максимуму обробки зорової інформації з недомінантної (правої) півкулі, як в нормі, до доміантної (лівої) півкулі [49–51]. У пренатально опромінених осіб в результаті регламентних скидів в р. Теча відходів ядерного виробництва на виробничому підприємстві «Маяк» у м. Челябінськ-40 (зараз м. Озерск) на Південному Уралі (СРСР, Росія) і радіаційних інцидентів з 1949 по 1956 рік та радіаційної «Киштимської» аварії 29 вересня 1957 року виявлені помірні порушення когнітивних функцій, зниження вербального інтелекту, дисфункція підкоркових структур і зміни амплітудно-часових характеристик компонента P300 EP головного мозку [52].

В УЛНА на ЧАЕС також були виявлені порушення EP у вигляді зменшення амплітуди і збільшення ЛП ВАЕР, SSEP, VEP пізніх кортикальних компонентів N200, P300, N400, що пов'язали не лише з опроміненням, але й з багатофакторним ураженням головного мозку, передусім, цереброваскулярним [53].

Після опромінення у 50,4 % випадків за даними АЕР виявлена дисфункція сенсорно-інтегративних систем стовбуру головного мозку. Превалюють порушення на понтомезенцефальному і мезенцефальному рівнях, що є морфофункціональною підставою для порушень вегетативної регуляції [54]. За допомогою VEP у 65 % опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС осіб виявлені патологічні зміни з перевагою порушень на рівні нервового апарату ока (54,5 % випадків) [55]. Залишаються зміненими амплітудно-часові параметри SSEP у віддалений період після впливу малих доз іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС [56].

Слід підкреслити, що в УЛНА на ЧАЕС виявили зменшення амплітуди і збільшення ЛП основних компонентів, їх асиметрію та збільшення міжпікових інтервалів I–V і III–V ВАЕР

Due to the prenatal exposure resulting from the Chernobyl accident serious violations of the VEP to chess pattern rotation had been found and the pathological «Vertex potential» was first described as the high-amplitude (up to 30.7 mV) biphasic potential with P100 component LP of 42–152 ms, N145 of 75–245 ms, P200 of 115–302 ms which was recorded over the central parietal lead (Pz). Paroxysmal (epileptiform) states were the clinical equivalents of the pathological «Vertex-potential» therefore it is reasonably to assume this potential to be the sign of the limbic system irritation. The second characteristic property of the VEP in children exposed in utero was interhemispheric inversion of visual information processing from the subdominant (right) hemisphere, as normal, to the dominant (left) hemisphere [49–51]. In the prenatally exposed persons due to the routine emissions of nuclear waste into Techa river at the manufacturing plant «Mayak» in Chelyabinsk-40 (currently Ozersk city) in the Southern Urals (Soviet Russia) and the radiation incidents from 1949 to 1956 as well as radiation «Kyshtym» accident on September 29, 1957 moderate impairment of cognitive functions, reduced verbal intelligence, subcortical structures dysfunction and amplitude-time changes of the EP brain P300 component were found [52].

In the clean-up workers EP abnormalities in terms of the amplitude decrease and LP increase of the later cortical components N200, P300, N400 of BAEP, SSEP, VEP were also found which was associated not only with exposure, but also with multifactorial brain damage, primarily cerebrovascular, as well [53].

After exposure in 50.4 % of cases the dysfunction of the brain stem sensory-integrative systems has been detected on evidence derived from AEP. Disturbances at pontomesencephalic and mesencephalic levels are prevailed which is the morphofunctional basis for autonomic regulation disorders [54] In 65 % of persons exposed due to the Chernobyl accident abnormalities characterized by predominance disorders at the level of the nervous apparatus system of the eye (54.5 % of cases) were revealed using VEP [55]. SSEP amplitude-time parameters in the remote period after exposure to low doses of ionizing radiation due to the Chernobyl accident remain [56].

It should be emphasized that in the clean-up workers the amplitude decrease as well as the LP increase of the major components, their asymmetry and increase of interpeak intervals I–V and

[32, 57–58], причому була встановлена залежність ступеня порушень ВАЕР від дози опромінення [32]. Крім того, після опромінення ВАЕР були порушені більше, ніж після впливу шуму [59].

В УЛНА на ЧАЕС визначено збільшення ЛП компонентів P1, N2 і P2 VestEP [60–63] та порушення центральної частини слухового аналізатора за даними АЕР у зв'язку з цереброваскулярними розладами [64–68].

В результаті комплексного нейропсихологічного дослідження і реєстрації когнітивних слухових ERP з використанням тристимульної «oddball» парадигми в УЛНА на ЧАЕС виявлено порушення вищих психічних функцій (аспонтанність, стомлюваність, зниження слухово-вербальної і візуальної пам'яті, вищих рухових функцій) і зміни ERP. В УЛНА встановлено зменшення амплітуди всіх компонентів ERP (N1, N2 і P3); скорочення ЛП компонентів N1 і N2 та подовження P3. Найбільші відмінності ЛП були виявлені в лобних ділянках для N1 і P3 у лівій півкулі та для N2 — у правій. ЛП компонента N1 в УЛНА мають максимальні відмінності в лобній ділянці лівої півкулі. Виявлено зменшення амплітуди P300 у всіх ділянках головного мозку. Найбільші відхилення у ЛП компонента P300 в УЛНА зареєстровані теж в лобній ділянці лівої півкулі. Встановлено уповільнення сприйняття, обробки і аналізу інформації в поєднанні з ослабленим гальмуванням і «неекономічним» типом реактивності, яка призвела до порушення вищих психічних функцій в УЛНА, характерних для осіб більш похилого віку, що підтримує гіпотезу щодо прискореного старіння головного мозку внаслідок дії малих доз іонізуючої радіації [69–71]. Водночас, ці дослідження не мали дозиметричного супроводу.

Тобто, цілком слушною є наша гіпотеза щодо радіаційно-індукованої дисфункції кортикально-лімбічної системи за рахунок порушення гіпокампального нейрогенезу як церебрального базису міжпівкульної асиметрії головного мозку і нейрокогнітивного дефіциту після опромінення [72].

Американські і фінські дослідники після радіотерапії раку у дитячому та підлітковому віці виявили збільшення латентних періодів (ЛП) компонента P300 ERP на слухові стимули [73, 74]. Водночас, інші автори суттєвих змін ERP, зокрема компонента P300, після радіотерапії у дорослому віці не спостерігали [75–77]. Зміни викликані біоелектричної активності головного мозку людини під впливом іонізуючої радіації узагальнені — таблиці 2.

III–V of BAEP were found [32, 57–58], during which there was the relationship between the BAEP abnormalities degree and the exposure dose [32]. Furthermore, after exposure BAEP were affected more than after noise effect [59].

In the Chernobyl clean-up workers latent period (LP) increase of components P1, N2 and P2 VestEP [60–63] as well as the central auditory analyzer impairment were determined by AEP data owing to cerebrovascular disorders [64–68].

Higher mental functions impairment (asponataneity, fatigue, auditory-verbal and visual memory as well as higher motor functions deterioration) and ERP changes were shown in the Chernobyl clean-up workers as the result of the integrated neuropsychological research and auditory ERP registration using three-stimulus «oddball» paradigm. Amplitude decay of all ERP components (N1, N2 and P3); LP components N1 and N2 decrement and P3 prolongation were ascertained in the liquidators. The most LP differences were found in the frontal areas for N1 and P3 in the left hemisphere and for N2 in the right one. In the liquidators LP of N1 component has maximum deviations in frontal left hemisphere. Lowering P300 amplitude was found in all areas of the brain. In the clean up workers the maximum deviation of the P300 component LP was also registered in the frontal area of the left hemisphere. Retardation of perception, information processing and analysis combined with poor inhibition and «uneconomical» type of reactivity were established which led to a higher mental functions impairment in the clean-up workers specific to those more elderly supporting the hypothesis on accelerated brain aging as a result of low doses of ionizing radiation effect [69–71]. However, these studies did not have dosimetry support.

That is, our hypothesis concerning radiation-induced cortico-limbic system dysfunction due to the hippocampal neurogenesis impairment as a basis of interhemispheric asymmetry of the brain and neurocognitive deficit after irradiation is most likely reasonable [72].

American and Finnish researchers found lengthening of latent period (LP) of ERP P300 component to auditory stimuli after radiotherapy by reason of cancer in childhood and adolescence [73, 74]. However, other authors did not find any significant ERP changes including P300 component after radiotherapy in adulthood [75–77]. Changes of the evoked bioelectrical brain activity under the impact of ionizing radiation in human are summarized in Table 2.

Таблиця 2
Радіоцеребральні психофізіологічні ефекти.
Table 2
Radiocerebral psychophysiological effects.

Рік відкриття Discovery date	Ефект / effect	Джерело інформації Source of information
1967	Перше дослідження викликані активності головного мозку після впливу іонізуючого випромінювання на кролях, зміни гіпокампальної активності під впливом іонізуючого випромінювання The first study of brain evoked activity after exposure to ionizing radiation in rabbits, changes in the hippocampus activity under the influence of ionizing radiation	Minatizawa T. et al. (1967, 1977, 1980)
1979	Дисфункція лівої гемісфери внаслідок впливу малих доз рентгенівського випромінювання у осіб, які у дитячому віці отримували радіотерапію з приводу Yaaг I. et al. (1979, 1980) tinea capitis (دوزи на головний мозок до 1,4 Гр), виявлено при застосуванні VEP. The left hemisphere dysfunction due to the influence of small doses of X-rays in people received radiotherapy on tinea capitis in their childhood (doses on the brain up to 1.4 Gy) was found when using VEP.	Дутов В. Б. и др. (1989), Нягу А. И., Логановский К. Н. (1998) Dutov V. B. et al. (1989), Nyagu A. I., Loganovsky K. N. (1998)
1989	Зміни біоелектричної активності головного мозку під впливом одиничних імпульсів рентгенівського випромінювання (потужність дози в імпульсі – 1,7·10 ³ Гр·с ⁻¹ , поглинута доза за 1 експозицію – 0,1 мГр). Перша реєстрація радіаційних ВП головного мозку. Changes in brain bioelectrical activity under the influence of single pulses of X-rays (dose per pulse – 1,7 · 10 ³ Gy · s ⁻¹ , absorbed dose per 1 exposure – 0,1 mGy). The first registration of radiation brain EP.	Дутов В. Б. и др. (1989), Нягу А. И., Логановский К. Н. (1998) Dutov V. B. et al. (1989), Nyagu A. I., Loganovsky K. N. (1998)
1989	УЛНА на ЧАЕС. Зниження амплітуди і подовження ЛП всіх компонентів АЕР і VEP у ранній період відновлення після ПТХ. Chornobyl clean-up workers. The amplitude reduction and the LP extension of the all AEP and VEP components in the early recovery period after ARS.	Коган А. М., Чесалин П. В. (1989) Kogan A. M., Chesalin P. V. (1989)
1991–2000	УЛНА на ЧАЕС у віддалений період ПТХ. SSEP: збільшення ЛП та зменшення амплітуди в проєкційній та асоціативних ділянках головного мозку, для компоненту P300 – пропорційно до дози опромінення. Збільшення амплітуди компоненту N145. Зміщення максимальних значень амплітуди та мінімальних значень ЛП SSEP в асоціативні зониголовного мозку. VEP на обертання шахового паттерну: збільшення амплітуди та скорочення ЛП компонентів P100 та N145, збільшення ЛП P300. BAEP: зниження амплітуд усіх компонентів, збільшення ЛП та подовження між пікових інтервалів I–III, I–V та III–V. Установлений прямий зв'язок між амплітудою пізніх компонентів BAEP та поглинутою дозою опромінення для VI (таламінного) (r = 0,47) і VII (таламо-кортикального) (r = 0,82) компонентів Chornobyl clean-up workers in the remote period after ARS. SSEP: LP increase and amplitude decrease in both projection and associative areas of the brain, for the P300 component – proportionally to the absorbed dose. The component N145 amplitude increasing. Shift of the amplitude maximum values and LP minimum values of SSEP to the associative areas of the brain. VEP on chess pattern rotation: The components P100 and N145 amplitude increasing and LP reducing, an increase of P300 LP. BAEP: amplitude reduction of all components, LP increasing and extending of interpeak intervals I–III, I–V and III–V. The direct relationship between BAEP later components amplitude and absorbed dose has been established for VI (thalamic) (r = 0.47) and VII (thalamo-cortical) (r = 0.82) components.	Логановский К. Н. (1991, 1993, 1995, 1995, 2000), Нягу А. И. и др. (1997, 1999), Нягу А. И., Логановский К. Н. (1998), Нягу А. И., Логановский К. Н. (1998), Нягу А. И. et al. (1996, 1997, 2002), Юрьев К. Л. (1995), Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K. (2000), Loganovsky K. N. et al. (2011) Loganovsky K. N. (1991, 1993, 1995, 2000 Nyagu A. I. et al. (1997, 1999), Нягу А. И Loganovsky K. N. (1998), Nyagu A. I. et al. (1996, 1997, 2002), Yuriev K. L. (1995), Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K. (2000), Loganovsky K. N. et al. (2011)

Таблиця 2 (продовження)
Радіоцеребральні психофізіологічні ефекти.
Table 2 (continued)
Radiocerebral psychophysiological effects.

Рік відкриття Discovery date	Ефект / effect	Джерело інформації Source of information
1991–2000	УЛНА на ЧАЕС та персонал Чорнобильської зони відчуження, опромінені в діапазоні малих доз. SSEP: топографічні аномалії у лівій скронєво-тім'яній ділянці у вигляді збільшення контрлатеральних ЛП і зменшення контрлатеральних амплітуд таламокортикального компоненту N20 і кортикального P25 у залежності від дози опромінення. VEP: скорочення ЛП компонентів P100 і N145 та збільшення з P200 при збільшенні амплітуди N145. BAEP: зниження амплітуди, збільшення асиметрії та відсутність або деформація основних компонентів, збільшення ЛП і подовження міжпікових інтервалів I–V та III–V. SSR: збільшення ЛП і зменшення амплітуди Chornobyl clean-up workers and Chornobyl exclusion zone staff exposed in the low doses range. SSEP: topographic abnormalities in the left temporo-parietal region in the form of increased contralateral LP and reduced contralateral amplitudes of thalamo-cortical components N20 and P25 depending on the absorbed dose. VEP: P100 and N145 components LP reduction as well as P200 LP prolongation along with N145 amplitude increase. BAEP: amplitude decrease, asymmetry increase, and absence or deformation of the main components; an increase of LP and lengthening of interpeak intervals I–V and III–V. SSR: LP increase and amplitude decrease	Ношенко А. Г., Логановский К. Н. (1991, 1994), Логановский К. Н. (1991, 1993, 1995, 2000), Нягу А. И. и др. (1991–1994, 1997, 1999), Нягу А. И., Логановский К. Н. (1998), Nyagu A. I. et al (1996, 1997, 2002), Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K. (2000), Loganovsky K. N. et al. (2011), Ващенко Е. А. (1993), Козак Н. С. (1999), Мищанчук Н. С. (2009), Loganovsky K., Loganovskaja T. (2013) Noshchenko A. G., Loganovsky K. N. (1991, 1994), Loganovsky K. N. (1991, 1993, 1995, 2000), Nyagu A. I. et al. (1991, 1992, 1993, 1994, 1997, 1999), Nyagu A. I., Loganovsky K. N. (1998), Nyagu A. I. et al. (1996, 1997, 1999), Kozak N. S. (1999), Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K. (2000), Loganovskaja T. K. (2000), Loganovsky K. N. et al. (2011), Vashchenko E. A. (1993), Kozak N. S. (1999), Mishchanchuk N. S. (2009), Loganovsky K., Loganovskaja T. (2013)
1992	ERP на слухові стимули: збільшення латентних періодів (ЛП) компоненту P300 після радіотерапії раку у дитячому та підлітковому віці ERP on auditory stimuli: an increase of latent period (LP) of the P300 component after cancer radiotherapy in childhood and adolescence	Мооре 3 rd В. D. et al. (1992)
1998	УЛНА на ЧАЕС. BAEP, SSEP, VEP: зменшення амплітуди та збільшення ЛП пізніх кортикальних компонентів N200, P300, N400. Chornobyl clean-up workers. BAEP, SSEP, VEP: amplitude decrease and LP increase of the later cortical N200, P300, N400 components	Школьник В. М., Погорелов А. В. (1998) Shkolnik V. M., Pogorelov A. V. (1998)
1999–2000	УЛНА на ЧАЕС. АЕР: порушення центральної частини слухового аналізатору за даними АЕР у зв'язку з цереброваскулярними розладами. Chornobyl clean-up workers. AEP: central auditory analyzer dysfunction according to the AEP data due to the cerebrovascular disorders.	Rimar V. V. (1999), Шидловская Т. А., Рymar В. В. (2000), Заболотный Д. И. и др. (2000), Римар В. В. (2004) Rimar V.V. (1999), Shidlovskaja T. A., Rimar V.V. (2000), Zabolotnyi D. I. et al. (2000), Rimar V.V. (2004)
2000	УЛНА на ЧАЕС. VestEP: збільшення латентних періодів (ЛП) компонентів P1, N2 і P2. Chornobyl clean-up workers. VestEP: Latent periods (LP) increase of P1, N2 and P2 components	Заболотный Д. И. и др. (2000) Zabolotnyi D. I. et al. (2000)

Таблиця 2 (продовження)
Радіоцеребральні психофізіологічні ефекти.

Table 2 (continued)
Radiocerebral psychophysiological effects.

Рік відкриття Discovery date	Ефект / effect	Джерело інформації Source of information
2000	Пренатально опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС. VEP на обертання шахового паттерну: патологічний «вертекс-потенціал» з високоамплітудний (до 30,7 мкВ) двофазний потенціал з ЛП компоненту P100 42–152 ms, N145 75–245 ms, P200 115–302 ms, який реєстрували у центральному тім'яному відведенні (Pz). Міжпівкульна інверсія максимуму обробки інформації з недомінантної (правої) півкулі до домінантної (лівої) півкулі. Exposed in utero due to the Chernobyl accident. VEP on chess pattern rotation: the pathological «vertex-potential», a high-amplitude (up to 30,7 μV) biphasic potential with the LP of P100 component of 42–152 ms, N145 of 75–245 ms, P200 of 115–302 ms which was registered in the central-parietal lead (Pz). Interhemispheric inversion of visual information processing from the non-dominant (right) hemisphere to the dominant (left) hemisphere.	Loganovskaja T. K., Loganovsky K. N. (2000), Loganovska T. K. (2005), Loganovsky K. N. et al. (2008)
2001	ERP на слухові стимули: збільшення латентних періодів (ЛП) компоненту P300 після радіотерапії раку у дитячому та підлітковому віці. ERP on auditory stimuli: an increase of latent periods (LP) of the P300 component after cancer radiotherapy in childhood and adolescence.	Lahteenmaki P. M. et al. (2001)
2009–2010	Опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС AEP: дисфункція сенсорно-інтегративних систем стовбуру головного мозку з переважанням порушень на понто-мезенцефальному і мезенцефальному рівнях, що є морфофункціональною підставою для порушень вегетативної регуляції VEP: патологічні зміни з перевагою порушень на рівні нервового апарату ока SSEP: зміна амплітудно-часових параметрів ВП Exposed due to the Chernobyl accident AEP: The brain stem sensory-integrative systems dysfunction with the prevalence of disorders at the ponto-mesencephalic and mesencephalic levels, which is the morphofunctional basis disorders of autonomic dysregulation. VEP: abnormal changes with prevalence of violations at the eye nerve apparatus level SSEP: changes in the EP amplitude-time parameters	Янович Л. А. (2009, 2010) Ivanovich L. A. (2009, 2010)
2010	УЛНА на ЧАЕС. Когнітивні слухові ERP: при використанні трьохстимульної «oddball» парадигми виявлено зменшення амплітуди всіх компонентів ERP (N1, N2 і P3); скорочення ЛП компонентів N1 і N2 і подовження P3. Найбільші відмінності ЛП виявлені в лобових областях для N1 і P3 в лівій півкулі та для N2 – в правій. ЛП компоненту N1 в УЛНА мають максимальні відмінності в лобній ділянці лівої півкулі. Зменшення амплітуди P300 у всіх областях головного мозку. Найбільші відхилення у ЛП компоненту P300 в УЛНА зареєстровані в лобній ділянці лівої півкулі. Chernobyl clean-up workers. Cognitive auditory ERP: The amplitude reduction of all ERP components (N1, N2 and P3), the components N1 and N2 LP reduction as well as P3 LP extension have been revealed using three-stimulus «oddball» paradigm. LP The most significant LP differences have been found in the frontal areas for N1 and P3 in the left hemisphere as well as for N2 in the right one. N1 component LPs in the clean-up workers have maximum differences in frontal area of the left hemisphere. The P300 amplitude reduction in all areas of the brain. The biggest deviations of the P300 component LP in the clean-up workers have been registered in the frontal area of the left hemisphere.	Zhavoronkova L. A. et al. (2010), Жаворонкова Л. А. и др. (2012) Zhavoronkova L. A. et al. (2010), Zhavoronkova L. A. et al. (2012)
2013	Пренатально опромінені внаслідок радіаційних інцидентів на Південному Уралі. CEP: зміни амплітудно-часових характеристик компоненту P300. Exposed in utero due to the radiation accidents in the South Urals. CEP: P300 amplitude-time characteristics changes.	Бургова Е. Ю., Кузнецова Е. В., Белова В. М. (2013) Burtova E. Yu., Kuznetsova E. V., Belova V. M. (2013)
2016	УЛНА на ЧАЕС. CEP на слухові стимули: зменшення амплітуди та зростання ЛП компоненту P300, особливо, при дозах > 0,3–0,5 Гр зі зростанням дози опромінення. При дозах > 0,5 Гр виявлено функціональний зв'язок (r = 0,9; p = 0,027) з радіаційною дозою, Збільшення кількості помилок у підрахунку «знаущих» слухових сигналів зі зростанням дози опромінення, особливо, при дозах > 0,5 Гр. Chernobyl clean-up workers. CEP on auditory stimuli: the P300 component amplitude reduction and LP increase, especially at doses > 0,3–0,5 Gy with absorbed dose increasing. At doses > 0,5 Gy the functional relationship (r = 0,9; p = 0,027) with the radiation dose has been established. The growth in the number of errors in the «significant» auditory signals calculation with radiation dose increasing, particularly at doses > 0,5 Gy.	Loganovsky K. N., Kuts K. V. (2016)

В експериментальних дослідженнях за допомогою викликаних полів показані ефекти одноразового опромінення у малих дозах протонного випромінювання у вигляді збільшення синаптичної збудливості і зменшення схильності до епілептиформної активності [78].

Таким чином, дослідження радіоцеребральних ефектів за допомогою викликаних потенціалів і полів є актуальним у сучасних радіобіології, радіаційній медицині і нейронауках.

Сучасні здобутки радіаційної психофізіології

Аналіз викликаного церебральної активності є наріжним каменем сучасних психофізіологічних досліджень. Він застосовується для визначення особливостей обробки сенсорних стимулів у центральній нервовій системі [79]. Методика Р300 може бути використана в клінічній практиці з метою оцінки вираженості деменцій різного генезу і раннього доклінічного виявлення когнітивних порушень [3]. Відомо, що параметри Р300 є такими ж чутливими, як і більшість стандартних біомедичних клінічних тестів, можуть служити мірою когнітивних здібностей для груп здорових та хворих осіб, а методика запису є доступною і економічно вигідною [80].

Власні дослідження останніх років підтверджують високу інформативність когнітивних викликових потенціалів як маркера церебральної дисфункції внаслідок впливу іонізуючого випромінювання. Виявлено новий радіocereбральний ефект у церебральній ділянці Верніке з можливим порогом 0,05 Гр загального опромінення: зі зростанням дози опромінення зменшується амплітуда і зростає ЛП когнітивного компонента Р300, особливо, при дозах $> 0,3\text{--}0,5$ Гр. При дозах $> 0,5$ Гр виявлено функціональний зв'язок ($r = 0,9$; $p = 0,027$) з радіаційною дозою [81] (рис. 1, 2). Як видно з рис. 3, зі зростанням дози опромінення збільшується кількість помилок у підрахунку «значущих» слухових сигналів, особливо, при дозах $> 0,5$ Гр.

Зона Верніке — це задній відділ верхньої скроневої звивини домінантної [лівої у праворуких] гемісфери, що відповідає за первинну раціональну інтеграцію аудитивних імпульсів і в ній відбуваються процеси розуміння почутої мови. Причому вважають, що зони Верніке і Брока сумісно відповідають як за розуміння інформації, так і за відтворення мови.

Відомо, що пошкодження зони Брока веде до порушення сприйняття мови, а пошкодження зони

The experimental studies using event-related fields showed the effects of single exposure to low doses of proton radiation in the form of increased synaptic excitability and reducing the tendency to epileptiform activity [78].

Thus, the radiocerebral effects study using evoked potentials and fields are important in modern radiobiology, radiation medicine and neuroscience.

The current achievements of radiation psychophysiology

The analysis of evoked cerebral activity is a cornerstone of modern psychophysiological research. It is used for determining features of central processing of sensory stimuli [79]. The P300 method can be applied in clinical practice in order to evaluate the severity of dementias of different origin and early pre-clinical detection of cognitive disorders [3]. It is well-known that the P300 parameters are as sensitive as most common biomedical clinical tests, can serve for cognitive skills measurement for groups of healthy and sick persons while the recording procedure is affordable and economically profitable [80].

Our own recent studies confirm the high informative value of cognitive evoked potentials as a marker of cerebral dysfunction due to the ionizing radiation exposure. A new radiocerebral effect in the cerebral Wernicke's area with a possible threshold of 0.05 Gy of total irradiation has been discovered; with the radiation dose growth the P300 cognitive component amplitude decreases and its LP increases, especially at doses $> 0.3-0.5$ Gy. At doses > 0.5 Gy the functional relationship ($r = 0.9$; $p = 0.027$) with a radiation dose has been revealed [81] (Fig. 1, 2). As shown in Fig. 3, with the radiation dose growth the number of errors in the calculation of «significant» auditory signals increases, especially at doses > 0.5 Gy.

Wernicke's area is a posterior superior temporal gyrus of the dominant [left in right-handed] hemisphere which is responsible for primary rational integration of auditory impulses and the processes of understanding language heard occur there. At that it is believed that Wernicke's and Broca's areas together are responsible for understanding information as well as the reproduction of speech.

It is known that Broca's area damage leads to disruption of speech perception and the Wernicke's zone

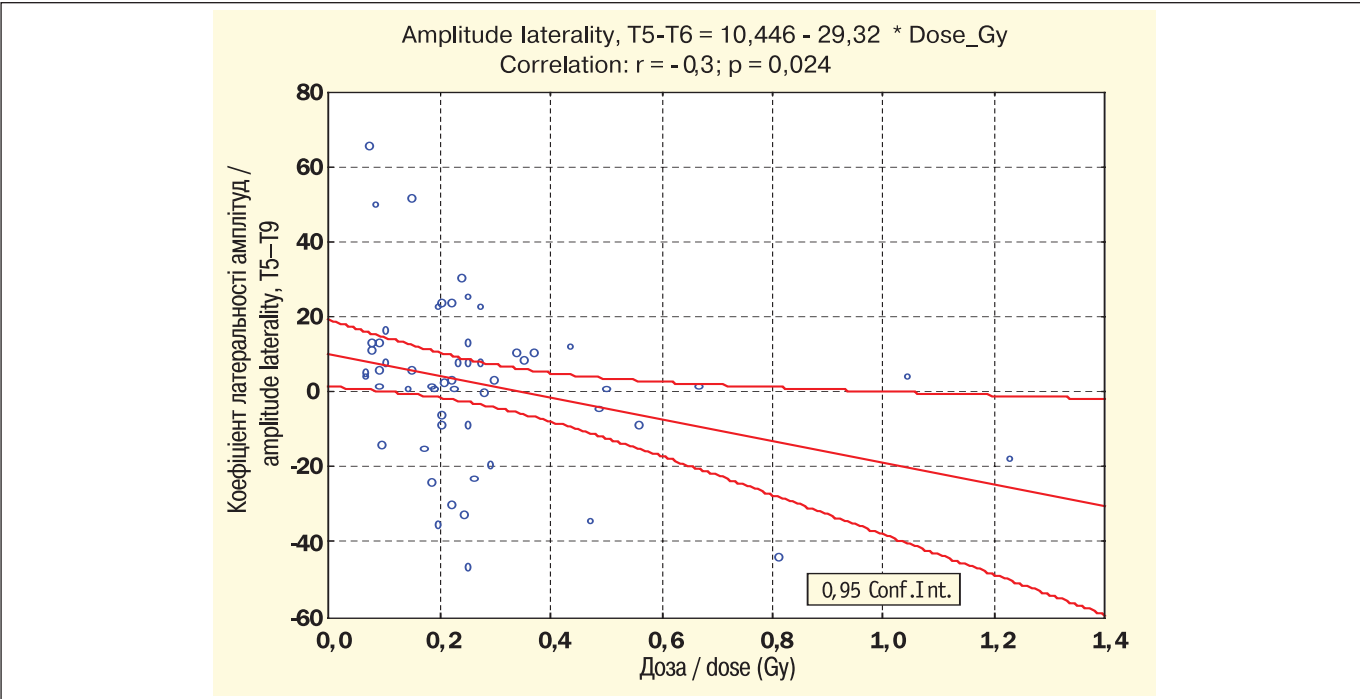


Рисунок 1. Лінійна регресійна залежність зменшення амплітуди когнітивного компонента P300 у зоні Верніке – проекції заднього відділу верхньої скроневої звивини (критеріальна змінна) пропорційно до радіаційної дози (предиктор) при опроміненні у дозах > 0,05 Гр.

Figure 1. Linear regression relationship of the P300 cognitive component amplitude reduction in the Wernicke’s area, the projection of the posterior superior temporal gyrus (the criterion variable) proportionally to the irradiation dose (predictor) when irradiated at doses > 0.05 Gy.

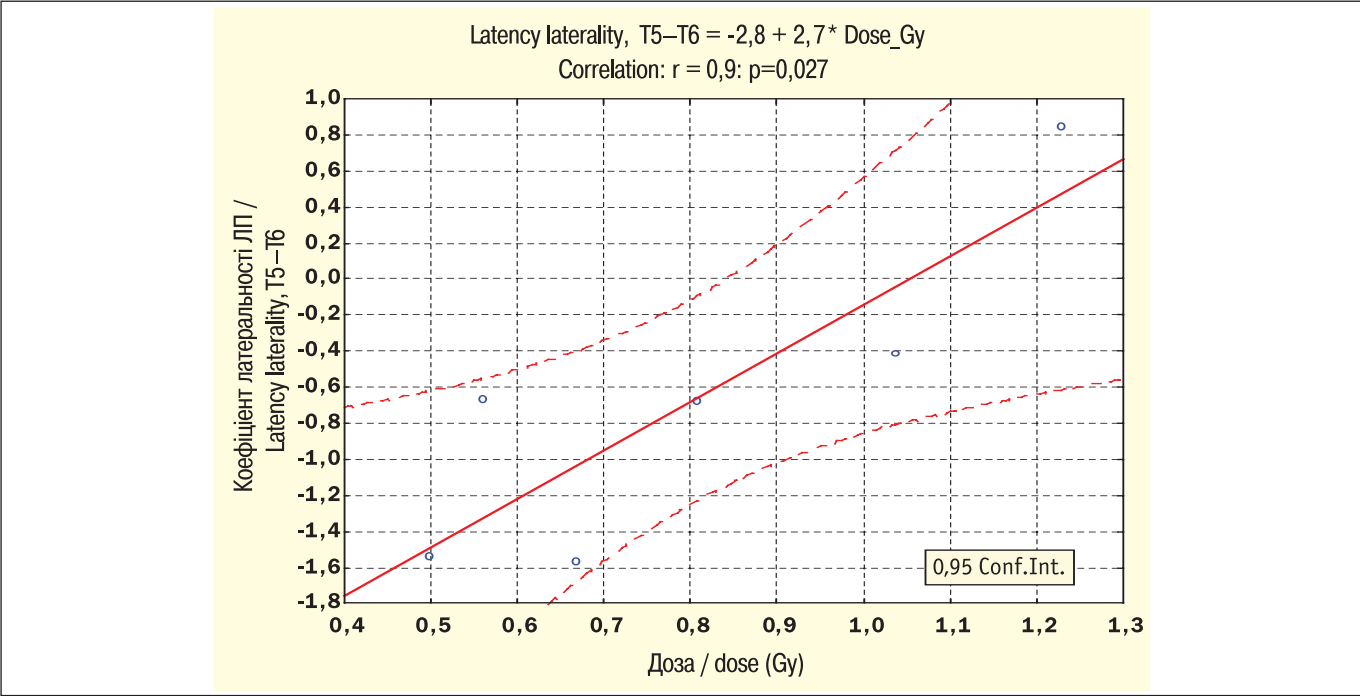


Рисунок 2. Лінійна регресійна залежність збільшення ЛП когнітивного компонента P300 у зоні Верніке – проекції заднього відділу верхньої скроневої звивини (критеріальна змінна) пропорційно до радіаційної дози (предиктор) при опроміненні у дозах > 0,5 Гр.

Figure 2. Linear regression relationship of the cognitive component P300 LP increase in the Wernicke’s area, the projection of the posterior superior temporal gyrus (the criterion variable) proportionally to the irradiation dose (predictor) when irradiated at doses > 0.05 Gy.

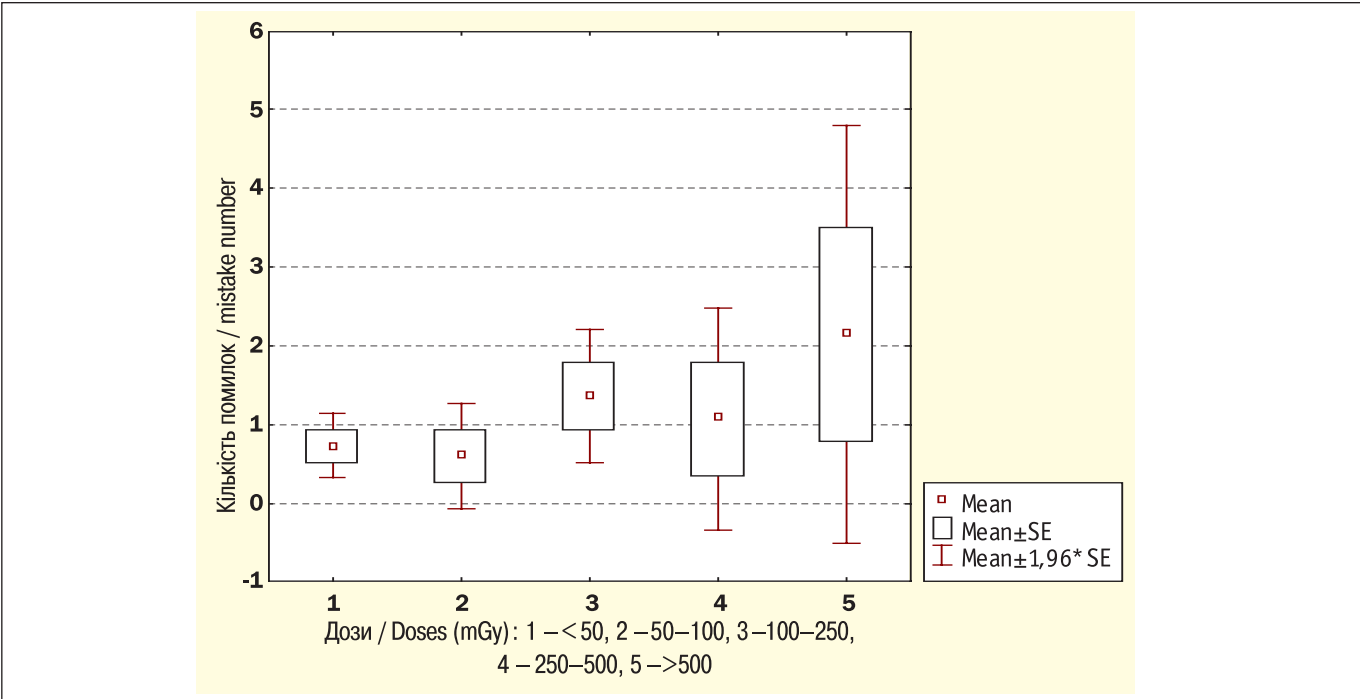


Рисунок 3. Помилки в підрахунку кількості «значущих» стимулів залежно від дози опромінення.

Figure 3. Errors in calculating the number of «significant» stimuli depending on the irradiation dose.

Верніке спричиняє погіршення сприйняття та розуміння мови [82]. Істотним є той факт, що вторинні відділи скроневої кори (і перш за все кори домінантної, лівої півкулі) є апаратами, спеціально пристосованими для аналізу і синтезу мовних звуків, інакше кажучи, апаратами мовного слуху [83]. Центральним механізмом, що лежить в основі даного дефекту, є порушення фонематичного слуху [84]. Тому при локальних ураженнях вторинних відділів скроневої частки людина втрачає можливість чітко розрізняти звуки мови і у неї відзначаються явища, що позначають терміном мовна акустична агнозія або більш широко відомим терміном сенсорна афазія [83]. У клінічній картині цей дефект проявляється в «феномені відчуження сенсу слів», а саме в порушенні розуміння слів, інструкцій, зверненої мови тощо. Для хворих із сенсорною афазією характерна дезорганізована мова, що складається з набору непов’язаних різних елементів мови або їх частин, з контамінації, літеральних і вербальних парафазій, причому мова беззмислова також і за граматичним оформленням. [84]. Приблизно в половині випадків спостерігається логорея – надлишок мовної продукції, мовне нетримання [85]. У синдром сенсорної афазії входять порушення: 1) усної експресивної мови, всіх її видів; 2) читання; 3) письма; 4) усного рахунку (зі слуху) через дефекти аналізу звуків, а також порушення оцінки і відтворення ритму

damage causes deterioration in the language perception and understanding [82]. The essential fact is that the secondary parts of temporal cortex (and especially the cortex of dominant left hemisphere) are structures specially adapted for analysis and synthesis of speech sounds, in other words, devices for verbal hearing [83]. The central mechanism underlying this defect is a disturbance of phonemic hearing [84]. Therefore, in case of the local lesions of secondary parts of temporal lobe the patients lose an opportunity to distinguish speech sounds clearly and they are observed phenomena designated by the term «linguistic acoustic agnosia» or more commonly known term «sensory aphasia» [83]. This defect is clinically manifested in the «phenomenon of the words meaning detachment», namely, in violation of understanding of words, instructions, addressed language etc. Patients with sensory aphasia are characterized by disorganized speech consisting of a set of unrelated different language elements or parts thereof, contamination, literal and verbal paraphasia, what is more the language is also meaningless grammatically [84]. In approximately half the cases logorrhoea manifesting as an excess of speech production as well as verbal incontinence is observed [85]. The sensory aphasia syndrome includes disorders of the following functions: 1) all kinds of oral expressive language; 2) reading; 3) writing; 4) oral counting (aurally) due to the defects of sounds analysis as well as disturbance of

(ритмічних постукувань), порушення емоційної сфери — хворі тривожні, емоційні реакції у них нестійкі [84].

Таким чином, порушення фонематичного слуху і нездатність людини розуміти почуту мову (мовна акустична агнозія) є основними ознаками ураження вторинних відділів скроневої частки лівої доміантної півкулі. Всі психічні процеси, не пов'язані з акустичним гнозисом (всі види праксису, зорове сприйняття та орієнтування у просторі, письмовий рахунок і рахункові операції), залишаються збереженими [84].

Ортодоксально консервативним порогом радіаційно індукованих нейроанатомічних порушень вважають 2–4 Зв загального опромінення, тоді як первинного радіаційного ураження ЦНС — 50–100 Гр [86, 87]. Проте сьогодні встановлено, що центральна нервова система (ЦНС) є радіочутливою системою, а ступінь її дисфункції може бути квантифікована електрофізіологічними, біохімічними та/або поведінковими параметрами [88]. Когнітивний дефіцит у віддалений період після радіаційного опромінення може бути виявлений при низьких дозах, які не викликають некроз білої речовини головного мозку [89]. Зокрема, в УЛНА на ЧАЕС, опромінені у дозах більше 0,3 Гр, спостерігається характерний пострадіаційний когнітивний дефіцит, котрий в цілому відповідає загальним критеріям легкого когнітивного порушення (F06.7) [90], що суттєво відрізняється від класичних уявлень щодо порогової дози радіоіндукованих церебральних ефектів.

Беручи до уваги драматично зростаючу кількість доказів на підтримку гіпотези щодо радіочутливості ЦНС [88], виявлення нового радіocereбрального ефекту з можливим порогом дози опромінення 0,05 Гр, який проявляється в порушенні інформаційних процесів у зоні Верніке лівої доміантної півкулі [81], становить значний інтерес з точки зору радіаційної медицини, радіобіології, прикладної нейрофізіології та нейропсихології. Даний факт обумовлює потребу подальшого динамічного клінічного і нейрофізіологічного моніторингу осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, з метою встановлення нейропсихіатричних наслідків та прогнозу вказаного радіоіндукованого ефекту, а також своєчасного застосування необхідних лікувально-профілактичних заходів.

rhythm assessment and reproduction (rhythmical tapping), impaired emotional sphere. Patients are anxious and their emotional responses are unstable [84].

Thus, the impairment of phonemic hearing and patient failure to understand the heard language (verbal acoustic agnosia) are the main signs of the lesion of the secondary parts of the temporal lobe of the left dominant hemisphere. All mental processes not associated with acoustic gnosis (all kinds of praxis, visual perception and space orientation, writing counting and counting operations) remain stable [84].

Orthodoxically, the conservative threshold for radiation-induced neuroanatomical lesions was assumed to be 2–4 Sv for a whole body irradiation while that for the primary CNS radiation damage was assumed to be 50–100 Gy [86, 87]. At present, however, it is found that CNS is radiosensitive and the degree of its dysfunction may be quantified by some electrophysiological, biochemical and/or behavioral parameters [88]. Cognitive deficit in the remote period after the radiation exposure can be detected at low doses that do not cause necrosis of the brain white matter [89]. In particular, the Chernobyl NPP accident clean-up workers irradiated at doses over 0.3 Gy show the distinctive cognitive deficit basically meeting the general criteria for mild cognitive impairment (F06.7) [90] which is significantly different from the classical ideas about the threshold dose of radiation-induced cerebral effects.

Taking into account the dramatically increasing number of evidence to support the hypothesis on the CNS radiosensitivity [88], the discovery of the new radiocerebral effect with the possible threshold dose of 0.05 Gy which manifests itself in violation of information processes in the Wernicke's area dominant left hemisphere [81] is of considerable interest in terms of radiation medicine, radiobiology, applied neurophysiology and neuropsychology. This fact determines the need for further dynamic clinical and neurophysiological monitoring of individuals exposed to ionizing radiation in order to establish the possible neuropsychiatric consequences and prognosis of mentioned-above radiation-induced effect as well as to apply appropriate preventive and therapeutic measures.

Космічна радіація і головний мозок

Людину здавна вабила потенційна можливість міжпланетних космічних подорожей. Всесвітньо відомий британський астрофізик Стівен Хокінг у своєму виступі перед студентами Оксфордського університету у 2016 році спрогнозував неминучий кінець світу у найближчі тисячу років. Вчений висловив припущення, що життя на Землі може зникнути внаслідок ядерної війни, діяльності штучного інтелекту, генетично створеного вірусу тощо. Хокінг вважає, що пошук людством нового середовища існування у космосі є неминучим (цит. «I think the human race has no future if it doesn't go to space»), та закликав до створення нових технологій міжпланетних космічних польотів. Зрозуміло, що виклики сьогодення обумовлюють необхідність освоєння космосу людиною. Однак відомо, що саме іонізуюча радіація є одним з найбільших ризиків для людей, які виконують дослідницькі місії за межами низької навколоземної орбіти [англ. — low Earth orbit, LEO] [91]. Під час космічної подорожі можливість довготривалого контакту астронавтів з джерелами космічного високоенергетичного іонізуючого випромінювання, яке є вкрай неоднорідним за своєю природою, не піддається сумніву. Тому плануванню програм майбутніх міжпланетних космічних польотів має передувати всебічне та ґрунтовне вивчення радіocereбральних ефектів.

Ризики для центральної нервової системи (ЦНС) при тривалих космічних подорожах, а також позитиві ризики через вплив високоенергетичного космічного випромінювання представляють інтерес для довгострокових дослідницьких експедицій на Марс або в інших напрямках [92]. *Сонячні спалахи* [англ. — solar particle events, SPE] та *космічні промені* [англ. — galactic cosmic rays (GCR)] являють собою два основних джерела космічної радіації, що можуть вплинути на астронавтів за межами магнітного поля Землі [93].

Радіаційне середовище у космосі є вкрай суворим, радіаційні дози, які можуть бути отримані майбутніми астронавтами, виглядають приголомшливо. Сумарна річна доза при міжпланетному польоті від космічних променів (GCR) становить приблизно 0,73 Зв під час сонячного мінімуму і 0,28 Зв під час сонячного максимуму тощо. На поверхні Марсу без належного додаткового екранування річна доза зменшується до 0,33 і 0,08 Зв під час сонячного мінімуму та максимуму відповідно. Такі високі дози радіації несумісні з довготривалим перебуванням у космосі, що вимагає розробки додаткових засобів захисту космічного екіпажу [94]. Можливі ризики для ЦНС під час космічної подорожі включають порушення когнітивних функцій,

Cosmic radiation and brain

The human being has long been attracted by the potential of the interplanetary space travel. The world-famous British astrophysicist Stephen Hawking in his speech to the students at Oxford University in 2016 predicted the imminent end of the world in the next thousand years. The scientist suggested that life on Earth may disappear as a result of nuclear war, artificial intelligence activity, a genetically created virus and so on. Hawking believes that the search for a new habitat for the mankind in space is inevitable [loc. «I think the human race has no future if it does not go to space»] and called for the development of a new technology for interplanetary space flights. Clearly, the modern challenges are necessitating human space exploration. However, it is known that ionizing radiation is one of the biggest risks for people who perform research missions beyond low Earth orbit [Low Earth orbit, LEO] [91]. While space travel the possibility of the long-term contact for astronauts with the sources of cosmic high-energy ionizing radiation, which is highly heterogeneous in nature, is not questioned. Therefore, the future interplanetary space flight program planning should be preceded by a comprehensive and thorough study of radiocerebral effects.

Central nervous system (CNS) risks which include during the long-term space missions and lifetime risks due to the space radiation exposure are of concern for the long-term exploration missions to Mars or other space destinations [92]. The two cosmic sources of ionizing radiation that could impact a mission outside the Earth's magnetic field are *solar particle events* (SPE) and *galactic cosmic rays* (GCR) [93].

The radiation environment is space is extremely harsh and the radiation doses that can be received by future astronauts look shocking. The annual dose in interplanetary space from galactic cosmic radiation [GCR] is about 0.73 Sv during solar minimum and 0.28 Sv during solar maximum. On the surface of Mars, without significant added shielding, the annual dose is reduced to about 0.33 Sv and 0.08 Sv during solar minimum and maximum, respectively. Such high radiation doses are unsustainable for long-duration habitation and will require considerable shielding [94]. Possible CNS risks during a mission are altered cognitive function,

зокрема зниження об'єму короткотривалої пам'яті, погіршення моторних функцій, зміни поведінки, що можуть вплинути на працездатність і здоров'я людини. Віддаленими ризиками для ЦНС вважаються такі можливі психоневрологічні розлади, як прискорене старіння мозку, хвороба Альцгеймера [англ. — Alzheimer's disease, AD] та інші типи деменцій [92].

Радіаційний стандарт NASA обмежує опромінення астронавтів до 3 % ризику смерті, індукованої опроміненням [англ. — risk of exposure induced death, REID] при верхньому 95 % довірчому інтервалі (ДІ) від оцінки ризику. При використанні моделей ризиків і невизначеностей NASA було передбачено, що центральні оцінки радіоіндукованої смертності і захворюваності можуть перевищити 5 і 10 % з верхнім 95 % ДІ, який наближається відповідно до 10 і 20 % для експедиції на Марс. Додаткові ризики для центральної нервової системи (ЦНС) і якісні відмінності в біологічних ефектах космічних променів (GCR) в порівнянні із земною радіацією можуть значно збільшити ці оцінки, що потребуватиме нових даних для адекватної оцінки радіаційних ризиків космічних польотів [95].

З серпня 2006 року виконуються безпрецедентні за своїм обсягом дослідження в рамках експериментальної програми The Anomalous Long Term Effects of Astronauts (ALTEA), розробленої Італійським космічним агентством (ASI) з метою вивчення довготривалих ефектів космічної радіації на ЦНС людини. Передбачається вимірювання параметрів космічної радіації, що проходить через голови членів екіпажу, а також вивчення особливостей біоелектричної активності головного мозку і зорового сприйняття [96]. Загальним ефектом іонізуючої радіації, про який повідомляли астронавти, вважають *сприйняття спалахів світла* [англ. — light flashes, LF], проте механізм цього явища досі не встановлений. У 2003 році було проведено опитування 59 астронавтів з приводу сприйняття світлових спалахів (фосфенів), яке виявило, що 80 % опитуваних бачили спалахи світла в певний момент часу (переважно перед сном), причому 20 % опитаних вважали, що інколи ці явища порушують їх сон [97]. Спалахи світла, описані астронавтами, були білого кольору, видовженої форми і часто виникали з відчуттям руху у просторі. Напрямок руху був описаний астронавтами як вбік (sideways), по діагоналі (diagonal) або «всередину-назовні» (in-out), але ніколи у вертикальному напрямку (vertical direction).

Результати більш ранніх досліджень, проведених на Міжнародній космічній станції (МКС) «Мир», дозволяють припустити, що важкі ядра та протони спричиняють аномальні реакції ЦНС [98]. Як згадувалось вище, починаючи з дози 300 мЗв [90], іонізу-

including detriments in short-term memory, reduced motor function, and behavioral changes, which may affect performance and human health. The late CNS risks are possible neurological disorders such as premature aging, and Alzheimer's disease (AD) or other types of dementia [92].

NASA's radiation standard limits the astronaut exposures to a 3% risk of exposure induced death (REID) at the upper 95% confidence interval (CI) of the risk estimate. Using NASA's models of risks and uncertainties, it was predicted that central estimates for radiation induced mortality and morbidity could exceed 5% and 10% with upper 95% CI near 10% and 20%, respectively for a Mars mission. Additional risks to the central nervous system (CNS) and qualitative differences in the biological effects of GCR compared to terrestrial radiation may significantly increase these estimates, and will require new knowledge to evaluate [95].

Experimental program The Anomalous Long Term Effects of Astronauts (ALTEA) developed by the Italian Space Agency (ASI) in order to examine the long-term effects of space radiation on the human CNS involves measuring the parameters of cosmic radiation that passes over the heads of crew members and learning features of brain bioelectric activity and visual perception [96]. The research has been carried out since August 2006 and is unprecedented in scope. The general effect of radiation reported by astronauts is the *perception of light flashes* (LF), however, the actual mechanism of this phenomenon is still unknown. In 2003 the survey concerning the perception of the light flashes (phosphene) was conducted among 59 astronauts which found that 80% of them saw flashes of light (preferably at bedtime) at some point. As many as 20 % of the respondents thought that sometimes these phenomena disturbed their sleep [97]. Flashes of light described by astronauts were white, elongated and often appeared with a perception of motion. The direction of motion was described as sideways, diagonal or in-out, but never up-down (or vertical direction).

Results of earlier researches conducted at the international space station «Mir» suggest that both heavy nuclei and protons trigger abnormal CNS reactions [98]. As indicated above, starting with a dose of 300 mSv [90] radiation expo-

sure may cause multiple radiocerebral effects such as neurogenesis modulation providing cellular contribution to hippocampus schemes which are responsible for learning and memory. There is evidence pointing to the importance of taking into account chemokine signaling changes at low radiation doses. It could potentially matter for those exposed to ionizing radiation in various professional and/or medical scenarios [99].

Поза захистом магнітного поля Землі члени екіпажу МКС зазнають впливу підвищеної радіації, проте несприятливий радіаційний вплив космічного середовища стане значно суттєвішим, коли розвідувальні екіпажі покинуть межі геомагнітного поля Землі з метою перельоту на інші планети. Космічна радіація визнається серйозною перешкодою для космічної подорожі на Марс з двох причин: 1) істотна невизначеність з приводу ризиків радіоіндукованої захворюваності; 2) обмеженість доступних простих контрзаходів для зменшення опромінення екіпажу [100].

Встановлено, що спалахи на Сонці (SPE) становлять суттєву радіаційну загрозу для екіпажу. Протягом більшої частини SPE у грудні 2006 року, детектор ALTEA безперервно збирав дані щодо потоку часток всередині американського лабораторного модуля [англ. — U.S. Lab module] на Міжнародній космічній станції. Отримані результати засвідчили, що SPE істотно впливають на рівні енергії випромінювання в МКС, спричиняючи суттєве збільшення рівнів випромінювання низької енергії, яка досягає максимальних значень в досить короткі терміни [101]. Потреба в розробці засобів, спрямованих на зменшення рівнів іонізуючого випромінювання, також підтверджується даними вимірювань радіаційних полів у Науковій лабораторії Марсу [англ. — Mars Science Laboratory] [100].

Нейрофізіологічні ефекти космічної радіації в умовах довготривалих космічних перельотів до недавнього часу системно досліджені не були, проте існує позитивна кореляція між видимими спалахами світла і потоком випромінювання [91]. Більшість видимих спалахів світла в просторі, з найбільшою імовірністю, виникає шляхом прямої взаємодії іонів з сітківкою, проте виявлені непрямі ознаки того, що світлові спалахи можуть виникнути також в результаті взаємодії між частинками і структурами мозку [91].

Необхідною передумовою планування програми тривалих космічних польотів є кількісна оцінка радіаційних ризиків ЦНС від космічного опромінення. Головними напрямками досліджень для досяг-

sure may cause multiple radiocerebral effects such as neurogenesis modulation providing cellular contribution to hippocampus schemes which are responsible for learning and memory. There is evidence pointing to the importance of taking into account chemokine signaling changes at low radiation doses. It could potentially matter for those exposed to ionizing radiation in various professional and/or medical scenarios [99].

Outside the protection of Earth's magnetic field the International Space Station (ISS) crew is exposed to high levels of ionizing radiation, but the adverse effects of the environment will apparently become much stronger when exploring crews leave beyond the bounds of the Earth's geomagnetic field for the purpose of interplanetary flights. Space radiation is generally acknowledged as a potential showstopper for the mission to Mars for two reasons: a) high uncertainty on the risk of radiation-induced morbidity, and b) lack of simple countermeasures to reduce the exposure [100].

In particular, solar particle events (SPE) can pose a significant radiation threat to the crew. During most of the December 2006 SPE, the ALTEA detector collected continuous data on the flow of particles inside the U.S. Lab module at the International Space Station. The results showed that SPE significantly affects radiation energy levels in the ISS causing a substantial increase of low energy radiation rate which reaches the maximum value in quite short periods [101]. The need for radiation exposure mitigation tools in a mission to Mars is supported by the recent measurements of the radiation field on the Mars Science Laboratory as well [100].

Neurophysiological effects of cosmic radiation in terms of long-term space flights has not been systematically investigated until recently, but there is a positive correlation between the visible light flashes and radiation flux [91]. The majority of visible flashes of light in space most likely produced by a direct interaction of an ion with the retina, although there is indirect indication that light flashes can occur as a result of the interaction between particles and structures of the brain [91].

The requirement for long-term space travels program planning is the quantitative assessment of risk for CNS from space radiation. In considering a long term research strategy for this pur-

нення даної мети F. A. Cucinotta et al. [92] вважають наступні:

- 1) Встановити найбільш важливі патологічні процеси та поведінкові тести, що мають відношення до ризиків для людей з використанням гострого радіаційного опромінення гризунів у малих дозах (в діапазоні від 0,01 до 0,5 Гр) декількома типовими видами GCR (^{56}Fe , ^{28}Si , ^{16}O та протони).
- 2) Розширити вищенаведені дослідження для інших енергій та пучків частинок (^4He , ^{20}Ne , ^{48}Ti та ін.), щоб встановити залежність вказаних процесів від якості випромінювання.
- 3) Вивчити вплив хронічних або значущих фракціонованих опромінь в порівнянні з поглинанням одиначної дози опромінення для різних типів частинок, враховуючи змішані радіаційних поля протонів та HZE-частинок, дозово-часові характеристики. Біологічні часові шкали, важливі для функцій головного мозку, слід враховувати при проектуванні тривалості можливого хронічного впливу іонізуючого випромінювання.
- 4) Якщо після виконання пункту 3 отримані суттєві ефекти, визначити, чи достовірні ефекти, виявлені у гризунів, спостерігаються і у приматів.
- 5) Для виявлення можливих ризиків для ЦНС під час космічної подорожі, слід прийняти до уваги дані експериментів, що моделюють синергістичні ефекти впливу космічної радіації, зміненого циркадного ритму та інших факторів космічного польоту, що можуть вплинути на пороги несприятливого впливу таких ефектів.
- 6) Дослідження біологічних заходів протидії ризикам для ЦНС слід проводити, якщо дані, отримані після виконання п. 4 та/або п. 5, є переконливими щодо ризиків при відповідних дозах у космосі.

Явище фосфенів (LF) наочно демонструє, що іонізуюче випромінювання може змінювати сприйняття людини: видно світло там, де його немає. Цей ефект може виявитись критичним під час космічної місії в умовах, що вимагають надійної обробки візуальної, зокрема просторової, інформації. Оскільки LF порушують нормальний процес сну [97], це також може стати перешкодою для тривалого перебування в космосі. Італійські вчені припускають, що подібні явища можуть виникати в інших сенсорних і, можливо, ділянках мозку, що відповідають за когнітивні функції, створюючи нові види ризиків [102].

Взаємодії, які продукують LF, можуть вказувати на порушення інших нейрофізіологічних процесів, що становить небезпеку для тривалих космічних подорожей. Виявлення та опис таких взаємодій має першочергове значення при визначенні основних параметрів ризику [102]. Встановлено, що кортико-

pose, Cucinotta et al. recommend the following steps [92]:

- 1) Establish the most important pathological processes and behavioral tests relevant to human risk using the acute low dose radiation in rodents (in a range from 0.01 to 0.5Gy) with a few representative GCR species (^{56}Fe , ^{28}Si , ^{16}O and protons).
- 2) Extend the abovementioned studies to other particle energies and beams (^4He , ^{20}Ne , ^{48}Ti , etc.) to establish the radiation quality dependence of these processes.
- 3) Test the impact of chronic or meaningful fractionated exposures as compared to single dose exposure for different particle types including mixed radiation fields of protons and HZE particles, doses, and time points. Biological time scales important in brain function should be considered in designing the duration of chronic exposures to be used.
- 4) If significant effects are observed after 3), determine whether robust effects demonstrated in rodents are seen in the NHP.
- 5) For possible in-mission CNS risks, the experiments simulating synergistic effects of space radiation and altered circadian rhythm and other spaceflight factors that might influence exposure thresholds for such effects should be considered.
- 6) Research on biological countermeasures to the CNS risks should be pursued if 4) and/or 5) are conclusive on a risk at the space relevant doses.

LF phenomenon indicates that ionizing radiation can alter perception: light is visible where there is no light. This effect is considered as potentially critical during space flights under conditions that require reliable processing of visual information. If LF disrupts the normal sleep process [97], it can also be a problem for a long-term stay in the outer space. Italian researchers suggest that such interactions may also concern other brain sensory regions and, possibly, those responsible for cognitive functions, creating new types of risks [102].

The interactions that produce LF may indicate disruption of other neurophysiological processes which poses a risk for long-term space travel. Identification and description of such interactions is paramount when trying to determine the parameters of risk [102]. It is known that cortico-limbic

лімбічна система є головною мішенню радіаційного ураження головного мозку, причому ключовим наслідком є дисфункція нейрогенезу у гіпокампі [88]. У дослідженнях опромінення мозку із залученням як тварин, так і людей, виявлено ознаки апоптозу, нейрозапальної відповіді, втрати клітин-попередників олігодендроцитів та мієлінових оболонок, а також незворотного пошкодження нервових стовбурових клітин з довгостроковим порушенням нейрогенезу у дорослому віці [103]. Таким чином, очікування нейропсихіатричних і нейрофізіологічних ефектів під впливом космічної радіації, пов'язаних не лише з дисфункцією зорової, а й інших сенсорних систем, можна вважати цілком закономірним явищем.

Зміни функціонування центральних відділів сенсорних аналізаторів різної модальності та порушення інтегративних інформаційних процесів головного мозку під впливом малих доз іонізуючої радіації, які можуть виявитись критичними при визначенні радіаційних ризиків космічних польотів, досліджувались протягом тривалого часу. Такі зміни були неодноразово виявлені та описані в літературі.

Відомо, що кожна сенсорна система виконує ряд основних функцій, або операцій з сенсорними сигналами. Ці функції включають в себе виявлення сигналів, їх розпізнавання, передачу, перетворення і кодування, а також детектування ознак сенсорного образу і його впізнання [104]. Під впливом іонізуючого випромінювання встановлено порушення механізмів аферентації на різних рівнях у основних сенсорних системах людини: сомато-сенсорній [24–25, 27–28, 39, 42–43, 46, 56], зоровій [23, 37, 43, 49, 50, 55], слуховій [23, 52, 56, 59, 65–66, 69–71], вестибулярній [32, 57, 60, 62, 105]. Комплекс виявлених змін свідчить про суттєву дезінтеграцію перцептивних функцій головного мозку людини під впливом іонізуючої радіації, що становить значну перешкоду для адекватного сприйняття оперативної обстановки і планування дій космічного екіпажу в умовах тривалої подорожі. Множинні нейрофізіологічні та нейропсихіатричні ефекти іонізуючого випромінювання узагальнені у спеціальній літературі [22, 40].

Когнітивний викликаний потенціал P300 є важливим нейрофізіологічним показником, який характеризує процеси обробки інформації в центральній нервовій системі та може бути використаним для ранньої діагностики когнітивних порушень різного генезу [1, 106]. Виявлення нового радіоцеребрального ефекту з можливим дозовим порогом 0,05 Гр у зоні Верніке, що відповідає за сприйняття слухової вербальної інформації, становить значний інтерес і до-

system is the main target for brain radiation damage whereby the key consequence is a dysfunction in hippocampus neurogenesis [88]. It is well-known that studies of brain irradiation in animals and humans provide evidence of apoptosis, neuroinflammation, loss of oligo-dendrocytes precursors and myelin sheaths, and irreversible damage to the neural stem compartment with long-term impairment of adult neurogenesis [103]. Thereby the development of neurophysiological and neuropsychiatric effects under the impact of cosmic radiation associated not only with visual, but with other sensory systems dysfunction can be considered as quite a natural phenomenon.

The changes in functioning of the central parts of sensory analyzes of different modalities and disruptions of brain integrative information processes under the influence of low doses of ionizing radiation, which can be critical in determining the radiation risks of space flight, have been studied for a long time. These changes have been repeatedly identified and described in various literature sources.

It is well-known that each sensory system has a number of basic functions or operations with sensory signals. These functions include signals detection, their distinction, transfer, conversion and encoding as well as detecting signs of sensory image and its identification [104]. It is precisely specified that ionizing radiation affects and impairs afferentation mechanisms at different levels in the main human sensory systems, specifically, somato-sensory [24–25, 27–28, 39, 42–43, 46, 56], visual [23, 37, 43, 49, 50, 55], auditory [23, 52, 56, 59, 65–66, 69–71], vestibular [32, 57, 60, 62, 105]. The complex of changes revealed indicates the significant disintegration of perceptual functions of the human brain under the impact of ionizing radiation which can be a significant barrier to adequate perception of situation and planning of space crew actions in terms of an interplanetary space flight. Multiple neurophysiological and neuropsychiatric effects of ionizing radiation are summarized in the special literature [22, 40].

P300 is an important neurophysiological index describing information processing in the central nervous system and can be used for early diagnosis of cognitive disorders of various origins [1, 106]. The identifying of new radiocerebral effect with possible threshold dose of 0.05 Gy manifesting as a disruption of information processing in the Wernicke's area which responsible for perception of auditory verbal information is of considerable interest and calls into

датково ставить під сумнів доцільність довготривалих польотів людини у космос (зокрема, на Марс) до моменту розробки адекватного радіаційно-гігієнічного нормування для космічних екіпажів та засобів протирадіаційного захисту космічних польотів.

На сьогодні проблема радіаційної безпеки космічних місій залишається далекою від свого вирішення. Найпростішим контрзаходом вважається екранування, проте доступні матеріали забезпечують лише незначне зменшення дози, отриманої від високоенергетичних космічних променів. Дослідження нових матеріалів, які ґрунтуються на прискоренні [англ. — accelerator-based tests], можуть бути використані для оцінки можливості додаткового захисту космічного корабля. Перспективним вважається активне екранування [англ. — active shielding], яке наразі не застосовується на практиці [100]. Нові технологічні досягнення в галузях геноміки, протеоміки, метаболоміки та інших подібних областей науки також повинні бути розумно використані і співставлені з фенотиповими спостереженнями. Такий методологічний підхід дозволить з більшою достовірністю встановити вплив космічного випромінювання на фізіологію людини і допоможе в розробці персоналізованих засобів захисту астронавтів від дії космічної радіації [107].

Враховуючи вищесказане, під довготривалим впливом космічної радіації не виключене порушення вищих когнітивних функцій людини, що обумовлює необхідність подальшого вивчення даної проблеми.

Таким чином, встановлення змін інформаційних процесів головного мозку при дозах опромінення, які суттєво відрізняються від класичних уявлень щодо порогових доз радіоцеребральних ефектів, зумовлює актуальність подальшого вивчення нейрофункціональних особливостей ЦНС з метою виявлення порогів радіоцеребральних ефектів малих доз і вироблення адекватних заходів радіаційної безпеки та критеріїв радіаційного нормування. Для виявлення нейрофізіологічних біологічних маркерів іонізуючого випромінювання необхідні подальші міжнародні дослідження з адекватним дозиметричним супроводом.

Висновки та перспективи

Актуальність подальшого дослідження радіоцеребральних ефектів, зокрема з використанням дешевої та неінвазивної методики дослідження слухових когнітивних викликаних потенціалів P300, обумовлена особливостями науково-технічного прогресу, що передбачають частий контакт людини з джерелами іонізуючого випромінювання штучного та природного походження, а також загроза ядерної війни та ядер-

question the feasibility of long-term human flights in outer space (including Mars) until the moment when adequate radiation-hygienic regulations for space crews are developed and invention of radiation protection space flight means is provided.

By the moment the problem of the radiation protection during space flights has not been solved. Shielding is the simplest physical countermeasure, but the currently available materials provide poor reduction of the dose deposited by the high-energy cosmic rays. Accelerator-based tests of new materials can be used to assess an additional protection in the spacecraft. Active shielding in its turn is very promising here, but as yet not applicable in practical cases [100]. New techniques in the fields of genomics, proteomics, metabolomics and other «omics» areas should also be intelligently employed and correlated with phenotypic observations. This approach will more precisely elucidate the effects of space radiation on human physiology and aid in developing of personalized radiological countermeasures for astronauts [107].

Given the above, under long-term impact of cosmic radiation the deterioration of human higher cognitive functions is possible which postulates the need for further study of the problem.

Thus, the changes of brain information processes at doses that are significantly different from the classical ideas on threshold doses of radiocerebral effects conditions the relevance of further study of CNS neurofunctional features in order to detect the genuine radiation thresholds of cerebral effects due to low doses of ionizing radiation and the development of adequate countermeasures for radiation safety and criteria for radiation standardization. To identify neurophysiological biological markers of ionizing radiation further international studies with adequate dosimetry support are required.

Conclusions and future prospects

The relevance of the further radiocerebral effects study applying the cheap methods of cognitive auditory evoked potentials P300 in particular is determined by the features of scientific and technological progress which include frequent human contact with the sources of ionizing radiation of both artificial and natural origin as well as the threat of nuclear war and nuclear

ного тероризму, планування довготривалих космічних подорожей тощо. Результати численних, зокрема власних, нейрофізіологічних досліджень свідчать про багатомодальне порушення функцій сенсорних систем головного мозку людини під впливом іонізуючого випромінювання. При застосуванні методики слухових когнітивних викликаних потенціалів P300 були виявлені специфічні дозозалежні зміни інформаційних процесів головного мозку людини [81].

Вперше була виявлена лінійна регресійна залежність зменшення амплітуди когнітивного компоненту P300 у зоні Верніке — проекції заднього відділу верхньої скроневої звивини (критеріальна змінна) пропорційно до радіаційної дози (предиктор) при опроміненні у дозах $> 0,05$ Гр, а також зростання ЛП когнітивного компоненту P300, особливо, при дозах $> 0,3–0,5$ Гр. Таким чином, можливим порогом радіоцеребрального ефекту у церебральній ділянці Верніке є $0,05$ Гр. При дозах $> 0,5$ Гр було виявлено функціональний зв'язок з радіаційною дозою. Одержані результати дозволяють зробити висновок про наявність радіоіндукованих порушень церебральних функцій, що виникають при дії малих доз. Даний факт обумовлює необхідність подальших досліджень з метою встановлення дозових порогів радіоцеребральних ефектів, а також подальшого динамічного клінічного і нейрофізіологічного моніторингу осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, з метою встановлення нейропсихіатричних наслідків та прогнозу вказаного радіоіндукованого ефекту, а також своєчасного застосування необхідних лікувально-профілактичних заходів.

Виявлені нейрофізіологічні особливості цілком узгоджуються з гіпотезами щодо радіочутливості центральної нервової системи людини і прискореного старіння мозку під впливом малих доз іонізуючої радіації, а також ставлять під сумнів доцільність довготривалих польотів людини у космос (зокрема, на Марс) до моменту розробки адекватного радіаційно-гігієнічного нормування для космічних екіпажів та розробки засобів протирадіаційного захисту космічних польотів. Враховуючи, що основною мішенню іонізуючого випромінювання є кортико-лімбічна система переважно лівої, домінантної півкулі, зокрема, гіпокамп, суттєвий інтерес становить подальше вивчення радіоцеребральних ефектів космічної радіації, пов'язаних не лише з дисфункцією сенсорної системи, а й з порушеннями функцій інших сенсорних систем (зокрема, слухової) та гіпокампу. Особлива увага має бути зосереджена на вивченні порушень таких когнітивних функцій як навчання, увага, пам'ять (особливо короткотривала), вико-

terrorism, long-term space travel planning, etc. Numerous neurophysiological studies, including our own, suggest the multimodal dysfunction of the human brain sensory systems under the impact of ionizing radiation. When applying methods of cognitive auditory evoked potentials P300 the specific dose-dependent changes of the human brain information processes were found [81].

The linear regression relationship for cognitive component P300 amplitude decrease in the Wernicke's area, the projection of the posterior superior temporal gyrus (by criteria variable) proportionally to the radiation dose (predictor) when irradiated at doses > 0.05 Gy as well as cognitive component P300 LP increase, especially at doses $> 0.3–0.5$ Gy, was first detected. Thus, a possible radiocerebral effect threshold in Wernicke's area is 0.05 Gy. At doses > 0.5 Gy the functional relationship with radiation dose was found. The results obtained suggest the presence of radiation-induced disorders of cerebral functions arising from the low radiation doses exposure. This fact necessitates the further researches in order to establish dose thresholds for radiocerebral effects as well as further dynamic clinical and neurophysiological monitoring of individuals exposed to ionizing radiation to determine the neuropsychiatric consequences and prognosis of mentioned radiation-induced effect and timely application of appropriate health care measures.

The neurophysiological features revealed are fully consistent with hypotheses on both human CNS radiosensitivity and accelerated brain aging due to the low doses of ionizing radiation impact. The effects mentioned are calling into question the feasibility of long-term human flights into space (including Mars) until the development of adequate radiation-hygienic regulation for space crews and invention of means for radiation protection of space flights. Given that the main target of ionizing radiation is the cortico-limbic system of primarily left dominant hemisphere, particularly the hippocampus, the further study of the radiocerebral effects of space radiation associated not only with dysfunction of the visual sensory system, but also with other sensory systems (including auditory) impaired functions and hippocampus, is of great interest. Special attention should be paid to the study of disorders of such cognitive functions as learning, attention, memory (especially

навчі функції, мова (особливо імпресивна) та їх нейрофізіологічних корелятив. Для виявлення нейрофізіологічних біологічних маркерів іонізуючого випромінювання необхідні подальші міжнародні дослідження з адекватним дозиметричним супроводом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Luck S. J. Event-related potentials. APA Handbook of Research Methods in Psychology. Vol. 1: Foundations, Planning, Measures, and Psychometrics. Ed. by H. Cooper, P. Camic, D. L. Long, A. T. Panter, D. Rindskopf, K. J. Sher. Washington, DC, US: American Psychological Association, 2012. P. 523-546. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/13619-028>.
2. Luck S. J. The Oxford handbook of event-related potential components. Ed. by S. J. Luck, E. S. Kappenman. Oxford University Press: Academic, 2012. 664 p.
3. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Москва : МЕДпресс-информ, 2003. 264 с.
4. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней : руководство для врачей. Москва : МЕДпресс-информ, 2011. 488 с.
5. Шагас Ч. Вызванные потенциалы мозга в норме и патологии. Москва: Мир, 1975. - 318 с.
6. Shagass C. Evoked brain potentials in psychiatry. New York: Plenum Press, 1972.
7. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. J. Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118. P. 2128-2148.
8. van Dinteren R., Arns M., Jongsma M. L. A., Kessels R. P. C. P300 development across the Lifespan: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014. Vol. 9 (2). P. e87347.
9. Davis P. A. Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. J. Neurophysiol. 1939. Vol. 2. P. 494-499.
10. Walter W. G., Cooper R., Aldridge V. J., McCallum W. C., Winter A. L. Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature. 1964. Vol. 203. P. 380-384.
11. Sutton S., Braren M., Zubin J., John E. R. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science. 1965. Vol. 150 (3700). P. 1187-1188.
12. Event related potentials: A methods handbook. Ed. T. C. Handy. Cambridge, MA: Bradford/MIT Press, 2005.
13. Loganovsky K. N., Yuryev K. L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 1: conventional EEG analysis. J. Neuropsych. Clin. Neurosci. 2001. Vol. 13 (4). P. 441-458.
14. Loganovsky K. N., Yuryev K. L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. J. Neuropsych. Clin. Neurosci. 2004. Vol. 16 (1). P. 70-82.
15. Minamizawa T., Tsuchiya T., Eto H. The effects of ionizing radiation on the spontaneous and evoked brain electrical activity in rabbits. 2. The effects of x-rays on the hippocampal spontaneous electrical activity. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1967. Vol. 27 (9). P. 1243-1249 [in Japanese].

short-term), executive functions, language (especially impressive) and their neurophysiological correlates. To identify neurophysiological biological markers of ionizing radiation further international researches with adequate dosimetry support are necessary.

REFERENCES

1. Luck SJ. Event-related potentials. In: Cooper H, Camic P, Long DL, Panter AT, Rindskopf D, Sher KJ, editors. APA Handbook of research methods in psychology, Vol. 1: Foundations, planning, measures, and psychometrics. Washington, DC, US: American Psychological Association; 2012. p. 523-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1037/13619-028>.
2. Luck SJ, Kappenman ES, editors. The Oxford handbook of event-related potential components. Oxford University Press: Academic; 2012. 664 p.
3. Gnezdickij W. [Evoked brain potentials in clinical practice]. Moscow: MEDpress inform; 2003. 264 p. Russian.
4. Shagass C. Evoked brain potentials in psychiatry. New York: Plenum Press; 1972.
5. Shagass Ch. [Evoked brain potentials in normality and pathology]. Moscow: Mir; 1975. 318 p. Russian.
6. Zenkov LR. [Functional diagnostics of nervous diseases: a guideline for physicians]. Moscow: MEDpress inform; 2011. 488 p. Russian.
7. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. Clin Neurophysiol. 2007 Oct;118(10):2128-48.
8. van Dinteren R, Arns M, Jongsma ML, Kessels RP. P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Feb 13; 9(2):e87347.
9. Davis PA. Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. J Neurophysiol. 1939;2:494-9.
10. Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC, Winter AL. Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature. 1964 Jul 25;203:380-4.
11. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science. 1965 Nov 26;150(3700):1187-8.
12. Handy TC, editor. Event related potentials: A methods handbook. Cambridge, MA: Bradford/MIT Press; 2005.
13. Loganovsky KN, Yuryev KL. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident: part 1: conventional EEG analysis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13(4):441-58.
14. Loganovsky KN, Yuryev KL. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16(1):70-82.
15. Minamizawa T, Tsuchiya T, Eto H. The effects of ionizing radiation on the spontaneous and evoked brain electrical activity in

16. Minamisawa T., Tsuchiya T. Long-term changes in the averaged evoked potentials of the rabbit after irradiation with moderate X-ray doses. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1977. Vol. 43 (3). P. 416-424.
17. Minamisawa T., Yamamoto K., Tsuchiya T. Long-term effects of moderate X-ray doses on the averaged evoked potentials in the rabbit. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1980. Vol. 50 (1-2). P. 59-70.
18. Yaar I., Ron E., Modan B., Modan M., Peretz H. Long-term cerebral effects of small doses of X-irradiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses responses. Ann. Neurol. 1980. Vol. 8 (3). P. 261-268.
19. Yaar I., Ron E., Modan B., Peretz H, Modan B. Long-term effects of small doses of X-radiation applied in childhood, as manifested in adult visually evoked responses. Trans. Am. Neurol. Assoc. 1979. Vol. 104. P. 264-268.
20. Дутов В. Б., Пеймер С. И., Свердлов А. Г. Ранние и отставленные психофизиологические реакции человека на действие малых доз импульсного рентгеновского излучения. Тез. докл. 1-го Всесоюзного радиобиологического съезда. Т. 4. Пушино, 1989. С. 872-873.
21. Дутов В. Б., Свердлов А. Г., Кузнецов А. А. Действие импульсного рентгеновского излучения на центральную нервную систему человека. В кн.: Материалы Всесоюзной научной конференции «Изменение нервной системы человека при воздействии ионизирующей радиации». Москва: Институт биофизики, 1989. С. 107-109.
22. Нягу А. И., Логановский К. Н. Нейропсихиатрические эффекты ионизирующих излучений. Киев: Чернобыльинтеринформ, 1998. 368 с.
23. Коган А. М., Чесалин П. В. Изменения слуховых и зрительных вызванных потенциалов в различные сроки периода восстановления острой лучевой болезни. Материалы Всесоюзной научной конференции «Изменение нервной системы человека при воздействии ионизирующей радиации». Москва: Институт биофизики, 1989. С. 32-36.
24. Логановский К. Н. Информационные процессы мозга и особенности психической деятельности лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения (ИИ) в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). Республиканский межведомственный сборник «Проблемы радиационной медицины». Киев: МЗ Украины, НЦРМ АМН Украины, 1993. Вып. 5. С. 186-189.
25. Логановский К. Н. Клинико-нейрофизиологическая характеристика функционального состояния сомато-сенсорной афферентной системы у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС : дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.13 и 14.00.18. Киев: Украинский научный центр радиационной медицины АМН Украины 1993. 195 с.
26. Логановский К. Н. Неврологические и психопатологические синдромы в отдаленном периоде воздействия ионизирующих излучений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 100 (4). С. 15-21.
27. Логановский К. Н. Топографическое картирование сомато-сенсорных вызванных потенциалов (ССВП) у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС. Вопросы радиационной психиатрии : материалы конф. Украины и СНГ. Киев, 1993. С. 63-64.

- rabbits. 2. The effects of X-rays on the hippocampal spontaneous electrical activity. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1967 Dec;27(9):1243-9. Japanese
16. Minamisawa T, Tsuchiya T. Long-term changes in the averaged evoked potentials of the rabbit after irradiation with moderate X-ray doses. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1977 Sep;43(3):416-24.
17. Minamisawa T, Yamamoto K, Tsuchiya T. Long-term effects of moderate X-ray doses on the averaged evoked potentials in the rabbit. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1980 Oct;50(1-2):59-70.
18. Yaar I, Ron E, Modan B, Modan M, Peretz H. Long-term effects of small doses of X-radiation applied in childhood, as manifested in adult visually evoked responses. Trans Am Neurol Assoc. 1979;104:264-8.
19. Yaar I, Ron E, Modan M, Peretz H, Modan B. Long-term cerebral effects of small doses of X-irradiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses. Ann Neurol. 1980 Sep;8(3):261-8.
20. Dutov VB, Pejmer SI, Sverdlov AG. [Early and delayed psychophysiological human reactions to low doses of impulse X-rays impact]. In: [Proceedings of the 1st All-union Radiobiological Congress]; Puschino, USSR. 1989; Vol. 4. p. 872-3. Russian.
21. Dutov VB, Sverdlov AG, Kuznetsov AA. [Action of the impuls X-rays on the central nervous system]. In: Torubarov FS, editor. [Proceedings of the All-Union Scientific Conference: The human nervous system alteration upon exposure to ionizing radiation]. Moscow: Institute for Biophysics; 1989. p. 107-9. Russian.
22. Nyagu AI, Loganovsky KN. [Neuropsychiatric effects of ionizing radiation]. Kiev: Chernobyinterinform; 1998. 368 p. Russian.
23. Kogan AM, Chesalin PV. [Auditory and visual evoked potentials changes in different terms of the restitution period of the acute radiation sickness]. In: Torubarov FS, editor. [Proceedings of the All-union Scientific Conference: The human nervous system alteration upon exposure to ionizing radiation]. Moscow: Institute for Biophysics; 1989. p. 32-6. Russian.
24. Loganovsky KN. [Brain information processes and mental activity features in persons exposed to ionizing radiation (IR) as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (CNPP)]. In: Republican interdepartmental collected articles «Problems of radiation medicine». Kiev: The Ministry of Public Health of Ukraine, RCRM AMS of Ukraine. 1993;5:186-9. Russian.
25. Loganovsky KN. Characteristic of the functional state of the somato-sensory afferent system in persons exposed to ionising radiation as a result of the Chernobyl accident [dissertation]. Kyiv: Ukrainian Scientific Centre for Radiation Medicine of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 1993. 195 p.
26. Loganovsky KN. Neurological and psychopathological syndromes in the follow-up period after exposure to ionizing radiation. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2000;100(4):15-21. Russian.

28. Логановский К. Н. Влияние ионизирующего излучения на информационные процессы мозга человека. Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле : материалы междунар. конф., 24-28 мая 1995 г., г. Киев, Украина. Киев: Хрещатик, 1995. С. 52.
29. Логановський К. М. Психічні розлади при дії іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи: нейрофізіологічні механізми, уніфікована клінічна діагностика, лікування: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.01 і 14.00.16. Київ: Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 2002. 462 с.
30. Нягу А. И., Логановский К. Н., Чупровская Н. Ю. и др. Пострадиационная энцефалопатия в отдаленный период острой лучевой болезни. Укр. мед. часопис. 1997. № 2(2). С. 33-44.
31. Нягу А. И., Логановский К. Н., Юрьев К. Л., Здоренко Л. Л. Психофизиологические последствия облучения. Междунар. журн. радиац. медицины. 1999. № 2. С. 3-24.
32. Юрьев К. Л. Клинико-нейрофизиологическая характеристика функционального состояния ствола мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: материалы междунар. конф., 24-28 мая 1995 г., г. Киев, Украина. Киев: Хрещатик, 1995. С. 84.
33. Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Schizophr. Bull. 2000. Vol. 26 (4). P. 751-773.
34. Loganovsky K., Kovalenko A., Chuprovskaja N. et al. Remote neuropsychiatric effect. Health effects of the Chornobyl accident ? a quarter of century aftermath. Chapter 17. Nervous System and Psychosocial Aspects. Ed. by A. Serdiuk, V. Bebashko, D. Bazyka, S. Yamashita. Kyiv: DIA. P. 464-472.
35. Nyagu A. I., Loganovsky K. N. Neurophysiological appropriateness of ionising radiation effects. Low doses of ionising radiation: biological effects and regulatory control. IAEA-TECDOC-976: contributed papers of Int. Conf., 17-21 November 1997, Seville. IAEA, WHO, UNSCEAR. 1997. P. 261-264.
36. Nyagu A. I., Loganovsky K. N., Vaschenko E. A., Yuriev K. L. Psychophysiological effects of chronical irradiation as a result of the Chernobyl disaster. Book of extended synopsis of International Conference «One decade after Chernobyl». Vienna: EC, IAEA, WHO, 1996. P. 347-348.
37. Nyagu A. I., Loganovsky K. N., Yuriev K. L., Loganovskaja T. K. Central mechanisms of visual afferentation in patients with consequences of acute radiation sickness as a result of the Chernobyl accident. Abstracts of NATO Advanced Research Workshop on Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination. Kiev, 1997. P. 41.
38. Nyagu A. I., Loganovsky K. N., Yuryev K. L. Psychological consequences of nuclear and radiological accidents: delayed neuropsychiatric effects of the acute radiation sickness following Chernobyl. Follow-up of delayed health consequences of acute accidental radiation exposure. Lessons to be learned from their medical management. IAEA-TECDOC-1300, IAEA, WHO. Vienna: IAEA, 2002. P. 27-47.
39. Логановский К. Н. Значение метода сомато-сенсорных вызванных потенциалов в дифференциальной диагностике патологических состо-

27. Loganovsky KN. [Topographic mapping of somatosensory evoked potentials (SSEP) in persons exposed to ionizing radiation as a result of Chernobyl accident]. In: [Proceedings of the Ukraine and CIS Conference: The radiation psychiatry issues]. Kiev: The Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev research institute for general and forensic psychiatry, Minchernobyl of Ukraine; 1993. p. 63-4. Russian.
28. Loganovsky KN. Ionizing radiation effect on human brain information processess. In: Proceeding of the International Conference on the Mental Health Consequences of the Chernobyl Disaster: Current State and Future Prospects, May 24-28, 1995, Kiev, Ukraine. Kiev: Chreshchatik Publishing House; 1995. p. 52.
29. Loganovsky KN. Mental disorders at exposure to ionising radiation as a result of the Chernobyl accident: neurophysiological mechanisms, unified clinical diagnostics, treatment [dissertation]. Kyiv: Scientific Centre for Radiation Medicine of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2002. 462 p.
30. Nyagu AI, Loganovsky KN, Chuprovskaja NYu, Vashchenko EA, Kostjuchenko VG, Zazimko RN, et al. [Postradiation encephalopathy in the remote period of acute radiation sickness]. Ukr Med Journal. 1997;2(2):33-44. Russian.
31. Nyagu AI, Loganovsky KN, Yuryev KL, Zdorenko LL. Psychophysiological aftermath of irradiation. International Journal of Radiation Medicine, 1999;2:3-24.
32. Yuryev KL. Clinical and neurophysiological characteristic of the brainstem function in Chernobyl NPP accident consequences cleaning up participants. In: Proceeding of the International Conference on the Mental Health Consequences of the Chernobyl Disaster: Current State and Future Prospects, May 24-28, 1995, Kiev, Ukraine. Kiev: Chreshchatik Publishing House, 1995. p. 85.
33. Loganovsky KN, Loganovskaja TK. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Schizophr. Bull. 2000;26(4):751-73.
34. Loganovsky K, Kovalenko A, Chuprovskaja N, Antipchuk Ye, Bomko M, Napreyenko A, et al. Remote neuropsychiatric effect. In: Serdiuk A., Bebashko V., Bazyka D., Yamashita S. editors. Health effects of the Chornobyl accident ? a quarter of century aftermath. Chapter 17. Nervous system and psychosocial aspects. Kyiv: DIA; 2011. p. 464-72.
35. Nyagu AI, Loganovsky KN. Neurophysiological appropriateness of ionising radiation effects. In: Low doses of ionising radiation: biological effects and regulatory control. IAEA-TECDOC-976. Contributed papers of International Conference, 17-21 November 1997, Seville. IAEA, WHO, UNSCEAR; 1997. p. 261-4.
36. Nyagu AI, Loganovsky KN, Vaschenko EA, Yuriev KL. Psychophysiological effects of chronical irradiation as a result of the Chernobyl disaster. In: Book of extended synopsis of International Conference «One decade after Chernobyl». Vienna: EC, IAEA, WHO; 1996. p. 347-8.
37. Nyagu AI, Loganovsky KN, Yuriev KL, Loganovskaja TK. Central mechanisms of visual afferentation in patients with consequences

- яний нервной системы, возникших после лучевого воздействия. Материалы III Междунар. конф. по проблемам медицины катастроф. Киев: Кабинет Министров Украины, Комиссия по чрезвычайным ситуациям, МЗ Украины, Управление здравоохранения Киевского горисполкома, 1991. Т. I. С. 100-102.
40. Нощенко А. Г. Віддалені ефекти впливу комплексу чинників радіоекологічної катастрофи на центральну нервову систему потерпілих. Київ: Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 1997. 238 с.
41. Нощенко А. Г., К. Н. Логановский. Особенности функционального состояния головного мозга у лиц, работающих в условиях 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС, с точки зрения возрастных изменений. Лікарська справа. 1994. № 2. С. 16-19.
42. Нощенко А. Г., Логановский К. Н. Оценка электрофизиологических проявлений процессов обработки сенсорной информации у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом вегетативной дистонии. Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС: тез. докл. Республ. науч.-практ. конф. Киев, 1991. С. 160-161.
43. Нягу А. И., Нощенко А. Г., Логановский К. Н. Особенности вызванных потенциалов на изменение зрительного паттерна и электрокожную стимуляцию у больных вегетативной дистонией. Тез. докл. 1-го совещания по картированию мозга. Москва: Отделение физиологии АН СССР, Институт высшей нервной деятельности (ВНД) и нейрофизиологии (НФ) АН СССР, Проблемная комиссия «Картирование мозга», 1991. С. 86-88.
44. Нягу А. И., Нощенко А. Г., Логановский К. Н. Отдаленные последствия психогенного и радиационного факторов аварии на Чернобыльской АЭС на функциональное состояние головного мозга человека. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1992. № 92 (4). С. 72-77.
45. Нягу А. И., Нощенко А. Г., Логановский К. Н. Влияние факторов 30-км зоны Чернобыльской АЭС на функциональное состояние систем афферентации человека. Материалы науч. конф. стран содружества с международным участием «Социально-психологические и психоневрологические аспекты последствия аварии на Чернобыльской АЭС», 28-30 сентября 1992 г., г. Киев, Ассоциация «Врачи Чернобыля», УНЦРМ. Киев, 1993. С. 140-144.
46. Loganovsky K. N. Psychophysiological features of somatosensory disorders in victims of the Chernobyl accident. Hum. Physiol.; [translated from Fiziologiya Cheloveka]. 2003. Vol. 29 (1). P. 110-117.
47. Loganovsky K. N. Vegetative-vascular dystonia and osteoalgetic syndrome or Chronic Fatigue Syndrome as a characteristic after-effect of radioecological disaster: the Chernobyl accident experience. Journal of Chronic Fatigue Syndrome. 2000. Vol. 7 (3). P. 3-16.
48. Ващенко Е. А. Некоторые показатели функционального состояния нервной системы людей, подвергшихся действию комплекса неблагоприятных факторов Чернобыльской катастрофы. Физиол. журн. 1993. № 39 (5-6). С. 10-18
49. Логановська Т. К. Психічні розлади у дітей, які зазнали внутрішньотробоного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: дис. ...канд. мед. наук : 03.00.01. Київ: Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 2005. 253 с.

- of acute radiation sickness as a result of the Chernobyl accident. In: Abstracts of NATO Advanced Research Workshop on Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination. Kiev, 1996. p. 41
38. Nyagu AI, Loganovsky KN, Yuryev KL. Psychological consequences of nuclear and radiological accidents: delayed neuropsychiatric effects of the acute radiation sickness following Chernobyl. In: Follow-up of delayed health consequences of acute accidental radiation exposure. Lessons to be learned from their medical management. IAEA-TECDOC-1300, IAEA, WHO. Vienna: IAEA, 2002. p. 27-47.
39. Loganovsky KN. [The method of somatosensory evoked potentials significance in differential diagnostics of the nervous system pathological states arisen after radiation exposure]. In: Proceedings of the 3d International Conference on emergency medicine issues. Kiev: Cabinet of Ministers of Ukraine, The committee on emergency situations, Ministry of Public Health of Ukraine, The department of Public Health of Kiev executive committee, 1991. Vol. I, p. 100-2. Russian.
40. Noshchenko AG. [The remote effects of complex factors impact on central nervous system of victims]. Kyiv: AMS of Ukraine, Research Center for Radiation Medicine; 1997. 238 p. Ukrainian.
41. Noshchenko AG, Loganovskii KN. The functional brain characteristics of people working within the 30-kilometer area of the Chernobyl Atomic Electric Power Station from the viewpoint of age-related changes. Lik Sprava. 1994 Feb;2:16-9. Russian.
42. Noshchenko AG, Loganovsky KN. [The evaluation of electrophysiological manifestations of sensory information processing in Chernobyl NPP accident consequences cleaning up participants having vegetative-vascular dystonia syndrome]. In: [Abstracts of Republican Theoretical and Practical Conference: «The Results of Assessment of Chernobyl NPP Accident Medical Consequences»]. Kiev, 1991. p. 160-1. Russian.
43. Nyagu AI, Noshchenko AG, Loganovsky KN. [The features of evoked potentials on visual pattern change and electrocutaneous stimulation in patients with vegetative-vascular dystonia]. In: [Abstracts of the 1st Conference on Brain Mapping]. Moscow: The Physiology department of The Academy of Sciences of the USSR, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of The Academy of Sciences of the USSR, The problem committee «Brain Mapping», 1991. p. 86-8. Russian.
44. Niagu AI, Noshchenko AG, Loganovskii KN [Late effects of psychogenic and radiation factors of the accident at the Chernobyl nuclear power plant on the functional state of human brain.] Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1992;92(4):72-7. Russian.
45. Nyagu AI, Noshchenko AG, Loganovsky [The influence of Chernobyl NPP 30-km zone factors upon functional state of human sensory afferentation system]. In: [Proceedings of the Scientific Conference of Commonwealth States with International Participance: Socio-psychological and Psychoneurological Aspects of Accident at the Chernobyl NPP], Kiev, 28-30 September 1992.

50. Loganovskaja T. K., Loganovsky K. N. Visual vertex potential and psychopathology of children irradiated in utero. *Int. J. Psychophysiol.* 2000. Vol. 35 (1). P. 69. (Abstracts of the 10th World Congress of the International Organization of Psychophysiology, Sydney, Australia, Feb 8-13 2000).
51. Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K., Nechayev S. Y., Antipchuk Y. Y., Bomko M. A. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 20 (3). P. 274-291.
52. Буртова Е. Ю., Кузнецова Е. В., Белова В. М. Характеристика когнитивных функций у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в период антенатального воздействия. *Вестник Челябинского государственного университета.* 2013. №7 (298). С. 79-81.
53. Школьник В. М., Погорелов А. В. Воздействие ионизирующего излучения на центральную нервную систему (по данным клиники и полимодальных вызванных потенциалов). *Лікарська справа.* 1998. № 3. С. 18-21.
54. Янович Л. А. Акустичні викликані потенціали в осіб, які зазнають впливу іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* 2009. Вип. 14. С. 176-181.
55. Янович Л. А. Функціональний стан зорової сенсорної системи в осіб, які зазнають впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС. *Український медичний часопис.* 2009. № 6 (74). С. 100-102.
56. Янович Л. А. Соматосенсорні викликані потенціали в осіб, які зазнають впливу іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС. *Гігієна населених місць.* 2010. № 56. С. 244-247.
57. Міщанчук Н. С. Вестибулярна дисфункція та сенсороневральна приглухуватість у учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції у динаміці післяаварійного періоду : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.19. Київ: Ін-т отоларингології ім. О. І. Коломійченка АМН України, 2009. 40 с.
58. Нягу А. И., Чупровская Н. Ю., Юрьев К. Л., мищанчук Н. С., Базаров В. Г., Сушко Ю. А. и др. Диагностика, профилактика, лечение слуховых и вестибулярных нарушений у пострадавших после аварии на Чернобыльской АЭС : методические рекомендации. Киев, 1994. 24 с.
59. Козак Н. С. Сравнительный анализ нейрофизиологических механизмов нарушения слуха различного генеза по показателям фоновой и вызванной биоэлектрической активности головного мозга. *Лікарська справа.* 1999. № 5. С. 49-52.
60. Николенко В. Ю., Валуцина В. М., Ластков Д. О., Тринус К. Ф. Состояние вестибулярного анализатора и психофизиологические показатели у горнорабочих и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. *Гигиена труда и профессиональные заболевания.* 1992. № 9-10. С. 5-7.
61. Ніколенко В. Ю. Невроотологічні аспекти захворювань в осіб, що приймали участь в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. *Лікарська справа.* 1998. № 7. С. 44-47.
62. Трінус К. Ф. Присінкові порушення як рання ознака та прогностичний критерій неврологічного дефіциту у осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи: дис... д-ра мед. наук: 14.01.15. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2006. 340 с.

- Kiev: Association «Chernobyl Doctors», USCRM, 1992. p. 140-4. Russian.
46. Loganovskii KN. Psychophysiological features of somatosensory disorders in victims of the Chernobyl accident. *Hum Physiol. (Moscow).* 2003;29(1):110-7.
47. Loganovsky KN. Vegetative-vascular dystonia and osteoalgetic syndrome or Chronic Fatigue Syndrome as a characteristic after-effect of radioecological disaster: the Chernobyl accident experience. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome.* 2000;7(3):3-16.
48. Vashchenko EA. [Some indicators of nervous system function in people exposed to harmful conditions of the Chernobyl accident]. *Fiziol Zh.* 1993 Sep-Dec;39(5-6):10-8. Russian.
49. Loganovskaja TK. [Mental disorders of children exposed to acute prenatal irradiation as a result of the Chernobyl accident] [dissertation]. Kyiv: Ukrainian Scientific Centre for Radiation Medicine of Academy of Medical Sciences of Ukraine, 2005. 253 p. Ukrainian.
50. Loganovskaja TK, Loganovsky KN. Visual vertex potential and psychopathology of children irradiated in utero. In: Abstracts of the 10th World Congress of the International Organization of Psychophysiology, Sydney, Australia, 8-13 February 2000. *Int. J. Psychophysiol.* 2000;35(1):69.
51. Loganovsky KN, Loganovskaja TK, Nechayev SY, Antipchuk YY, Bomko MA. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci. Summer.* 2008;20(3):274-91.
52. Burtovaya YeYu, Kuznetsova YeV, Belova MV. [The characteristics of cognitive functions in persons exposed to ionizing radiation during a period of antenatal development]. *CSU Bulletin.* 2013;7(298):79-81. Russian.
53. Shkol'nik VM, Pogorelov AV. [The action of ionizing radiation on the central nervous system (based on clinical and polymodal evoked potential data)]. *Lik Sprava.* 1998 May;3:18-21. Russian.
54. Yanovych LA. [Acoustic evoked potentials in people experienced ionizing radiation after Chornobyl accident]. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2009;14:176-81. Ukrainian.
55. Yanovych LA. [The functional state of visual system in persons being affected by ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident]. *Ukr Med Journal.* 2009 Nov-Dec;6(74):100-2. Ukrainian.
56. Yanovych LA. [Somatosensory evoked potentials in persons being affected by ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident]. *Hygiene Inhab Places.* 2010;56:244-7. Ukrainian.
57. Mishchanchuk NS. [Vestibular dysfunction and sensorineural hearing loss in Chernobyl NPP accident consequences cleaning up participants in the dynamics of the period after the accident] [synopsis of dissertation]. Kyiv: Academy of Medical Sciences of Ukraine, Institute for Otorhinolaryngology Named by Kolomijchenko OI of Academy of Medical Sciences of Ukraine, 2009. 40 p. Ukrainian.
58. Nyagu AI, Chuprovskaja NYu, Yuriev KL, Mishchanchuk NS, Bazarov VG, Sushko YuA, et al. [Diagnostics, prevention, treatment

63. Трінус К. Ф., Клименко О. І. Вестибулярна мігрень. *Лікарська справа.* 2003. № 1. С. 82-85.
64. Заболотный Д. И., Шидловская Т. В., Рымар В. В. Пути профилактики и лечения нарушений слуха у лиц, имевших контакт с радиацией. *Вестник оториноларингологии.* 2000. № 2. С. 9-15.
65. Заболотный Д. И., Шидловская Т. В., Рымар В. В. Состояние стволomозговых структур слухового анализатора у лиц, имевших контакт с радиацией. *Вестник оториноларингологии.* 2001. № 6. С. 17-19.
66. Римар В. В. Взаємозв'язок між станом різних відділів слухового аналізатора та мозкового кровообігу з урахуванням серцевої діяльності у осіб, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.19. Київ: Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка АМН України, 2004. 36 с.
67. Шидловская Т. А., Рымар В. В. Взаимосвязь между состоянием стволomозговых отделов слухового анализатора и данными реоэнцефалографии у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. *Вестник оториноларингологии.* 2000. № 4. С. 43-46.
68. Rymar V. V. Changes in the auditory system related to cerebral circulation in the Ukraine population after the Chernobyl disaster. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord).* 1999. Vol. 120(2). P. 89-92.
69. Жаворонкова Л. А., Белостоцкий А. П., Холодова Н. Б., Купцова С. В., Снегирева И. П., Куликов М. А. и др. Нарушения высших психических функций и когнитивных слуховых вызванных потенциалов у ликвидаторов Чернобыльской аварии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012. № 112(5). С. 47-54.
70. Zhavoronkova L. A., Belostotskii A. P., Kulikov M. A., Oknina L. B., Kholodova N. B., Kuptsova S. V. Features of cognitive auditory evoked potentials changes at participants of liquidation of chernobyl accident consequences the message II. The analysis of late component P300. *Hum. Physiol. [translated from Fiziologiya Cheloveka].* 2010. Vol. 36 (4). P. 22-33.
71. Zhavoronkova L. A., Belostotskii A. P., Kulikov M. A., Kuptsova S. V., Kholodova N. B., Oknina L. B. Specificity of auditory evoked potentials changes in participants of Chernobyl accident consequences: I. Analysis of early N1 component. *Hum. Physiol. [translated from Fiziologiya Cheloveka].* 2010. Vol. 36 (2). P. 32-43.
72. Loganovsky K., Loganovskaja T. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality following exposure to ionizing radiation. *Clinical Neuropsychiatry. Journal of Treatment Evaluation.* 2013. Vol. 10 (3-4). P. 174.
73. Lahteenmaki P. M., Holopainen I., Krause C. M., Helenius H., Salmi T. T., Heikki L. A. Cognitive functions of adolescent childhood cancer survivors assessed by event-related potentials. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. Vol. 36 (4). P. 442-450.
74. Moore 3rd B. D., Copeland D. R., Ried H., Levy B. Neurophysiological basis of cognitive deficits in long-term survivors of childhood cancer. *Arch. Neurol.* 1992. Vol. 49 (8). P. 809-817.
75. Krocza S., Steczkowska-Klucznik M., Kacinski M., Skoczen S. Assessment of cognitive functions in patients post acute lymphoblastic leukemia treatment used P300 event related potential. *Przegl. Lek.* 2006. Vol. 63, suppl. 1. P. 4-7.

- of auditory and vestibular disorders in victims after the accident at the Chernobyl NPP]. *Guidelines.* Kiev; 1994. 24 p. Russian.
59. Kozak NS. [A comparative analysis of the neurophysiological mechanisms of hearing disorders of different origins by the indices of the background and evoked bioelectrical activity of the brain]. *Lik Sprava.* 1999 Jul;5:49-52. Russian.
60. Nikolenko Vlu, Valutsina VM, Lastkov DO, Trinus KF. [Status of the vestibular analyzer and psychophysiological parameters in miners and crew members cleaning up the consequences of the Chernobyl nuclear plant accident]. *Gig Tr Prof Zabol.* 1992;(9-10):5-7. Russian.
61. Nikolenko Vlu. [The neuro-otological aspects of diseases in persons who took part in the cleanup of the aftermath of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station]. *Lik Sprava.* 1998 Oct-Nov;7:45-7. Ukrainian.
62. Trinus KF. [Vestibular disorders as an early sign and prognostic criterion of neurological deficit in persons affected by ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident] [dissertation]. Kyiv: Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, 2006. 340 p. Ukrainian.
63. Trinus KF, Klymenko OI. [Vestibular migraine]. *Lik Sprava.* 2003 Jan-Feb;1:82-5. Ukrainian.
64. Zabolotnyi DI, Shidlovskaja TV, Rymar WV. [Preventive care and treatment of hearing problems in persons exposed to radiation]. *Vestn Otorinolaringol.* 2000;(2):9-15. Russian.
65. Zabolotnyi DI, Shidlovskaja TV, Rymar WV. Brain stem structures in the acoustic pathways in radiation exposed persons. *Vestn Otorinolaringol.* 2001;(6):17-9. Russian.
66. Rymar WV. [The relationship between the state of different parts of auditory analyzer and brain blood circulation taking into account heart function in persons suffered from the Chernobyl disaster] [dissertation]. Kyiv: Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ukrainian, Institute for Otorhinolaryngology Named by Kolomijchenko OI of Academy of Medical Sciences of Ukraine, 2004. 36 p. Ukrainian.
67. Shidlovskaja TA, Rymar WV. [The relationship between the condition of the brain stem compartments of the acoustic analyzer and rheoencephalography in people who participated in the liquidation of the consequences of the Chernobyl' nuclear plant disaster]. *Vestn Otorinolaringol.* 2000;4:43-6. Russian.
68. Rymar WV. Changes in the auditory system related to cerebral circulation in the Ukraine population after the Chernobyl disaster. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1999;120(2):89-92.
69. Zhavoronkova LA, Belostotskii AP, Kholodova NB, Kuptsova SV, Snegireva IP, Kulikov MA, et al. [Higher mental functions and cognitive auditory event-related potentials impairment in liquidators of Chernobyl accident]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(5):62-9. Russian.
70. Zhavoronkova LA., Belostotskii AP, Kulikov MA, Oknina LB, Kholodova NB, Kuptsova SV. Specificity of auditory evoked potentials changes in participants of Chernobyl accident consequences:

76. Parageorgiou C. C., Dardoufas C., Kouloulis V., Ventouras E., Uzunoglu N., Vlahos L., Rambavilas A., Christodoulou G. Psychophysiological evaluation of short-term neurotoxicity after prophylactic brain irradiation in patients with small cell lung cancer: a study of event related potentials. *J. Neurooncol.* 2000. № 50 (3). P. 275-285.
77. Quik E. H., Valk G. D., Drent M. L., Stalpers L. J., Kenemans J. L., Koppeschaar H. P., van Dam P. S. Reduced growth hormone secretion after cranial irradiation contributes to neurocognitive dysfunction. *Growth Horm. IGF Res.* 2012. Vol. 22 (1). P. 42-47.
78. Bellone J. A., Rudbeck E., Hartman R. E., Szucs A., Vlkolinsky R. A single low dose of proton radiation induces long-term behavioral and electrophysiological changes in mice. *Radiat Res.* 2015. Vol. 184 (2). P. 193-202.
79. Quiroz Y. T., Ally B. A., Celone K., McKeever J., Ruiz-Rizzo A. L., Lopera F., Stern C. E., Budson A. E. Event-related potential markers of brain changes in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology.* 2011. Vol. 77. P. 469-475.
80. Polich J., Herbst K. L. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int. J. Psychophysiol.* 2000. Vol. 38(1). P. 3-19.
81. Loganovsky K. M., Kuts K. V. Cognitive evoked potentials P300 after radiation exposure. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2016. Iss. 21. C. 264-290.
82. Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки : в 2 ч. Ч. 2. Под ред. Б. Баарса, Н. Гейдж ; пер. с англ. под ред. В. В. Шульговского. Эл. изд. Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 467 с.). М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10».
83. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии : учеб. пособие для студ. высших учебных заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 384 с.
84. Цветкова Л. С. Нейропсихологическая реабилитация больных. Речь и интеллектуальная деятельность: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во Моск. психолого-социального ин-та; Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК», 2004. 424 с. (Серия «Библиотека психолога»).
85. Бизюк А. П. Основы нейропсихологии: учеб. пособие. СПб.: Речь, 2005. 293 с.
86. Гуськова А. К. Основные итоги и источники ошибок в установлении радиационного этиопатогенеза неврологических синдромов и симптомов. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007. № 107 (12). С. 66-70.
87. Гуськова А. К., Шакирова И. Н. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение (обзор). *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1989. № 89 (2). С. 138-142.
88. Логановский К. Н. Влияет ли ионизирующая радиация на головной мозг человека? *Український медичний часопис.* 2009. Т. 3. № 71. С. 56-69.
89. Hodges H., Katzung N., Sowinski P., Hopewell J. W., Wilkinson J. H., Bywaters T. et al. Late behavioural and neuropathological effects of local brain irradiation in the rat. *Behav. Brain Res.* 1998. Vol. 91 (1). P. 99-114.
90. Логановський К. М., Бузунов В. О., Чупровська Н. Ю., Бомко М. О., Чумак С. А. та ін. Удосконалення діагностики та реєстрації нервово-психічних розладів та цереброваскулярної патології у постраждалих

- I. Analysis of early N1 component. *Fiziol Cheloveka.* 2010;Mar-Apr;36(2):32-43 [Human Physiology, Translated from Fiziologiya Cheloveka].
71. Zhavoronkova LA, Belostotskii AP, Kulikov MA, Kuptsova SV, Kholodova HB, Oknina LB. Features of cognitive auditory evoked potentials changes at participants of liquidation of chernobyl accident consequences the message II. The analysis of late component P300. *Fiziol Cheloveka.* 2010 Jul-Aug;36(4):22-33 [Human Physiology, Translated from Fiziologiya Cheloveka].
72. Loganovsky K, Loganovskaja T. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality following exposure to ionizing radiation. *Clinical Neuropsychiatry. Journal of Treatment Evaluation.* 2013;10(3-4):174.
73. Lahteenmaki PM, Holopainen I, Krause CM, Helenius H, Salmi TT, Heikki LA. Cognitive functions of adolescent childhood cancer survivors assessed by event-related potentials. *Med Pediatr Oncol.* 2001 Apr;36(4):442-50.
74. Moore BD 3rd, Copeland DR., Ried H, Levy B. Neurophysiological basis of cognitive deficits in long-term survivors of childhood cancer. *Arch Neurol.* 1992 Aug;49(8):809-17.
75. Krocza S, Steczkowska-Klucznik M, Kacinski M, Skoczen S. Assessment of cognitive functions in patients post acute lymphoblastic leukemia treatment used P300 event related potential. *Przegl Lek.* 2006;63 Suppl 1:4-7. Polish.
76. Parageorgiou C, Dardoufas C, Kouloulis V, Ventouras E, Uzunoglu N, Vlahos L, Rambavilas A, Christodoulou G. Psychophysiological evaluation of short-term neurotoxicity after prophylactic brain irradiation in patients with small cell lung cancer: a study of event related potentials. *J Neurooncol.* 2000 Dec;50(3):275-85.
77. Quik EH, Valk GD, Drent ML, Stalpers LJ, Kenemans JL, Koppeschaar HP, van Dam PS. Reduced growth hormone secretion after cranial irradiation contributes to neurocognitive dysfunction. *Growth Horm IGF Res.* 2012 Feb;22(1):42-7.
78. Bellone JA, Rudbeck E, Hartman RE, Szucs A, Vlkolinsky R. A single low dose of proton radiation induces long-term behavioral and electrophysiological changes in mice. *Radiat Res.* 2015 Aug;184(2):193-202.
79. Quiroz YT, Ally BA, Celone K, McKeever J, Ruiz-Rizzo AL, Lopera F, Stern CE, Budson AE. Event-related potential markers of brain changes in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology.* 2011. Vol. 77. P. 469-475.
80. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol.* 2000;38(1):3-19.
81. Loganovsky KN, Kuts KV. Cognitive evoked potentials P300 after radiation exposure. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2016;21:264-290.
82. Baars BJ, Gage NM. Cognition, brain and consciousness: Introduction to cognitive neuroscience. 2nd edition. Burlington, USA: Academic Press; 2010. 672 p. eBook ISBN: 9780123814401.

- внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: метод. рек. Київ: ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України», Український центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи, 2010. 40 с.
91. National Aeronautics and Space Administration (NASA); Italian Space Agency (ASI). Anomalous long term effects in astronauts' central nervous system (ALTEA) - 07.14.16. URL: http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/137.html.
92. Cucinotta F. A., Alp M., Sulzman F. M., Wang M. Space radiation risks to the central nervous system. *Life Sciences in Space Research.* 2014. Vol. 2. P. 54-69.
93. Hellweg C. E., Baumstark-Khan C. Getting ready for the manned mission to Mars: the astronauts' risk from space radiation. *Naturwissenschaften.* 2007. Vol. 94 (7). P. 517-526.
94. Straume T., Blattnig S., Zeitlin C. Radiation hazards and the colonization of Mars: brain, body, pregnancy, in-utero development, cardio, cancer, degeneration. *J. Cosmol.* 2010. Vol. 12. P. 3992-4033.
95. Cucinotta F. A., Kim M. H., Chappell L. J., Huff J. L. How safe is safe enough? Radiation risk for a human mission to Mars. *PloS One.* 2013. Vol. 8 (10). P. e74988. doi: 10.1371/journal.pone.0074988. eCollection 2013.
96. Scrimaglio R., Nurzia G., Rantucci E., Segreto E., Finetti N., Di Gaetano A., et al. Simulation of the ALTEA experiment on the International Space Station with the Geant 3.21 program. *Advances in Space Research.* 2006. Vol. 37 (9). P. 1770-1776. doi: 10.1016/j.asr.2004.11.029.
97. Fuglesang C., Narici L., Picozza P., Sannita W. G. Phosphenes in low earth orbit: survey responses from 59 astronauts. *Aviation, Space, and Environmental Medicine.* 2006. Vol. 77 (4). P. 449-452.
98. Casolino M., Bidoli V., Furano G., Minori M., Morselli A., Narici L., et al. The Sileye-3/Alteino experiment on board the International Space Station. *Nuclear Physics B.* 2002. Vol. 113 (1-3). P. 71-78. doi: 10.1016/S0920-5632(02)01824-8.
99. Acharya M. M., Patel N. H., Craver B. M., Giedzinski E., Tseng B. P., et al. Consequences of low dose ionizing radiation exposure on the hippocampal microenvironment. *PLoS One.* 2015. Vol. 10 (6). P. e0128316. doi: 10.1371/journal.pone.0128316.eCollection 2015.
100. Durante M. Space radiation protection: Destination Mars. *Life Sci. Space Res. (Amst.).* 2014. Vol. 1. P. 2-9. doi: 10.1016/j.lssr.2014.01.002.
101. La Tessa C., Di Fino L., Larosa M., Lee K., Mancusi D., Matthia D., Narici L., Zacont V. Simulation of Altea Calibration Data with Phits, Fluka and Geant4. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam interactions with materials and atoms.* 2009. Vol. 267 (21-22). P. 3549-3557. doi: 10.1016/j.nimb.2009.06.086.
102. Narici L. Heavy ions light flashes and brain functions: Recent observations at accelerators and in spaceflight. *New J. Physics.* 2008. Vol. 10 (7). P. 075010. doi: 10.1088/1367-2630/10/7/075010.
103. Marazziti D., Baroni S., Catena-Dell'Osso M., Schiavi E., Ceresoli D., Conversano C., Dell'Osso L., Picano E. Cognitive, psychological and psychiatric effects of ionizing radiation exposure. *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 19 (12). P. 1864-1869.
104. Психофизиология: учебник для вузов. Под ред. Ю. И. Александрова. 4-е изд. СПб.: Питер, 2014. 464 с.
105. Trinus K. F., Claussen C. F., Schneider D., Demidenko N. V. Studies

83. Luria AR. [The fundamentals of neuropsychology]. Moscow: Academiya; 2003. 384 p. Russian.
84. Tsvetkova LS. [Neuropsychological rehabilitation of patients. Speech and intellectual activity]. 2nd edition. Moscow: Publishing of Moscow Psychosocial Institute; 2004. 424 p. Russian.
85. Bizjuk AP. [The fundamentals of neuropsychology: A guideline]. Sankt-Petersburg: Rech; 2005. 293 p. Russian.
86. Gus'kova AK. [Establishment of the radiation etiopathogenesis of neurological syndromes and symptoms: summary and sources of mistakes]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2007;107(12):66-70. Russian.
87. Gus'kova AK, Shakirova IN. [Reaction of the nervous system on alternative ionizing irradiation]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1989;89(2):138-42. Russian.
88. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain? *Ukr Med Journal.* 2009;3(71):56-69.
89. Hodges H, Katzung N, Sowinski P, Hopewell JW, Wilkinson JH, Bywaters T, et al. Late behavioral and neuropathological effects of local brain irradiation in the rat. *Behav Brain Res.* 1998;91(1):99-114.
90. Loganovsky KM, Buzunov VO, Chuprovskaya NYu, Bomko MO, Chumak SA, et al. [Improving of diagnosis and registration of neuropsychiatric disorders and cerebrovascular disease in victims due to the Chernobyl accident: Guidelines]. Kyiv: State Institution «National Research Centre for Radiation Medicine», «Ukrmedpatentinform»; 2010. 40 p. Ukrainian.
91. National Aeronautics and Space Administration (NASA); Italian Space Agency (ASI). Anomalous Long Term Effects in Astronauts' Central Nervous System (ALTEA) - 07.14.16 [Internet]. Available from: http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/137.html.
92. Cucinotta FA, Alp M, Sulzman FM, Wang M. Space radiation risks to the central nervous system. *Life Sciences in Space Research.* 2014;2:54-69.
93. Hellweg CE, Baumstark-Khan C. Getting ready for the manned mission to Mars: the astronauts' risk from space radiation. *Naturwissenschaften.* 2007;94(7):517-26.
94. Straume T, Blattnig S, Zeitlin C. Radiation hazards and the colonization of Mars: brain, body, pregnancy, in-utero development, cardio, cancer, degeneration. *J Cosmol.* 2010;12:3992-4033.
95. Cucinotta FA, Kim MH, Chappell LJ, Huff JL. How safe is safe enough? Radiation risk for a human mission to Mars. *PLoS One.* 2013;8(10):e74988. doi: 10.1371/journal.pone.0074988. eCollection 2013.
96. Scrimaglio R, Nurzia G, Rantucci E, Segreto E, Finetti N, Di Gaetano A, et al. Simulation of the ALTEA experiment on the International Space Station with the Geant 3.21 program. *Advances in Space Research.* 2006;37(9):1770-6. doi: 10.1016/j.asr.2004.11.029.
97. Fuglesang C, Narici L, Picozza P, Sannita WG. Phosphenes in low earth orbit: survey responses from 59 astronauts. *Aviation, Space, and Environmental Medicine.* 2006;77(4):449-52.

of vestibular disorders after Chernobyl - a specific vestibular syndrome. Neurotology Newsletter. 1995. Vol. 2 (1). P. 46-53.

106. Huang W.-J., Chen W.-W., Zhang X. The neurophysiology of P 300 - an integrated review. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 19. P. 1480-1488.

107. Chancellor J. C., Scott G. B., Sutton J. P. Space Radiation: The number one risk to astronaut health beyond low earth orbit. Life (Basel). 2014. Vol. 4 (3). P. 491-510. doi: 10.3390/life4030491.7.

98. Casolino M, Bidoli V, Furano G, Minori M., Morselli A., Narici L., et al. The Sileye-3/Alteino experiment on board the International Space Station. Nuclear Physics B. 2002;113(1-3):71-8. doi: 10.1016/S0920-5632(02)01824-8.

99. Acharya MM., Patel NH, Craver BM, Tran KK, Giedzinski E, Tseng BP, et al. Consequences of low dose ionizing radiation exposure on the hippocampal microenvironment. PLoS One. 2015;10(6): e0128316. doi: 10.1371/journal.pone.0128316.eCollection 2015.

100. Durante M. Space radiation protection: Destination Mars. Life Sci Space Res (Amst). 2014;1:2-9. doi: 10.1016/j.lssr.2014.01.002.

101. La Tessa C, Di Fino L, Larosa M, Lee K., Mancusi D., Matthia D., Narici L., Zaconté V. Simulation of ALTEA calibration data with PHITS, FLUKA and GEANT4. Nuclear instruments and methods in physics research Section B: Beam interactions with materials and atoms. 2009;267(21-22):3549-57. doi: 10.1016/j.nimb.2009.06.086.

102. Narici L. Heavy ions light flashes and brain functions: Recent observations at accelerators and in spaceflight. New J Physics. 2008;10(7):075010. doi: 10.1088/1367-2630/10/7/075010.

103. Marazziti D, Baroni S, Catena-Dell'Osso M, Schiavi E, Ceresoli D, Conversano C, Dell'Osso L, Picano E. Cognitive, psychological and psychiatric effects of ionizing radiation exposure. Curr Med Chem. 2012;19(12):1864-9.

104. Alexandrov Yul, editor. [Psychophysiology: A textbook for universities]. 4th ed. Sankt-Petersburg: Piter; 2014. 464 p. Russian.

105. Trinus KF, Claussen CF, Schneider D, Demidenko NV. Studies of vestibular disorders after Chernobyl s a specific vestibular syndrome. Neurotology Newsletter. 1995;2(1):46-53.

106. Huang W-J, Chen W-W, Zhang X. The neurophysiology of P300 - an integrated review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19:1480-8.

107. Chancellor JC, Scott GB, Sutton JP. Space radiation: The number one risk to astronaut health beyond low earth orbit. Life (Basel). 2014;4(3):491-510. doi: 10.3390/life4030491.7

Стаття надійшла до редакції 17.02.2017

Received: 17.02.2017

УДК 616.66/.67-002.4-08

Ю. О. Мицик✉, Ю. Б. Борис, І. В. Дац, Л. В. Манюк, О. С. Ільчишин, О. Я. Солдатенко, І. В. Данилейченко, І. О. Макогонов, Н. М. Скалецька

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІЮ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ХВОРИХ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ І ШЛЯХИ ЙОГО УНИКНЕННЯ

Одним із результатів дії іонізуючого випромінювання на клітину є поява генетичних мутацій, які в свою чергу можуть призводити до розвитку злоякісних захворювань. Доза опромінення хворого при абдомінальному КТ-обстеженні під час діагностики нирково-клітинного раку (НКТ) становить близько 5 мГр (5 мЗв) при звичайному обстеженні і може зростати до 50 мГр (50 мЗв) при мультифазному. До недавнього часу вважалося нецільним напряму оцінювати ризик виникнення онкологічної патології під впливом таких відносно малих доз опромінення. В останні роки підтверджено важливу роль іонізуючого опромінення, отриманого хворими під час діагностичних процедур, у розвитку злоякісних новоутворень багатьох органів. При мультифазному КТ-скануванні, яке рутинно застосовується при діагностиці НКТ, 1 випадок розвитку радіаційно-індукованого раку припадає на 250 (180–370) сканувань у жінок і на 330 (240–490) у чоловіків. Доведений зв'язок між проведенням комп'ютерної томографії з дозою опромінення > 7,5 мЗв і ушкодженням ДНК хворих. Одним із шляхів уникнення променевого навантаження на хворого при діагностиці НКТ є ширше застосування магнітно-резонансної томографії і використання рентген-трубок зі зниженим вольтажем, проте, необхідні подальші дослідження у цьому напрямку.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, діагностика, нирково-клітинний рак, шкідливість.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 69–78.

Yu. O. Mytsyk✉, Yu. B. Borys, I. V. Datz, L. V. Manyuk, O. S. Ilchyshyn, O. Ya. Soldatenko, I. V. Danyleychenko, I. O. Makogonov, N. M. Skaletska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine

A modern view on the effect of ionizing radiation on patients with diagnosis of nuclei-cell cancer and its dischariationn

One of the effects of the ionizing radiation on the cell is the emergence of genetic mutations which may lead to cancer development. The patients' exposure dose during diagnostics of renal cell carcinoma (RCC) by means of ordinary CT amounts to 5 mGy (5 mSv) and it can rise up to 50 mGy (5mSV) in the setting of multiphase scan. Until recent times, the evaluation of a risk for the cancer development caused by such relatively small doses of radiation exposure has been considered unnecessary. Nowadays, the influence of ionizing radiation during diagnostic procedures has been proved to increase the risk of cancer development significantly. The multiphase CT, routinely used in RCC diagnostics, results in 1 case of radiation-induced cancer per 250 (180–370) scans in female and per 330 (240–490) scans in male individuals. There is a proved association between CN scans in dose > 7,5 mSv and patients' DNA damage. Thus, one of the ways to avoid radiation exposure of the patients with RCC is wider application of MRI and X-ray tubes of decreased voltage, however, further investigations in this field are still required.

Key words: ionizing radiation, diagnostics, renal-cell carcinoma, harmfulness.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:69-78.

✉ Мицик Юліан Олегович, e-mail: mytsyk.yulian@gmail.com

ВСТУП

На сучасному етапі діагностика нирково-клітинного раку (НКТ) ставить перед клініцистом ряд питань, без відповіді на які неможливе оптимальне планування лікувальної тактики, а також передбачення онкологічних результатів лікування. Ключове місце у діагностичному процесі при НКТ належить крос-секційним (cross-sectional) методам променевої діагностики, в першу чергу тим, за допомогою яких можливе проведення стадіювання захворювання, та які дозволяють характеризувати фактори, що мають ключовий вплив на вибір клінічної стратегії, а саме: променеві ознаки злоякісності при диференціації з доброякісними пухлинами нирки; розмір і поширеність пухлинного процесу; наявність некротичних змін, вираженої мікроангіогенезу, кальцифікацій, кістозних компонентів, вузлового варіанту контрастного посилення. Сьогодні існує два основні методи променевої діагностики, які володіють вищевказаними властивостями — це комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Давно доведеним є негативний вплив іонізуючого випромінювання, (такого як Х-промені, які застосовуються при КТ, чи γ-хвилі при радіонуклідних методах обстеження) на організм людини. Одним із результатів дії іонізуючого випромінювання на клітину є поява генетичних мутацій, які в свою чергу можуть призводити до розвитку злоякісних захворювань [1, 2]. Доза опромінення хворого при абдомінальному КТ-обстеженні під час діагностики НКТ становить близько 5 мГр (5 мЗв) при звичайному обстеженні і може зростати до 50 мГр (50 мЗв) при мультифазному [3]; при позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) вона складає в середньому 6 мГр (6,3 мЗв) та при ПЕТ/КТ — 9–30 мГр (9–30 мЗв) [4]. До недавнього часу вважалося недоцільним напряму оцінювати ризик виникнення онкологічної патології під впливом таких відносно малих доз опромінення, це виконувалося непрямим шляхом, аналізуючи ризики, які спостерігаються при великих дозах опромінення, як у дослідженні Life Span Study, до якого входили особи, які вижили після атомних бомбардувань в Японії [5]. Проте, в останні роки велику увагу науковців привертає ризик розвитку раку внаслідок радіаційного опромінення хворих під час КТ та радіонуклідних методах обстеження.

Комп'ютерна томографія є «золотим стандартом» у діагностиці і визначенні характеристик НКТ, з чутливістю в межах від 88 % до 96 % [6]. Проведення КТ для діагностики НКТ повинно включати в себе візу-

INTRODUCTION

Physicians have currently faced a number of unsolved problems concerned with the diagnostics of renal cell carcinoma (RCC). The following situation hinders the development of optimal therapeutic planning and tactics, as well as the prediction of oncologic treatment outcomes. The dominant role in the diagnostic process of RCC belongs to the cross-sectional imaging methods mainly to those enabling the performance of the disease staging and allowing to characterize the factors having a key influence on the selection of clinical strategy, namely: imaging hallmarks of malignancy in differentiating from benign kidney tumors, the size and extension of the tumor, the presence of necrotic changes, expressed microvascularization, calcifications, cystic components, nodular architecture of contrast enhancement. Today, there are two main methods of imaging having the mentioned above capabilities. These are — computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).

The negative influence of ionizing radiation (X-rays used in CT or γ-waves in radionuclide examination methods) on the human organism was proved long ago. The appearance of genetic mutations is known as one of the resulting actions of ionizing radiation on the cell that can subsequently cause the development of malignant diseases [1, 2]. The dose of patient's radiation exposure during the abdominal CT examination aimed at RCC diagnosis approximates 5 mGy (5 mSv) during casual examination and can increase up to 50 mGy (50 mSv) in a multiphase setting [3]; in case of positron emission tomography (PET) its medium amount is 6 mGm (6.3 mSv) and in case of PET/CT — 9–30 mGy (9–30 mSv) [4]. Until recently it has been considered pointless to perform direct risk evaluation of the oncologic pathology development under the influence of such relatively insignificant radiation doses. The procedure was performed indirectly by the estimation of risks monitored in cases of high dose radiation. The Life Span Study which included individuals who survived after the bombing attacks in Japan is one of the examples [5]. However, currently the attention of scientists has been attracted by the risk of cancer development as the result of patient radiation exposure during the CT and radionuclide examination methods.

Computed tomography is a «golden standard» in the diagnostics of RCC with the sensitivity ranging from 88 % up to 96 % [6]. The CT scanning for the diagnosis of RCC has to include the visualization

алізацію до і після внутрішньовенного введення йодовмісної контрастної речовини (якщо це можливо), оскільки ниркові пухлини, як правило, є ізоатenuйовані (ослаблені в тій же мірі, що й здорові оточуючі тканини) до нормальної паренхіми на невідсилені контрастом зображеннях, тоді як контрастне підсилення новоутворення є ключовою ознакою злоякісності. Трифазне КТ вважається оптимальним методом для виявлення і характеристики НКТ, а також визначення стадії пухлини. Було проведено ряд досліджень, які однозначно підтвердили важливу роль іонізуючого опромінення хворого, отриманого під час КТ, у розвитку злоякісних новоутворень багатьох органів. Так, за даними Berrington de Gonzalez et al. [7], у США прогнозована річна кількість випадків нововиявленого раку різних органів, що виник внаслідок проведення КТ, становила близько 29 000 (95% ДІ=15 000–45 000), при цьому найбільшу частку складали сканування черевної порожнини та тазу (n = 14 000). Третина випадків припадала на вікову групу 35–54 років і лише 15 % — на хворих віком до 18 років; 66 % становили особи жіночої статі [7]. Такі дані були підтверджені дослідженнями Smith-Bindman та колег [8], в якому було доведено, що проведення мультифазного КТ-сканування черевної порожнини при середній ефективній дозі 31 мЗв призводить до позитивного ризику розвитку раку до 11,1 випадку на 1000 хворих (в середньому 4 випадки на 1000 хворих). Також було встановлено, що на кожні 470 (380–700) звичайних КТ-сканувань черевної порожнини з контрастом у жінок і на 620 (510–930) у чоловіків, припадає 1 випадок розвитку радіаційно-індукованого раку. Такі показники ставали ще критичнішими при мультифазному КТ-скануванні (яке рутинно застосовується при діагностиці НКТ) і становили 1 випадок розвитку радіаційно-індукованого раку на 250 (180–370) сканувань у жінок і на 330 (240–490) у чоловіків [8].

Нещодавнє дослідження до якого увійшло 180 000 осіб молодого віку (до 22 років), яким проводилась КТ, показало, що опромінення у кумулятивній дозі 50 мГр майже втричі підвищувало ризик розвитку лейкемії, а в кумулятивній дозі 60 мГр потроювало ризик розвитку раку головного мозку [9]. У масштабному австралійському дослідженні групи австралійських дослідників на чолі з Mathews J. [10], до якого увійшло майже 10,9 мільйона хворих молодого віку з різною патологією (з них 680 000 було проведено КТ), було виявлено, що у пацієнтів, яким хоч один раз була проведена КТ, ризик виникнення он-

before and following the intravenous injection of the iodine contrasting substance (if it is possible), since the renal tumors are mainly isoattenuated (attenuated to the same degree as the healthy surrounding tissues) to normal parenchyma on the pre-contrast images; increased contrast enhancement of the renal lesion is the key indicator of its malignant nature. A 3-phase CT is considered the most optimal method in the detection and characterization of the RCC as well as the tumor staging. There are a number of studies proving adverse effect of ionizing radiation on the patient during the CT contributing to the development of cancer in multiple organs. Thus, the paper of Berrington de Gonzalez et al. [7] makes the prognosis about the annual number of newly detected cases in the USA of multiorgan cancer which resulted from the CT scanning and accounted 29,000 (95 % CI = 15,000–45,000). The abdominal and pelvic CT scanning (n = 14,000) composed the biggest share among these CT examinations. The third of the cases included the patients aged 35–54 and only 15 % of patients were aged 18; a total of 66 % were female individuals [7]. Such data were approved by the research of Smith-Bindman and his colleagues [8]. The study shows that the multi-phase CT scan of the abdominal cavity with the medium effective dose 31 mSv causes the lifelong risk of cancer development in up to 11.1 cases among 1000 patients (in average 4 cases per 1000 patients). In addition, it has been determined that at least 1 case of radiation-induced cancer is found in every group of 470 (380–700) ordinary abdominal CT scans with the contrast in women and in each group of 620 (510–930) in men. The indexes tended to become more critical in the multi-phase CT scanning (routinely used for the diagnostics of RCC) and accounted 1 case of the development of radiation-induced cancer in 250 (180–370) female scans and in 330 (240–490) male ones [8].

One of the recent studies which included 180,000 young individuals (up to 22 year old) who had experienced the CT scanning showed that the radiation in the cumulative dose 50 mGy was associated with the increase of leukemia development in almost three times. The cumulative dose of 60 mGy increased the risk of brain cancer [9]. The massive Australian research by the group of scientists headed by J. Mathews [10] included 10.9 million young patients with different pathologies (a total of 680,000 of them underwent CT scanning). The study revealed that the risk of oncologic pathology

кологічної патології був на 24 % вищим, ніж у неопромінених пацієнтів. При цьому, злоякісні неопластичні процеси найчастіше уражали шлунково-кишковий тракт, м'які тканини, жіночі репродуктивні органи, сечовивідну систему, мозок, часто викликали меланому, лейкемію, мієлодисплазію та рак щитоподібної залози при середній ефективній дозі за одне сканування – 4,5 мЗв (еквівалент 4,5 мГр) [10]. Існують дані, що додатковий ризик розвитку летального випадку раку внаслідок типової дози опромінення, отриманої під час КТ, становить 1 на 2000 [11]. В інших дослідженнях також повідомлялось про вищий ризик розвитку раку при багаторазових КТ-обстеженнях [12] та у дітей і осіб молодого віку у порівнянні з дорослими особами [9]. Ще більш значне підвищення ризику розвитку радіаційно-індукованого раку спостерігалось при проведенні ПЕТ/КТ, внаслідок вищих доз і комбінованої дії джерел іонізуючого випромінювання [13, 14]. В 2015 р. Nguyen та колеги [15] за допомогою білкових і генетичних біомаркерів довели зв'язок між проведенням КТ з дозою опромінення > 7,5 мЗв та ушкодженням ДНК хворих [15].

У світі, людина внаслідок дії природних джерел іонізуючого випромінювання (радон, космічна радіація) щорічно отримує ефективну дозу опромінення в середньому 3 мЗв. В результаті проведення одного стандартного КТ-сканування черевної ділянки хворий отримує опромінення у дозі в середньому 7 мЗв, що відповідає 2-річній дозі від природного опромінення [16]. Проте, слід зазначити, що доза опромінення від природних джерел є вищою у осіб, які проживають на територіях з природним підвищеним радіаційним фоном (Івано-Франківська, Закарпатська та інші), а також на радіоактивно забруднених територіях (доза, отримана від техногенно посиленних природних джерел), що є вкрай актуальним для областей України, які найбільше постраждали внаслідок катастрофи на ЧАЕС (Рівненська, Волинська, Київська, Житомирська, Чернігівська, Черкаська тощо) [17]. Логічно, що у таких осіб опромінення, отримане при КТ чи ПЕТ, додатково підвищує ризик розвитку онкологічної патології, в тому числі НКР.

В останні роки у сучасній медицині сформувалась парадигма зменшення доз іонізуючого опромінення хворого, отриманих під час променевих методів обстеження, шляхом впровадження нових методик реконструкції зображення і технічних засобів (таких, як рентген-трубки зі зниженим вольтажем) [18–20]. Проте, достеменно невідома мінімальна доза опромінення, при якій ризик виникнення радіаційно-індукованого раку був би несуттєвим (чи нульовим),

development was 24 % higher among patients who had experienced CT at least once compared with non-scanned individuals. Thus, the malignant neoplastic processes affected gastro-intestinal tract, soft tissues, female reproductive organs, urinary system, brain and induced melanoma, leukemia, myelodysplasia and thyroid cancer in case of medium effective dose 4.5 mSv (equals to 4.5 mGy) during one scanning procedure [10]. There is an evidence that additional risk of lethal cancer outcomes caused by the typical radiation dose received during the CT procedure accounts 1 per 2000 persons [11]. Other studies also inform about higher risk of cancer development in case of multiple CT procedures [12] in children and young individuals in comparison with adults [9]. The procedure of PET/CT was associated with much higher risk of radiation-induced cancer development caused by higher doses and combined action of ionizing radiation sources [13, 14]. In 2015 Nguyen et al. used the protein and genetic biomarkers to prove the relationship between the carried out CT with the dose of >7,5 mSv and patients' DNA damage [15].

An average person in the world annually receives effective radiation dose of 4 mSv as a result of natural sources of ionizing radiation (radon, space radiation). As a result of one standard abdominal CT scanning a patient receives an average radiation dose of 7 mSv which corresponds to the dose received naturally for the 2-year period [16]. However, the received natural dose is higher in persons living in radiation polluted territories which is very important for the Ukrainian regions that suffered most after the Chernobyl nuclear accident (Rivne, Volyn, Kyiv, Zhytomyr, Chernihiv, Cherkasy etc) and with naturally increased radiation background (Ivano-Frankivsk, Zakarpattia etc) [17]. Logically, in such individuals the radiation received during CT or PET additionally increases the risk of oncologic pathology development including RCC.

In recent years medicine has developed a paradigm to decrease the ionizing radiation dose received by the patient during the radiation examination methods through the implementation of new methods of image reconstruction and technical tools (such as X-ray tubes with of decreased voltage) [18–20]. However, the minimal dose of radiation which would be decrease the risk of radiation-induced cancer to the minimal or zero point has been uncertain yet.

а новітні методики зі зниження дози опромінення все ще не дозволяють радикально її мінімізувати. Так, за даними Wahi-Anwar et al. [21], зниження дози опромінення більш ніж на 50 % під час КТ-діагностики НКР, спричиняло зростання кількості хибно-позитивних результатів [21].

Одним зі шляхів уникнення опромінення хворих з НКР є застосування МРТ. Проведено чимало досліджень для порівняння ефективності МРТ та КТ при діагностиці НКР. Згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації Урології (EAU) з НКР, виданими у 2017 р. [6], магнітно-резонансна томографія може використовуватися для характеристики і визначення стадії цього захворювання і є методом вибору для хворих з алергією на внутрішньовенні контрастні йодовмісні речовини, початковим ступенем ниркової недостатності, вагітних жінок (без ниркової недостатності), а також при спадкових формах НКР для зменшення променевого навантаження на хворого [6]. Однак, існує чимало досліджень, у яких висвітлена висока ефективність МРТ у діагностиці НКР, яка не поступається, а інколи навіть випереджає КТ. Так, за результатами ґрунтовного дослідження Д. В. Шукіна [22], чутливість, специфічність і точність МРТ при діагностиці НКР (n = 138) були високими і становили відповідно 89 %, 90 % і 90 %, а точність при диференціації кістозних, жирових та солідних ниркових мас складала 91 % [22], тоді як чутливість КТ для діагностики цього злоякісного новоутворення за даними Європейської Асоціації Урології коливається в межах 88–96 %. Крім цього, МРТ має переваги у порівнянні з КТ при характеристиці венозного ураження внаслідок НКР (чутливість і специфічність 90–100 % для МРТ і близько 87 % для мультиспіральної КТ) [6]. Подібно до КТ, магнітно-резонансна томографія при підозрі на НКР виконується до і після введення контрасту на основі гадолінію. Вважається, що в клінічних дозах контрастні речовини для МРТ на основі гадолінію не мають істотних нефротоксичних ефектів [23]. Проте деякими авторами був описаний зв'язок між застосуванням гадоліній-вмісних контрастів і розвитком нефрогенного системного фіброзу (НСФ) у пацієнтів з порушеною функцією нирок, проте доказова база щодо такого зв'язку ще наразі слабка. Слід зазначити, що розвиток НСФ пов'язують з введенням відносно високих доз гадоліній-вмісних контрастів (> 0,2 ммоль/кг) [24, 25]. Федеральне управління з лікарських засобів США (FDA) рекомендує не призначати контрастні речовини на основі гадолінію пацієнтам з гострою або вираженою

Moreover, the new techniques of radiation dose decrease do not allow minimizing it radically. Thus, according to the data of Wahi-Anwar et al., the decrease of radiation dose up to more than 50% during the CT imaging of RCC caused the significant increase in the number of false positive results [21].

One of the ways to avoid radiation exposure in patients with RCC is the usage of MRI. Numerous studies comparing the effectiveness of MRI and CT in the diagnostics of RCC have been already carried out. According to the recommendations of the European Association of Urology (EAU) on RCC issued in 2017, MRI can be used to characterize and determine the stage of this disease and can be the choice method for patients with allergy to intravenous contrast iodine-rich substances, primary stages of kidney failure, pregnant women (who do not have kidney failure) as well as for the hereditary forms of RCC aimed to lessen the radiation effect on patient [6]. There are also many studies highlighting high effectiveness of MRI in the diagnostics of RCC which is the same effective and in some cases even superior than CT. Thus, according to the data of the fundamental research carried out by D. V. Shukin [22] the sensitivity, specificity and accuracy of MRI in diagnostics of RCC (n = 138) were high and accounted 89 %, 90 % and 90 % respectively, while the accuracy in differentiation of cystic, adipose and solid kidney masses accounted 91 % [22]. According to the data of EAU the sensitivity of CT for the diagnostics of this malignant disease balanced between 88–96 %. Moreover, MRI benefits from CT in characteristics of venous involvement caused by RCC (the sensitivity and specificity 90–100 % for MRI and approximately 87 % for multispiral CT) [6]. MRI is performed before and after the injection of the gadolinium-based contrast if the RCC is suspected. It is believed that the gadolinium-based contrasting substances for MRI do not possess significant nephrotoxic effects [23]. However, some researchers described the relationship between the application of the gadolinium-based contrasts and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) in patients with kidney failure, while the evidence for this phenomenon is still insufficient. It is worth noting that the development of NSF is associated with the injection of relatively high doses of the gadolinium-based contrasts (> 0.2 mmol/kg) [24, 25]. The Food and Drug Association in the USA, recommends avoiding the administration of the gadolinium-based contrast

хронічною хворобою нирок, при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м; недавною трансплантацією печінки, нирок або гепаторенальним синдромом, якщо користь від введення конкретному пацієнту такого контрасту явно переважає потенційний ризик [26, 27]. З часу впровадження цих принципів, захворюваність на НСФ значно зменшилась [28]. За даними EAU така модальність МРТ, як дифузійно-зважені зображення (ДЗЗ) володіє потенціалом для диференційної діагностики НКР [6], проте у жодному з досліджень не було наведено даних, достатніх для використання променевих біомаркерів НКР на основі МРТ-зображень в широкій медичній практиці [29–32]. У наших попередніх публікаціях нами була продемонстрована висока ефективність застосування вимірюваного коефіцієнта дифузії ДЗЗ МРТ у якості променевого біомаркеру НКР, що дозволяло не тільки достовірно діагностувати дану патологію, але й проводити її диференціацію з доброякісними нирковими новоутвореннями, уникаючи використання контрастних речовин [33, 34].

Важливу роль у зменшенні чи уникненні променевого навантаження на хворого є застосування молекулярних біомаркерів у ранній діагностиці, скринінгу і післяопераційному веденні хворих із НКР. Так, виявлення аберантного гіперметилування генів-онкосупресорів APC, P16, RARbeta2, ARF продемонструвало досить високу чутливість при скринінгу НКР [35]. У великому дослідженні (n = 720) Morrissey та ін. [36], було встановлено, що скринінг НКР, використовуючи зразки сечі і визначення в них в концентрації aquaporin-1 (AQP1) та perilipin-2 (PLIN2), дозволив виявляти дане захворювання з чутливістю 95 % і специфічністю 91 % (AUC – 0,990). За даними опублікованого у 2017 р. дослідження Chan зі співавторами [37], визначення каскаду мутацій фумаратгідратази дозволило виявити НКР на ранній стадії. О. О. Строй та співавтори [38] визначили, що експресія мікроРНК-508-3р в крові хворих з НКР є достовірно нижчою, ніж у хворих з доброякісними пухлинами нирок і здорових осіб, що дозволило діагностувати НКР з чутливістю 84 % та специфічністю 91 %. Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, пошук циркулюючого біомаркеру НКР, який би дозволяв точно діагностувати дане захворювання на ранній стадії і міг би бути використаний для скринінгу все ще триває. В результаті нашого дослідження вперше було виявлено, що визначення у сечі хворих рівнів експресії miR-15a при диференційній діагностиці НКР і доб-

stances in patients with acute or expressed kidney diseases and the glomerular filtration rate (GFR) < 30 ml/m/1,73 m; recent liver or kidney transplant or hepatorenal syndrome unless the advantages of the injection of such contrast are obviously higher than potential risk in specific patients [26, 27]. Since the implementation of these principles the morbidity of NSF has decreased significantly [28]. By the data of EAU such modality of MRI as diffusion-weighted imaging (DWI) possesses a potential for the differential diagnostics of RCC [6]. However, none of the studies presents the data that are sufficient to apply radiological biomarkers of RCC based on the MRI in common medical practice [29–32]. Our previous publications demonstrated high efficacy of the measuring of apparent diffusion coefficient of DWI. Its application as the radiological biomarker of RCC allows to diagnose this pathology accurately and correctly as well as to carry out its differentiation from the benign kidney lesions avoiding the application of contrast substances [33, 34].

The application of molecular biomarkers in early diagnostics, screening and post-surgical monitoring of patients with RCC play an important role in the decreasing or avoiding radiation exposure of the patient. Thus, the detection of aberrant hypermethylation of onco-suppressant genes APC, P16, RARbeta2, ARF demonstrated high sensitivity in the screening of RCC [35]. The massive study of (n = 720) Morrissey et al., defined that the RCC screening having used the urine samples and detected concentrations of aquaporin-1 (AQP1) and perilipin-2 (PLIN2) permitted to detect this disease with the percentage sensitivity of 95% and specificity 91 % (AUC – 0.990) [36]. According to the paper of Chan et al. published in 2017 the detection of the fumarate hydratase mutation cascade allowed the detection of RCC in the early stage [37]. Stroy et al. determined that the expression of microRNA-508-3p in the blood samples of patients with RCC is apparently lower compared to the patients with benign tumors and in healthy individuals. It allowed to diagnose the RCC with the sensitivity of 84% and specificity of 91 % [38]. Despite the significant number of performed studies, the circulating biomarker of RCC allowing the correct early diagnosis of this disease and which could be used for the screening is still not found. In a result our research it was found that the detection of the expression levels of miR-15a in urine samples of patients allows to differentiate RCC from benign

роякісних пухлин нирки за допомогою ROC-аналізу, чутливість та специфічність при пороговому значенні експресії 5,00E-06 умовних одиниць, становили 98,1 % та 100 % відповідно (95 % ДІ 0,9–1,0), при цьому площа під кривою (AUC) складала 0,955 [39]. Чимало досліджень в цьому керунку все ще триває (NCT02499458, NCT01339975, NCT01224288, NCT01926990, NCT03097601, NCT02570789).

ВИСНОВКИ

Враховуючи наведені вище дані, одним із пріоритетних завдань сучасної медицини є зменшення доз, а також по можливості уникнення радіаційного опромінення хворих із НКР під час променевих обстежень, у зв'язку з високим ризиком розвитку радіаційно-індукованого раку. Беручи до уваги еквівалентність, а у деяких випадках перевагу МРТ в діагностиці НКР у порівнянні з КТ, а також відсутність радіаційного опромінення хворого під час виконання цього обстеження, ширше застосування МРТ дозволить знизити частоту виникнення радіаційно-індукованого раку. Потенціал використання молекулярних біомаркерів НКР для скринінгу, ранньої діагностики і раннього виявлення рецидиву даного захворювання, поруч з уникненням променевого навантаження на хворого створює обнадійливу клінічну перспективу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Holmberg K., Meijer A. E., Harms-Ringdahl M., Lambert B. Chromosomal instability in human lymphocytes after low dose rate gamma-irradiation and delayed mitogen stimulation. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998. Vol. 73, no. 1. P. 21-34.
- Genotoxic effects of high dose rate X-ray and low dose rate gamma radiation in Apc(Min/+) Mice /A. Graupner, D. M. Eide, D. A. Brede, M. Ellender, E. Lindbo Hansen, D. H. Oughton, et al. *Environ. Mol. Mutagen.* 2017. Vol. 58(8). P. 560-569. doi:10.1002/em.22121.
- Brenner D., Elliston C., Hall E., Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2001. Vol. 176, no. 2. P. 289-296. doi:10.2214/ajr.176.2.1760289.
- Willowson K. P., Bailey E. A., Bailey D. L. A retrospective evaluation of radiation dose associated with low dose FDG protocols in whole-body PET/CT. *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* 2012. Vol. 35, no. 1. P. 49-53. doi:10.1007/s13246-011-0119-8.
- Shimizu Y., Kato H., Schull W. J. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat. Res.* 1990. Vol. 121, no. 2. P. 120-141.
- EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update /B. Ljungberg, K. Bensalah, S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, et al. *Eur. Urol.* 2015. Vol. 67(5). P. 913-924. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.

kidney tumors with the sensitivity and specificity 98,1 % and 100 % respectively (95% CI 0.9–1.0) at the threshold expression value of 5,00E-06 relative units. Simultaneously the area under the curve (AUC) accounted 0,955 [39]. A lot of studies dedicated to this problem are still being performed (NCT02499458, NCT01339975, NCT01224288, NCT01926990, NCT03097601, NCT02570789).

CONCLUSIONS

Taking into account the data presented above the reduction of the radiation doses and possible avoiding of the radiation exposure in patients with RCC during radiological examinations as it increases the risk of radiation-induced cancer development are the priority tasks of modern medicine. The accuracy of MRI compared to CT in the diagnostics of RCC is equivalent or even superior in some cases, while the radiation exposure on the patient is absent during MRI. Thus, the widespread usage of MRI will allow decreasing the frequency of radiation-induced cancer development. The potential usage of RCC molecular biomarkers for the screening, early diagnostics and early detection of recurrent RCC together with the zero radiation exposure on the patient form the basis for the encouraging clinical perspective.

REFERENCES

- Holmberg K, Meijer AE, Harms-Ringdahl M, Lambert B. Chromosomal instability in human lymphocytes after low dose rate gamma-irradiation and delayed mitogen stimulation. *Int J Radiat Biol.* 1998;73(1):21-34.
- Graupner A, Eide DM, Brede DA, Ellender M, Lindbo HE, Oughton DH, et al. Genotoxic effects of high dose rate X-ray and low dose rate gamma radiation in Apc(Min/+) Mice. *Environ Mol Mutagen.* 2017;58(8):560-9. doi:10.1002/em.22121.
- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR. Am J Roentgenol.* 2001;176(2):289-96. doi:10.2214/ajr.176.2.1760289.
- Willowson KP, Bailey EA, Bailey DL. A retrospective evaluation of radiation dose associated with low dose FDG protocols in whole-body PET/CT. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2012;35(1):49-53. doi:10.1007/s13246-011-0119-8.
- Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res.* 1990;121(2):120-41.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014

7. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007 / A. Berrington de Gonzalez, M. Mahesh, K. P. Kim, M. Bhargavan, R. Lewis, F. Mettler, C. Land. Archives of Internal Medicine. 2009. Vol. 169, no. 22. P. 2071-2077. doi:10.1001/archinternmed.2009.440.
8. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer / R. Smith-Bindman, J. Lipson, R. Marcus, K.-P. Kim, M. Mahesh, R. Gould, et al. Arch. Int. Med. 2009. Vol. 169, no. 22. P. 2078-2086. doi:10.1001/archinternmed.2009.427.
9. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study / M. S. Pearce, J. A. Salotti, M. P. Little, K. McHugh, C. Lee, K. P. Kim, N. L. Howe, et al. Lancet (London, England). 2012. Vol. 380, no. 9840. P. 499-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
10. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million australians / J. D. Mathews, A. V. Forsythe, Z. Brady, M. W. Butler, S. K. Goergen, G. B. Byrnes, et al. BMJ (Clinical Research Ed.). 2013. Vol. 346. P. f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
11. U.S. Food and Drug Administration. What are the Radiation Risks from CT? URL: <https://www.fda.gov/radiation-emittingproducts/radiationemittingproductsandprocedures/medicalimaging/medicalx-rays/ucm115329.htm> (Retrieved July 19, 2013).
12. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults /A. Sodickson, P. F. Baeyens, K. P. Andriole, L. M. Prevedello, R. D. Nawfel, R. Hanson, R. Khorasani. Radiology. 2009. Vol. 251, no. 1. P. 175-184. doi:10.1148/radiol.2511081296.
13. Estimated radiation exposure and cancer risk from CT and PET/CT scans in patients with lymphoma / R. Guttikonda, B. R. Herts, F. Dong, M. E. Baker, K. B. Fenner, B. Pohlman. Eur. J. Radiol. 2014. Vol. 83, no. 6. P. 1011-1015. doi:10.1016/j.ejrad.2014.02.015.
14. Huang B., Law M. W., Khong P. L. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. Radiology. 2009. Vol. 251, no. 1. P. 166-174. doi:10.1148/radiol.2511081300.
15. Assessment of the radiation effects of cardiac CT angiography using protein and genetic biomarkers / P. K. Nguyen, W. H. Lee, Y. F. Li, W. X. Hong, S. Hu, et al. JACC: Cardiovascular Imaging. 2015. Vol. 8, no. 8. P. 873-884. doi:10.1016/j.jcmg.2015.04.016.
16. American College of Radiology and Radiological Society of North America. Patient safety: radiation dose in X-ray and CT exams. URL: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray>. (Retrieved July 19, 2013)
17. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. Рак в Україні, 1999-2016. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ, 2017. С.1-126.
18. Contrast agent and radiation dose reduction in abdominal CT by a combination of low tube voltage and advanced image reconstruction algorithms / N. Buls, G. Van Gompel, T. Van Cauteren, K. Nieboer, I. Willekens, G. Verfaillie, et al. Eur. Radiol. 2015. Vol. 25, no. 4. P. 1023-1031.

- update. Eur Urol. 2015;67(5):913-24. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.
7. Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, Land C. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. Archives of Internal Medicine. 2009;169(22):2071-7. doi:10.1001/archinternmed.2009.440.
8. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim K-P, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. Arch Int Med. 2009;169(22):2078-86. doi:10.1001/archinternmed.2009.427.
9. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study. Lancet (London, England). 2012;380(9840):499-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
10. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million australians. BMJ (Clinical Research Ed.). 2013;346:f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
11. U.S. Food and Drug Administration. What are the Radiation Risks from CT? URL: <https://www.fda.gov/radiation-emittingproducts/radiationemittingproductsandprocedures/medicalimaging/medicalx-rays/ucm115329.htm> (Retrieved July 19, 2013).
12. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, Khorasani R. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. Radiology. 2009;251(1):175-4. doi:10.1148/radiol.2511081296.
13. Guttikonda R, Herts BR, Dong F, Baker ME, Fenner KB, Pohlman B. Estimated Radiation Exposure and Cancer Risk from CT and PET/CT Scans in Patients with Lymphoma. Eur J Radiol. 2014;83(6):1011-15. doi:10.1016/j.ejrad.2014.02.015.
14. Huang B, Law MW, Khong PL. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. Radiology. 2009;251(1):166-74. doi:10.1148/radiol.2511081300.
15. Nguyen PK, Lee WH, Li YF, Hong WX, Hu S, Chan C, et al. Assessment of the radiation effects of cardiac CT angiography using protein and genetic biomarkers. JACC: Cardiovascular Imaging. 2015;8(8):873-84. doi:10.1016/j.jcmg.2015.04.016.
16. American College of Radiology and Radiological Society of North America. Patient safety: radiation dose in X-ray and CT exams. URL: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray>. (Retrieved July 19, 2013)
17. Fedorenko ZP, Mykhaylovych YY, Gulak LO. [Cancer in Ukraine1999-2016]. Bulletin of the National Chancer Register of Ukraine. Kyiv; 2017. p.1-126. Ukrainian.
18. Buls N, Van Gompel G, Van Cauteren T, Nieboer K, Willekens I, Verfaillie G., et al. Contrast agent and radiation dose reduction in

- doi:10.1007/s00330-014-3510-5.
19. Estimating patient dose from ct exams that use automatic exposure control: development and validation of methods to accurately estimate tube current values / K. McMillan, M. Bostani, C. H. Cagnon, L. Yu, S. Leng, C. H. McCollough, M. F. McNitt-Gray. Medical Physics. 2017. Vol. 44, no. 8. P. 4262-4275. doi:10.1002/mp.12314.
20. Evaluation of kidney stones with reduced-radiation dose CT: Progress from 2011-2012 to 2015-2016-not there yet / K. Weisenthal, P. Karthik, M. Shaw, D. Sengupta, M. Bhargavan-Chatfield, J. Burleson, et al.. Radiology. 2017. P. 170285. doi:10.1148/radiol.2017170285.
21. SU-F-R-39: Effects of Radiation Dose Reduction On Renal Cell Carcinoma Discrimination Using Multi-Phasic CT Imaging / M. Wahi-Anwar, S. Young, P. Lo, S. Raman, H. Kim, M. Brown et al. Medical Physics. 2016. Vol. 43, no. 6. P. 3381-3382. doi:10.1118/1.4955810.
22. Цукін Д. В. Магнітно-резонансна томографія в диференційній діагностиці нирково-клітинного раку, плануванні органозберігаючих та розширених хірургічних втручань : автореф. дис. ... канд. мед. наук, Київ, 2001. 14 с.
23. Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency / N. M. Rofsky, J. C. Weinreb, M. A. Bosniak, R. B. Libes, B. A. Birnbaum. Radiology. 1991. Vol. 180. P. 85-89.
24. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned / D. R. Broome, M. S. Girguis, P. W. Baron, A. C. Cottrell, I. Kjellin, G. A. Kirk. Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 188(2). P. 586-592.
25. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation / E. A. Sadowski, L. K. Bennett, M. R. Chan, A. L. Wentland, A. L. Garrett, R. W. Garrett, A. Djamali. Radiology. 2007. Vol. 243(1). P. 148-157.
26. ACR Guidance Document on MR Safe Practices: 2013 / Expert Panel on MR Safety, E. Kanal, A. J. Barkovich, C. Bell, J. P. Borgstede, W. G. Bradley, J. W. Froelich et al. J. Magn. Reson. Imaging: JMIRI. 2013. Vol. 37, no. 3. P. 501-530. doi:10.1002/jmri.24011.
27. ACR guidance document for safe MR practices: 2007 / E. Kanal, A. J. Barkovich, C. Bell, J. P. Borgstede, W. G. Jr. Bradley, J. W. Froelich et al. ; ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 188. P. 1447-1474.
28. Nephrogenic systemic fibrosis: change in incidence following a switch in gadolinium agents and adoption of a gadolinium policy - report from two U.S. universities / E. Altum, D. R. Martin, R. Wertman, A. Lugo-Somolinos, E. R. Fuller 3rd, R. C. Semelka. Radiology. 2009. Vol. 253. P. 689-96.
29. Dynamic contrast-enhanced MRI in renal tumors: common subtype differentiation using pharmacokinetics / H. Y. Wang, Z. H. Su, X. Xu, N. Huang, Z. P. Sun, Y. W. Wang, et al. Scientific Reports. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 3117. doi:10.1038/s41598-017-03376-7.
30. Tumor vascularity in renal masses: correlation of arterial spin-labeled and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessments / Y. Zhang, P. Kapur, Q. Yuan, Y. Xi, I. Carvo, S. Signoretti et al. Clin. Genitourinary Cancer. 2016. Vol. 14, no. 1. P. e25-36. doi:10.1016/j.clgc.2015.08.007.
31. Monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-

- abdominal CT by a combination of low tube voltage and advanced image reconstruction algorithms. Eur Radiol. 2015;25(4):1023-31. doi:10.1007/s00330-014-3510-5.
19. McMillan K, Bostani M, Cagnon CH, Yu L, Leng S, McCollough CH, McNitt-Gray MF. Estimating patient dose from ct exams that use automatic exposure control: development and validation of methods to accurately estimate tube current values. Medical Physics. 2017;44(8):4262-75. doi:10.1002/mp.12314.
20. Weisenthal K, Karthik P, Shaw M, Sengupta D, Bhargavan-Chatfield M, Burleson J, et al. Evaluation of kidney stones with reduced-radiation dose CT: Progress from 2011-2012 to 2015-2016-not there yet. Radiology. 2017;170285. doi:10.1148/radiol.2017170285.
21. Wahi-Anwar M, Young S, Lo P, Raman S, Kim H, Brown M, et al. «SU-F-R-39: Effects of radiation dose reduction on renal cell carcinoma discrimination using multi-phasic CT imaging». Medical Physics. 2016;43(6):3381-82. doi:10.1118/1.4955810.
22. Shukin DV. [Magnetic resonance tomography in differential diagnosis of renal cell carcinoma, planing of nephron-sparing and extended surgical operation [thesis of dissertation]. Kyiv Ukrainian Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, Ministry of Health of Ukraine; 2001. 14 p. Ukrainian.
23. Rofsky NM, Weinreb JC, Bosniak MA, Libes RB, Birnbaum BA. Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency. Radiology. 1991;180:85-9.
24. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. Am J Roentgenol. 2007;188(2):586-92.
25. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. Radiology. 2007;243(1):148-57.
26. Expert Panel on MR Safety, Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG, Froelich JW, et al. ACR Guidance Document on MR Safe Practices: 2013. J Magn Reson Imaging: JMIRI. 2013;37(3):501-30. doi:10.1002/jmri.24011.
27. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, et al.; ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. Am J Roentgenol. 2007;188:1447-74.
28. Altum E, Martin DR, Wertman R, Lugo-Somolinos A, Fuller 3rd ER, Semelka RC. Nephrogenic systemic fibrosis: change in incidence following a switch in gadolinium agents and adoption of a gadolinium policy - report from two U.S. universities. Radiology. 2009;253:689-96.
29. Wang HY, Su ZH, Xu X, Huang N, Sun ZP, Wang YW, Li L, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in renal tumors: common subtype differentiation using pharmacokinetics. Scientific Reports. 2017;7(1):3117. doi:10.1038/s41598-017-03376-7.
30. Zhang Y, Kapur P, Yuan Q, Xi Y, Carvo I, Signoretti S, et al.

- weighted imaging models: quantitative biomarkers for differentiating renal clear cell carcinoma and minimal fat angiomyolipoma / H. Li, L. Liang, A. Li, Y. Hu, D. Hu, Z. Li, I. R. Kamel. J. Magn. Reson. Imaging: JMRI. 2016. Vol. 46, no. 1. P. 240-247. doi:10.1002/jmri.25524.
32. Is multiparametric MRI useful for differentiating oncocytomas from chromophobe renal cell carcinomas? / C. Galmiche, J. C. Bernhard, M. Yacoub, A. Ravaud, N. Grenier, F. Cornelis. AJR. Am. J. Roentgenol. 2016. Vol. 208, no. 2. P. 343-350. doi:10.2214/AJR.16.16832.
33. Renal cell carcinoma: applicability of the apparent coefficient of the diffusion-weighted estimated by MRI for improving their differential diagnosis, histologic subtyping, and differentiation grade / Y. Mytsyk, I. Dutka, Y. Borys, I. Komnatska, I. Shatynska-Mytsyk, A. A. Farooqi et al. Int. Urol. Nephrol. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1460-3>.
34. Value of the diffusion-weighted MRI in the differential diagnostics of malignant and benign kidney neoplasms - our clinical experience / Y. Mytsyk, Y. Borys, I. Komnatska, I. Dutka, I. Shatynska-Mytsyk. Polish J. Radiol. 2014. Vol. 79. P. 290-295. <https://doi.org/10.12659/PJR.890604>.
35. Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer / M. O. Hoque, S. Begum, O. Topaloglu, C. Jeronimo, E. Mambo, W. H. Westra et al. Cancer Res. 2004. Vol. 64(15). P. 5511-5517.
36. Evaluation of urine aquaporin-1 and perilipin-2 concentrations as biomarkers to screen for renal cell carcinoma: a prospective cohort study / J. J. Morrissey, V. M. Mellnick, J. Luo, M. J. Siegel, R. S. Figenshau, S. Bhayani, E. D. Kharasch. JAMA Oncology. 2015. Vol. 1, no. 2. P. 204-212. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0213.
37. Cascade fumarate hydratase mutation screening allows early detection of kidney tumor: a case report / M. M. Y. Chan, A. Barnicoat, F. Mumtaz, M. Aitchison, L. Side, H. Brittain, A. W. H. Bates, D. P. Gale. BMC Medical Genetics. 2017. Vol. 18, no. 1. P. 79. doi:10.1186/s12881-017-0436-1.
38. Строй О. О., Банира О. Б., Шуляк О. В. Цінність Мікро-РНК-508-3p у діагностиці раку нирки. Український медичний часопис. 2012. № 2. С. 1-3.
39. Роль МікроРНК-15a у діагностиці нирково-клітинного раку / Ю. О. Мицик, В. Є. Досенко, Ю. Б. Борис, Т. І. Древицька. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2017. № 2/1. С. 11-20.

- Tumor vascularity in renal masses: correlation of arterial spin-labeled and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessments. Clin Genitourinary Cancer. 2016;14(1):e25-36. doi:10.1016/j.clgc.2015.08.007.
31. Li H, Liang L, Li A, Hu Y, Hu D, Li Z, Kamel IR. Monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-weighted imaging models: quantitative biomarkers for differentiating renal clear cell carcinoma and minimal fat angiomyolipoma. J Magn Reson Imaging: JMRI. 2016;46(1):240-7. doi:10.1002/jmri.25524.
32. Galmiche C, Bernhard JC, Yacoub M, Ravaud A, Grenier N, Cornelis F. Is multiparametric MRI useful for differentiating oncocytomas from chromophobe renal cell carcinomas? AJR. Am J Roentgenol. 2016;208(2):343-50. doi:10.2214/AJR.16.16832.
33. Mytsyk Y, Dutka I, Borys Y, Komnatska I, Shatynska-Mytsyk I, Farooqi AA, et al. Renal cell carcinoma: applicability of the apparent coefficient of the diffusion-weighted estimated by MRI for improving their differential diagnosis, histologic subtyping, and differentiation grade. Int Urol Nephrol. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1460-3>.
34. Mytsyk Y, Borys Y, Komnatska I, Dutka I, Shatynska-Mytsyk I. Value of the diffusion-weighted MRI in the differential diagnostics of malignant and benign kidney neoplasms - our clinical experience. Polish J Radiol. 2014;79:290-5. <https://doi.org/10.12659/PJR.890604>.
35. Hoque MO, Begum S, Topaloglu O, Jeronimo C, Mambo E, Westra WH, et al. Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer. Cancer Res. 2004;64(15):5511-7.
36. Morrissey JJ, Mellnick VM, Luo J, Siegel MJ, Figenshau RS, Bhayani S, Kharasch ED. Evaluation of urine aquaporin-1 and perilipin-2 concentrations as biomarkers to screen for renal cell carcinoma: a prospective cohort study. JAMA Oncology. 2015;1(2):204-12. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0213.
37. Chan MMY, Barnicoat A, Mumtaz F, Aitchison M, Side L, Brittain H, Bates AWH, Gale DP. Cascade fumarate hydratase mutation screening allows early detection of kidney tumor: a case report. BMC Medical Genetics. 2017;18(1):79. doi:10.1186/s12881-017-0436-1.
38. Stroy OO, Banyra OB, Dosenko VE, Stroy DO, Shulyak OV. [The value of miR-508-3p in kidney cancer diagnosis]. Ukrainian Medical Journal. 2012;(2):1-3. Ukrainian.
39. Mytsyk YuO, Dosenko VE, Borys YuB, Drevytska TI. [The role of miRNA-15a in diagnostics of renal cell carcinoma]. Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. 2017;(2/1):11-20.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2017

Received: 10.10.2017

УДК:316.6:616-001.28:614.8.026.1

В. О. Бузунов✉, К. М. Логановський, Л. І. Краснікова, М. О. Бомко, Ю. М. Беляєв, Ж. С. Ярошенко, Т. Є. Домашевська

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

СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАН ДОРΟΣЛОГО ЕВАКУЙОВАНОГО НАСЕЛЕННЯ. ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕГАТИВНИХ ЗМІН

За післяаварійний період проведено багато наукових досліджень, які свідчать про те, що ядерна аварія на ЧАЕС стала причиною потужного психосоціального стресу у постраждалих. Дослідження охоплювали населення радіоактивно забруднених територій, відселених із зони жорсткого радіаційного контролю, учасників ліквідації наслідків аварії 1986–1987 рр. Природа стресу полігенна і включає фактори, безпосередньо пов'язані з Чорнобильською катастрофою, та фактори, які є наслідками соціальних, економічних обставин. Дане повідомлення присвячене результатам досліджень соціально-психологічного стану населення, евакуйованого із 30-км зони ЧАЕС.

Мета дослідження: вивчення та оцінка соціально-психологічного стану населення, евакуйованого із 30-км зони ЧАЕС у віці 18 років і старше, визначення потенціальних психосоціальних факторів ризику втрат здоров'я.

Матеріали і методи досліджень. На базі поліклініки радіаційного реєстру і відділення радіаційної психоневрології ННЦРМ проведено вибіркве епідеміологічне дослідження соціально-психологічного стану населення, евакуйованого із 30-км зони ЧАЕС у віці 18-50 років. Чисельність вибірки – 258 осіб, в основному (98 %) жіночої статі. Дослідження проведено в період – жовтень 2013 – травень 2015 рр. Всі особи, включені до вибірки, перебувають на обліку в системі позитивного медичного моніторингу – клініко-епідеміологічному реєстрі ННЦРМ з 1992 р. Застосовано метод інтерв'ювання за спеціально розробленою для даної мети «анкетою-опитувальником». Математична обробка результатів виконана з використанням програмного пакету Ері Info-7.

Результати. За результатами дослідження встановлено: ядерна аварія на ЧАЕС для евакуйованого населення стала потужним психосоціальним стресом. Соціально-психологічний стан евакуйованих, що сформувався за післяаварійний період, з повною підставою можна визначити, як стан стійкого, хронічного соціально-психологічного стресу. Природа факторів, що обумовили розвиток стресу, полігенна. Визначено Блок факторів-стресорів, безпосередньо пов'язаних з аварією – «зміна радіаційно-екологічної ситуації», «радіаційне опромінення», «евакуація», «корінна ломка динамічного стереотипу поведінки і життєдіяльності», і Блок факторів-стресорів, породжених тим фоном – психологічним, соціальним, економічним, культурним, на який наклалися ядерна катастрофа. Наслідки стресу проявилися у вигляді стійкого синдрому «тривоги» за особисте здоров'я і здоров'я членів родини, насамперед, дітей і стійкого стану «незадоволеності» повнотою і якістю життя.

Висновки. Ядерна аварія на ЧАЕС виявилась причиною розвитку у дорослого евакуйованого населення, зокрема жінок, потужного психосоціального стресу, який у віддаленому періоді трансформувалася в стійку хронічну форму. Природа стресу полігенна і включає фактори-стресори, безпосередньо пов'язані з аварією, і фактори-стресори, які безпосередньо не пов'язані з наслідками аварії, а обумовлені рівнем соціального, економічного, медичного, інформаційного захисту постраждалих. Представлені в статті матеріали є доволі важливими для формування стратегії і заходів соціально-психологічного захисту населення на випадок ядерних аварій та інцидентів.

Ключові слова: Чорнобильська катастрофа, евакуйоване населення, психосоціальний стрес, стресогени.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 79–96.

✉ Бузунов Володимир Опанасович, e-mail: buzunov_irge@ukr.net

V. O. Buzunov✉, K. M. Loganovsky, L. I. Krasnikova, M. O. Bomko, Yu. M. Belyayev,
Zh. S. Yaroshenko, T. E. Domashevska

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Psychosocial state of the adult evacuees and risk factors of negative change

Numerous scientific studies have been carried out since the ChNPP accident indicating that the last one has caused a severe psychosocial stress in survivors. Population of radioactively contaminated territories, people migrated from the areas of strict radiation control, and accident consequences clean-up participants in 1986-1987 were covered by the conducted research projects. Nature of the stress herewith is polygenic and includes factors directly related to the Chernobyl catastrophe, and factors being a result of social and economic circumstances. This report is devoted to the results of research on psychosocial state of population evacuated from the 30-km zone of the ChNPP.

Objective. Study and evaluation of psychosocial state of population evacuated from the 30-km ChNPP zone at the age of 18 years and older; identification of potential psychosocial risk factors for the health loss.

Materials and methods. The sampling epidemiological study of psychosocial state of population aged 18–50 years evacuated from the 30-km zone of ChNPP was conducted at the NRCRM Radiation Registry Outpatient Clinic and Radiation Psychoneurology Department. The study subjects (n=258) were mostly (98%) females. Study was conducted from October 2013 till May 2015. All the sample members were registered since 1992 in the system of life-long health monitoring, i.e. the NRCRM Clinical and Epidemiological Registry. Study subjects were interviewed through the method using an original «Questioning Inventory». Mathematical processing of study results was held using the Epi Info-7 software package.

Results. According to the study results, a nuclear accident at the Chornobyl NPP has become a powerful psychosocial stress for evacuated people. Psychosocial state of the evacuees, formed during the post-accident period, with full reason can be defined as a state of stable, chronic psychosocial stress. Nature of factors that caused the stress development is polygenic. Block of stressors directly related to the accident was determined, namely there were «change of radiation and ecological situation», «ionizing irradiation», «evacuation», and «radical breaking of dynamic stereotype of behavior and life». In parallel there was selected a block of stress-factors generated by that background, i.e. psychological, social, economic, and cultural, on which a nuclear disaster was imposed upon. The effects of stress have manifested as a persistent syndrome of «anxiety» for the personal health and health of family members, primarily the children, and as a stable state of «dissatisfaction» with fullness and quality of life.

Conclusions. The nuclear accident at the ChNPP has been the cause of a strong psychosocial stress in adult evacuated population, especially in women. Further in a remote period the stress was transformed into a stable, chronic form. Nature of stress is polygenic and includes stressors directly related to the accident, and stressors that are not directly related to the accident consequences, but are due to the level of social, economic, medical, and informational protection of survivors. Data presented in the paper are rather enough important for the formation of strategies and measures for social and psychological protection of population in an event of nuclear accidents and incidents.

Key words: Chornobyl catastrophe, evacuated population, psychosocial stress, stressors.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:79-96

ВСТУП

В післяаварійному періоді, зокрема в перші 15 років з моменту аварії, проведено багато наукових досліджень соціально-психологічних наслідків ядерної аварії на Чорнобильській АЕС. Дослідження охоплювали такі контингенти постраждалого населення, як жителі радіоактивно забруднених територій [1–4], особи, переселені з територій жорсткого радіаційного контролю [5–7], учасники ліквідації наслідків аварії 1986–1987 рр. [8–11].

INTRODUCTION

Numerous scientific studies have been carried out on socio-psychological consequences of nuclear accident at the Chernobyl NPP in subsequent period, in particular, during the first 15 years. The research had covered such contingents of survivors as inhabitants of radioactively contaminated territories [1–4], persons migrated from territories of strict radiation control [5–7], and participants of the accident consequences clean-up in 1986–1987 [8–11].

Певні узагальнення та зведення результатів цих досліджень представлено, зокрема, в збірнику «Чорнобиль і соціум» (1998) [12]; в монографії А. Н. Лібермана, 2002 р. [13] та інших виданнях.

Встановлено, що аварія на ЧАЕС та її наслідки виявилися потужним стресогеним фактором, що стала причиною розвитку масштабного психосоціального стресу у постраждалого контингенту і навіть у населення територій, прилеглих до радіоактивно забруднених.

Визначено також, що психосоціальний стрес у різних контингентів постраждалих має полігенний характер і обумовлений не тільки гіперболізованим сприйняттям небезпеки для здоров'я радіаційного опромінення, але і впливу великого комплексу факторів нерадіаційного характеру, пов'язаних і безпосередньо не пов'язаних з Чорнобильською катастрофою.

«Радіотривожність», що розвинулася у населення і має пролонгований характер, комплекс нерадіаційних факторів ризику здоров'я обумовили трансформацію гострої фази психічного стресу в стабільної соціально-психологічної і психосоматичної дезадаптації.

У теперішній час соціально-психологічні наслідки Чорнобильської катастрофи, соціальні проблеми, безпосередньо не пов'язані з аварією, розглядаються і оцінюються, як дуже суттєвий фактор ризику шкоди здоров'ю постраждалого населення. Внесок цього фактору може суттєво перевершувати рівень шкоди, пов'язаний безпосередньо з прямою дією іонізуючого опромінення в малих дозах [14–16].

Слід зазначити, що дотепер практично недослідженими виявилися соціально-психологічні наслідки аварії на ЧАЕС у населення, евакуйованого із 30-км зони станції. Актуальність цих досліджень обґрунтовується наступними передумовами: — евакуація населення в системі радіаційного захисту [17], це, передусім, радикальний, примусовий захід і сам по собі вже є потужним стресогеном: евакуація, як правило, має терміновий характер і різко обмежує можливість підготовленості населення до проведення цього заходу. Із 30-км зони ЧАЕС в перші дні були евакуйовані 115 200 осіб (у тому числі з території України — близько 90 700 осіб; Білорусі — 24 500 осіб). Населення таких крупних населених пунктів, як м. Прип'ять було евакуйоване 27.04.1986 р., протягом двох годин, м. Чорнобиль — до 08.05.1986 р. В цілому, евакуація населення із зони відчуження була практично закінчена до 10.06.1986 р. Евакуація — це не тільки захід радіаційного захисту, але, з пси-

Some generalization and summarization of these obtained research results are presented, in particular, in the collection «Chornobyl and Society» (1998) [12], in the monograph by A. N. Lieberman, 2002 [13] and other editions.

It was established that the ChNPP accident and its consequences proved to be a powerful stress-factor, which caused a large-scale psychosocial stress in survivors i.e. in the affected contingents and even in population of territories adjacent to radioactive contaminated areas.

It is also determined that psychosocial stress in different contingents of survivors is of polygenic nature and is caused not only by hyperbolized perception of danger from radiation exposure to the health, but also by the influence of a large complex of factors of non-radiation nature, both connected and not directly related to the Chernobyl catastrophe.

«Radiation anxiety», which has emerged in population and is of a prolonged nature, and a complex of non-radiation health risk factors resulted in transformation of the acute phase of mental stress into a state of sustainable psychosocial and psychosomatic maladaptation.

At present, the psychosocial consequences of the Chernobyl catastrophe and social problems being not directly related to the accident are considered and evaluated as a very significant risk factor for the health of survivors. Contribution of this factor can significantly outweigh the detriment directly associated with an immediate low-dose impact of ionizing radiation [14–16].

It should be noted that psychosocial consequences of the ChNPP accident until now in actual fact remain unstudied in evacuees from the 30-km zone of the power plant. Urgency of such research is substantiated by the fact, that evacuation of population within arrangements of radiation protection [17] is, first of all, a thoroughgoing mandating measure being itself a powerful stressogen. It stands to reason that evacuation, as a rule, is of an urgent nature and severely limits the readiness of population to this event. In the first days the 115,200 people (including 90,700 from the territory of Ukraine and 24,500 in Belarus) were evacuated out of the 30-km ChNPP zone. Population of the large settlements was evacuated soon after the accident; namely the city of Pripjat was evacuated on April 27, 1986 for two hours and city of Chornobyl till 08.05.1986. As a whole, the evacuation of population from exclusion zone was practically finished by June 10, 1986. Evacuation being a measure of radiation

хофізіологічних позицій, — це корінна ломка сформованого за роки й десятиліття динамічного стереотипу життєдіяльності, що також, разом з радіаційним фактором, є потужним стресогеном. Уявлялося важливим дослідити і визначити які соціально-психологічні наслідки адаптації евакуйованих до нових умов проживання і життя, які в даному випадку фактори ризику втрати фізичного, психічного і соціального благополуччя.

Зазначені передумови виявилися підставою для проведення даних досліджень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення та оцінка соціально-психологічного стану населення, евакуйованого із 30-км зони ЧАЕС у віці 18 років і старше, визначення потенціальних психо-соціальних факторів ризику втрат здоров'я.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі поліклініки радіаційного реєстру (ПРР) ННЦРМ проведено вибіркове епідеміологічне дослідження соціально-психологічного стану населення, евакуйованого із 30-км зони ЧАЕС у віці 18 і більше років. Вибірку склали особи, евакуйовані у віці 18–50 років, які перебувають на обліку в системі довготривалого клініко-епідеміологічного моніторингу стану здоров'я постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС ННЦРМ — системі клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР). Дослідження проведено в період — жовтень 2013 — травень 2015 рр.

До вибірки були залучені пацієнти, які добровільно давали згоду на участь в дослідженнях. Чисельність вибірки — 258 осіб, 98 % із них — жінки. Середній вік на момент аварії — (33,4 ± 5,1) років, на момент дослідження — (61,4 ± 5,1) років. За рівнем освіти на момент аварії досліджувані розподілилися таким чином: із середньою освітою — 22,6 % осіб; із середньо-спеціальною — 50,6 %; з незакінченою вищою — 3,8 %; з вищою — 23,0 %. За соціальною категорією на момент аварії: робітники — 43,9 %; службовці — 42,4 %; не зайняті в сфері праці — 13,7 %. За соціальним статусом на момент опитування: особи, зайняті в сфері праці — 22,6 %; пенсіонери за віком — 40,1 %; пенсіонери за інвалідністю — 29,6 %, не працюючі з різних причин — 5,3 %. До вибірки увійшли евакуйовані з м. Прип'ять, які мешкають в теперішній час в м. Києві.

Для визначення соціально-психологічного стану евакуйованих і факторів ризику застосований метод інтерв'ювання за спеціально розробленою «анкетою-опитувальником».

protection is, however, from psychophysiological point of view a fundamental breakdown of a dynamic life stereotype created over years and decades, which, along with the radiation factor, is a potent stressogen. It seemed important to explore and determine what are the psychosocial effects of adaptation of evacuees to the new living conditions and life in general, and what are the risk factors for loss of physical, mental and social well-being in this case.

These suppositions were a background for conducting the described research.

OBJECTIVE

Study and evaluation of psychosocial state of population evacuated from the 30-km ChNPP zone at the age of 18 years and older; identification of potential psychosocial risk factors for a health loss.

MATERIALS AND METHODS

Sampling epidemiological study of psychosocial state of population evacuated from the 30-km zone of ChNPP at an age over 18 years was conducted at the NRCRM Radiation Registry Outpatient Clinic. Persons evacuated at an age from 18 to 50 years old and in due time registered in the system of lifelong health monitoring of survivors, that is the NRCRM Clinical and Epidemiological Registry (CER) were the study subjects. Study was conducted from October 2013 till May 2015.

Patients who volunteered to participate were included in the study sample. The study subjects (n=258) were mostly (98%) females. Average age at the time of accident was 33.4 ± 5.1 years, age at the time of study was 61.4 ± 5.1 years. By education level at the time of accident there were 22.6 % of high-school-educated study subjects, 50.6 % of paraprofessionals, 3.8 % of incomplete college-educated persons, and 23.0 % of college-educated ones. By social category at the time of accident there were 43.9 % of workers, 42.4 % of office employees, and 13.7% of not employed study subjects. By social status at the time of survey there were 22.6 % of employed persons, 40.1 % of retired by age, 29.6 % of pensioners due to disability, and 5.3 % of not working for various reasons. The sample included evacuees from the city of Prip'yat, currently living in Kyiv.

Study subjects were interviewed through the method using an original «Questioning Inventory» to assay the psychosocial state and risk factors in evacuees.

«Анкета-опитувальник» розроблена за принципом максимальної доступності для розуміння і заповнення форм, що дозволяє проведення як індивідуального, так і групового інтерв'ювання. Заповнюється анкета самим респондентом при експертній оцінці повноти і якості заповнення психологом-соціологом, соціал-гігієністом, епідеміологом.

За результатами анкетування створена комп'ютерна інформаційна база даних. Дескриптивний аналіз даних виконаний з використанням програмного пакету Epi Info-7.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Вибух ядерного реактора четвертого енергоблоку ЧАЕС стався в нічний час, застав, відповідно, основний склад населення в стану відпочинку, за винятком робітників змінного режиму праці. Із числа опитаних евакуйованих 80 % (табл. 1) знаходилися вдома, 12 % — на роботі, невелика кількість відпочивали на природі, у рідних або друзів та знаходились за межами 30-км зони ЧАЕС.

Таблиця 1
Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «місце знаходження на момент аварії».

Table 1
Quantitative distribution of interviewed evacuees by the factor of «location at the time of accident».

Місце знаходження / location	Код / code	Число осіб / number of persons	%
Вдома / at home	1	189	80,08
На роботі / at a workplace	2	28	11,86
Відпочивав(ла) на природі / having a rest in the out-of-doors	3	9	3,81
У рідних або друзів / with relatives or friends	4	9	3,81
Знаходився за межами 30-км зони ЧАЕС / outside the ChNPP 30-km zone	5	1	2,36
Усього / total		236	100,00

Офіційна система раннього оповіщення населення щодо аварії (вочевидь, через секретність ядерних технологій) не була застосована. Основна кількість із числа обстежених евакуйованих (табл. 2) дізналися про аварію від сусідів, від знайомих — у сукупності — 82,3 %, і тільки 9,5 % — з повідомлень місцевого радіо.

Відомо, що населення таких крупних населених пунктів, як м. Прип'ять і м. Чорнобиль, було евакуйоване в найкоротші терміни — м. Прип'ять — 27.04.1986 р. (протягом двох годин), м. Чорнобиль — до 08.05.1986 р. Розподіл чисельності обстежених нами евакуйованих за датами евакуації представлений в таблиці 3. 70 % було евакуйоване 27.04.1986 р., 18,3 % — 28.04.1986 р.

The «Questioning Inventory» was designed according to a principle of maximum acceptance for understandability and filling in the form, providing both individual and group interviewing. Inventory is to be completed by the respondent himself or herself followed with a review of its fullness and quality by psychologist-sociologist, social hygiene expert, and epidemiologist.

Using the inventory data a computer database was completed. Descriptive processing of study results was held using the Epi Info-7 software package.

RESULTS

Explosion of the nuclear reactor of the ChNPP power unit #4 occurred at a nighttime, when the majority of population has had a rest, except of the shift system workers. Of the interviewed evacuees thereat 80% (Table 1) were at home, 12% stayed at work, and a small amount had a rest in the out-of-doors, with relatives or friends, and were outside the ChNPP 30-km zone.

No formal system of early warning about the accident was enabled (apparently due to the secrecy of nuclear technology). The majority of surveyed evacuees (Table 2) had got to know about the accident from their neighbors or acquaintances (82.3% of such cases together), and only 9.5% had received the respective information from the radio messages.

It is known that the population of such large settlements as city of Prip'yat and city of Chernobyl was evacuated as soon as possible, namely Prip'yat on April 27, 1986 (within two hours), and Chernobyl until May 8, 1986. Distribution of the number of examined evacuees by evacuation dates is presented in Table 3. The 70% were evacuated on April 27, 1986, and 18.3% on April 28, 1986.

Таблиця 2
Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «джерело інформації про аварію».

Table 2 Quantitative distribution of interviewed evacuees by the factor of «information source of the accident».			
Джерело інформації / information source	Код / code	Число осіб / number of persons	%
З місцевого радіо / from local radio broadcast	1	22	9,5
З телебачення / from TV broadcast	2	1	2,3
Від сусідів / from neighbors	3	91	39,4
Від знайомих / from acquaintances	4	99	42,9
Був свідком / were on the spot	5	18	7,8
Усього / total		231	100,0

Таблиця 3
Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за датою евакуації.

Table 3 Quantitative distribution of evacuated respondents by the date of evacuation.				
Контингент	Дата евакуації / evacuation date			
	Дата / date	Число осіб / number of persons	Дата / date	Число осіб / number of persons
Евакуйовані / evacuees	26.04.1986	6	2.05.1986	1
	27.04.1986	157	3.05.1986	1
	28.04.1986	41	4.05.1986	3
	29.04.1986	5	5.05.1986	7
	30.04.1986	2		
Усього / total (224)				

На питання щодо рівня підготовленості евакуйованих до можливої евакуації у випадку аварії на ЧАЕС (табл. 4) 81,5 % респондентів зазначили, що були зовсім не підготовлені і 13,9 % – мало підготовлені.

When asked about the level of preparedness of evacuees for a possible evacuation in the event of a Chernobyl accident the 81.5% of respondents stated that they were completely unprepared and 13.9% were unprepared (Table 4).

Таблиця 4
Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за рівнем підготовленості до можливої евакуації у випадку аварії на ЧАЕС.

Table 4 Quantitative distribution of evacuated respondents by the level of preparedness for possible evacuation in the event of a Chernobyl accident.			
Рівень підготовленості / preparedness level	Бал / score	Число осіб / number of persons	%
Підготовлений / prepared	1	2	0,84
Підготовлений частково / partially (somewhat) prepared	2	9	3,78
Мало підготовлений / a bit prepared	3	33	13,87
Зовсім не підготовлений / not prepared at all	4	194	81,51
Усього / total		238	100,00

Стосовно забезпеченості умов евакуації (табл. 5), було визначено шість основних проблем (з одягом, питною водою, продуктами харчування, особистою гігієною, житлом, медичною допомогою).

Regarding the provision of evacuation conditions the six main problems were identified, i.e. with clothing, drinking water, food, personal hygiene, housing, and medical care (Table 5).

Таблиця 5
Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «забезпечення умов евакуації».

Table 5 Quantitative distribution of interviewed evacuees by the factor of «provision of evacuation conditions».			
Найменування проблем / problem with	Код / code	Число осіб / number of persons	%
З одягом / clothing	1	148	57,4
З питною водою / drinking water	2	41	15,9
З продуктами харчування / foodstuffs	3	65	25,2
Можливості особистої гігієни / personal hygiene possibilities	4	63	24,4
З житлом / housing	5	70	27,1
З медичною допомогою / healthcare	6	68	26,4
Усього / total		258	100,00

Отримані дані, свідчать про те, що аварія на ЧАЕС наклалася на практично тотальну неграмотність населення, яке проживало в зоні спостереження АЕС, щодо елементарного знання про радіацію, дію радіації на організм людини, правил поведінки і засоби захисту в радіаційно небезпечних умовах, в тому числі в умовах ядерної аварії.

На момент аварії (рис. 1) 32,6 % з числа опитаних евакуйованих зовсім нічого не знали про радіацію, 64,8 % – знали недостатньо. Через 28 років після аварії ситуація зі знанням «що таке радіація?» покращилась, однак доля осіб, що були обізнані «недостатньо», ще досить велика (66,6 %).

The obtained data indicate that the ChNPP accident occurred under virtually total illiteracy of population living in the NPP monitoring zone regarding elementary knowledge of radiation, effect of radiation on the human, rules of behavior and protection in radiation-hazardous conditions, including a nuclear accident.

At the time of accident the 32.6 % of interviewed evacuees knew nothing about radiation, 64.8% had a half of knowledge. In 28 years' time upon the accident, the situation with knowledge «what is radiation?» is improved, but a proportion of people who knows «not enough» is still rather high (66.6%) (Figure 1).



Рисунок 1. Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «знання, що таке радіація?» до аварії на ЧАЕС (А), на теперішній час (Б), n = 236 осіб.
1 – достатньо добре; 2 – недостатньо; 3 – зовсім ні.

Figure 1. Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «knowledge of what is radiation?» before the ChNPP accident (A) and at present (B), n = 236.
1 – good enough; 2 – not enough; 3 – not at all.

Відповідно до опитування, «дуже добре» знали про вплив радіації на здоров'я людини – 2,2 % респондентів (рис. 2), «зовсім нічого не знали» – 35,8 %, а «недостатньо» – 28,8 %.

According to survey results, the 2.2 % of respondents knew «very well» about the health effects of radiation, 35.8 % «knew absolutely nothing», and 28.8 % had an «insufficient» knowledge (Figure 2).

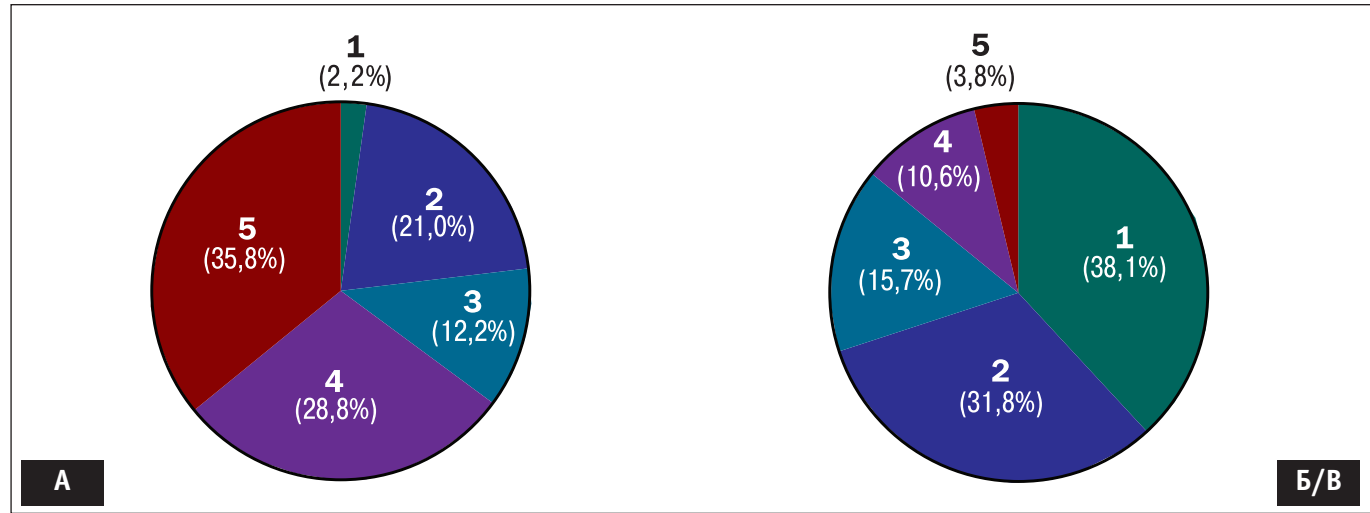


Рисунок 2. Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «знання впливу радіації на здоров'я людини» на момент аварії (А), на теперішній час (Б), n = 229 осіб.

1 – достатньо добре; 2 – у загальних рисах; 3 – частково; 4 – недостатньо; 5 – зовсім ні.

Figure 2. Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «knowledge of radiation effects on human health» at the time of accident (A) and nowadays (B), (n = 229).

1 – good enough; 2 – without going into details; 3 – some way; 4 – insufficient; 5 – no knowledge at all.

Суттєву долю становили ті особи, що знали про вплив радіації в загальних рисах і частково. На момент опитування, тобто через 28 років після аварії, суттєво зменшилася частка тих, хто «нічого не знав», зросла частка тих осіб, хто «знав достатньо добре». Можливо, що так воно і є, – люди стали більш поінформовані. Однак, слід зазначити можливий вплив чисто психологічної суб'єктивної компоненти. Населення, яке постраждало в наслідок аварії на ЧАЕС, вважає, що виною всіх негараздів зі здоров'ям насамперед є радіація.

96,7 % з числа респондентів зазначили, що вони, практично нічого не знали про правила поведінки і заходи захисту в умовах ядерної аварії на АЕС (рис. 3).

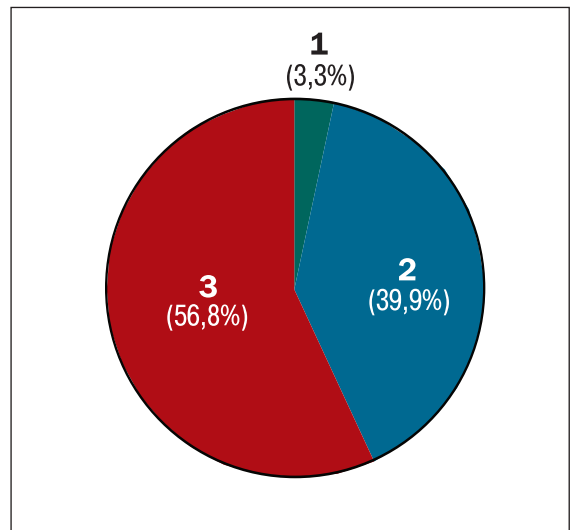


Рисунок 3. Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «знання правил поведінки і заходів захисту в умовах ядерної аварії на АЕС», n = 241 осіб.

1 – знав; 2 – частково, мало; 3 – зовсім ні.

Figure 3. Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «knowledge of rules of behavior and protection measures in case of a nuclear accident at a NPP», (n = 241).

1 – knew; 2 – some way, a little; 3 – not at all.

There was a significant share of those who knew about the effects of radiation in general and in a part. At the time of survey, i.e. 28 years after the accident, a proportion of those who «knew nothing» significantly decreased, and a proportion of those who «knew quite well» increased. It is possible that this is the case, i.e. people became more informed. However, a possible impact of purely psychological subjective component should be noted here. The population suffered as a result of the Chernobyl catastrophe believes that radiation is the first to blame for all the health problems.

The 96.7 % of respondents stated that they practically knew nothing about the rules of behavior and protection measures in case of a nuclear accident at a NPP (Figure 3).

Сам факт евакуації для основної маси евакуйованих став суттєвим психоемоційним стресом (рис. 4).

The evacuation event itself was a significant psychoemotional stress for the majority of evacuees (Figure 4).

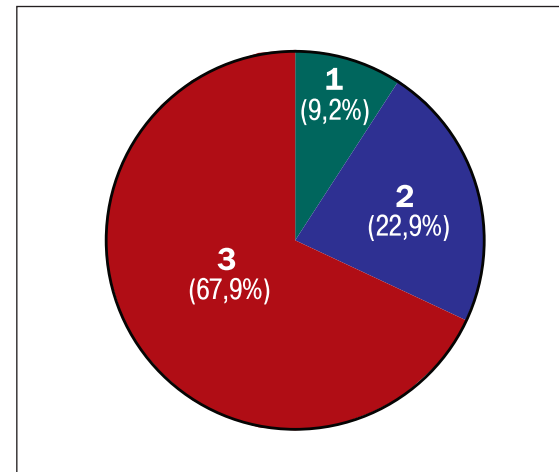


Рисунок 4. Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «сприйняття факту евакуації», n = 240 осіб.

1 – спокійно; 2 – хвилювались певною мірою; 3 – вельми суттєво і дуже сильно хвилювались.

Figure 4. Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «perception of evacuation fact», (n = 240).

1 – taking in stride; 2 – worried to a certain extent; 3 – worried seriously and very much severely.

67,9 % з числа опитаних зазначили, що «вельми суттєво і дуже сильно хвилювались», 22,9 % – «хвилювались певною мірою». Доля тих, хто сприйняв евакуацію спокійно становила 9,2 %.

В таблиці 6 представлено чисельний розподіл опитаних евакуйованих за оцінками небезпеки для особистого здоров'я і здоров'я членів родини окремих факторів, пов'язаних з евакуацією.

The 67.9% of the respondents stated that they «worried seriously and very much severely», 22.9% were «worried to a certain extent». The share of those who took the evacuation in stride was 9.2%.

Table 6 shows a numerical distribution of evacuated respondents by the estimation of hazard from specific factors due to evacuation for personal health and health of family members.

Таблиця 6

Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за оцінками рівня небезпечності для особистого здоров'я і здоров'я членів родини окремих факторів, пов'язаних з евакуацією.

Table 6

Quantitative distribution of evacuated respondents by the estimation of hazard from specific factors due to evacuation for personal health and health of family members.

Фактори / factors	Оцінка в балах*(%) / score* (%)		
	1–2	3	4–5
Неготовність населення до евакуації / unpreparedness of population to evacuation (189)	21,2	20,1	58,7
Непідготовленість населення до поведінки в умовах радіаційної аварії / unpreparedness of population to behavior under a nuclear accident (188)	22,4	14,4	63,3
Незнання радіаційної ситуації / ignorance of accident situation (185)	15,1	17,3	67,6
Неготовність місць евакуації / unreadiness of evacuation places (174)	19,5	24,7	55,6
Незабезпеченість тимчасових умов евакуації / unpreparedness of temporary conditions of evacuation (177)	20,3	24,3	55,4
Втрата власності / loss of property (181)	16,0	11	73,0
Радіаційне опромінення / ionizing radiation (46)	15,0	2,0	83,0
Проблеми життєзабезпечення на новому місці / problems of livelihoods in a new place (187)	24,6	27,3	48,1

Примітка. *Оцінка в балах: 1 – зовсім безпечно; 2 – безпечно; 3 – певною мірою безпечно; 4 – небезпечно; 5 – дуже небезпечно.

Note. *Score in points: 1 – completely safe; 2 – safe; 3 – safe to certain extent; 4 – unsafe; 5 – very much unsafe.

Дані, представлені в таблиці 6, свідчать про те, що радіаційне опромінення в рангах небезпечності для здоров'я є провідним. Провідними, як «небезпечно», «дуже небезпечно» для здоров'я виявились і такі фактори, як втрата власності; незнання радіаційної ситуації; непідготовленість населення до поведінки в умовах радіаційної аварії; непідготовленість насе-

Data presented in Table 6 indicate that radiation exposure in the ranks of health hazard is a leading one. Such factors as the loss of property, ignorance of radiation situation, unpreparedness of population to behavior in case a nuclear accident, unpreparedness of population to evacuation, unpreparedness of places of evacuation, insecurity of

лення до евакуації; неготовність місць евакуації; незабезпеченість умов евакуації; проблеми життєзабезпечення на новому місці. На радіаційне опромінення внаслідок аварії, як «небезпечний» і «дуже небезпечний» для здоров'я фактор вказали 23,0 % з числа опитаних.

93,3 % з числа респондентів (рис. 5) вказали, що евакуація виявилася «значним», «великим», «дуже великим» стресом для них, і членів їхньої родини.

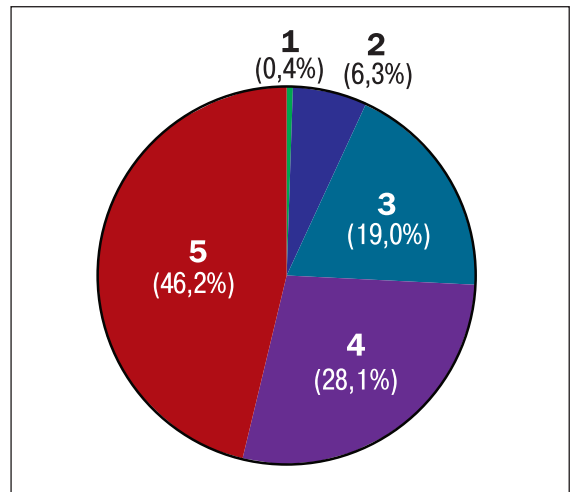


Рисунок 5. Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «чи стала евакуація стресом для Вас і Вашої родини», n = 238 осіб.

1 – незначний; 2 – помірний; 3 – значний; 4 – великий; 5 – дуже великий. Σ 3, 4, 5 = 93,3 %.

Figure 5. Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «if the evacuation appeared a stress for you and your family», (n = 238).

1 – insignificant; 2 – moderate; 3 – significant; 4 – great; 5 – very great. Σ 3, 4, 5 = 93,3 %.

Аварія на ЧАЕС та її наслідки стали причиною розвитку у евакуйованих різного ступеня прояву тривоги за особисте здоров'я та здоров'я членів родини (рис. 6).

Accident at the ChNPP and its consequences have triggered an anxiety of various degree about the personal health and health of family members (Figure 6).

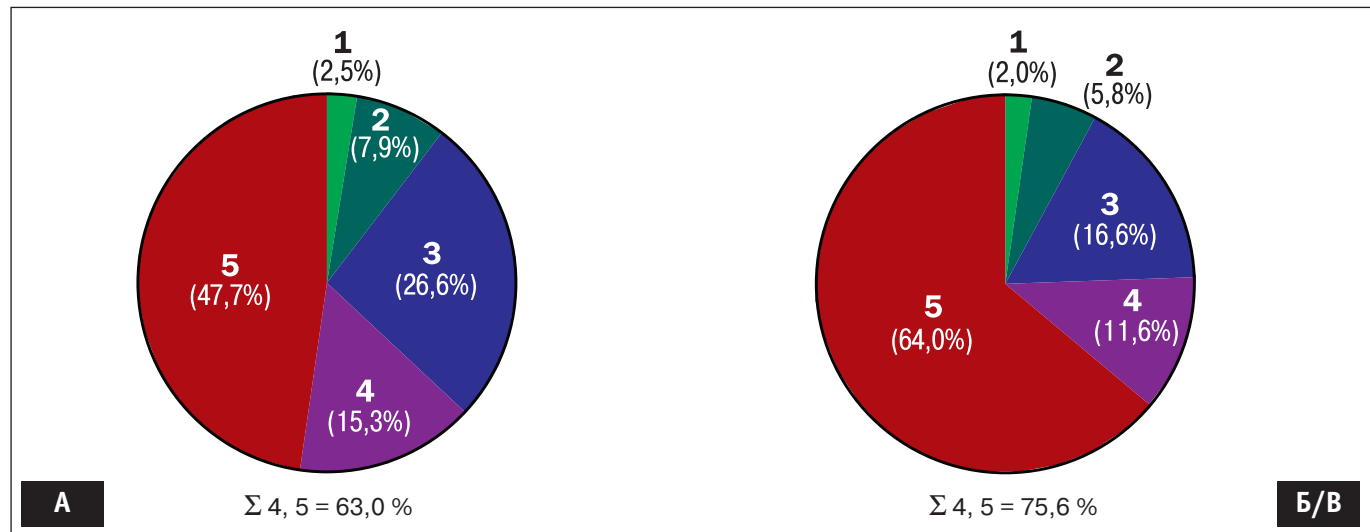


Рисунок 6. Кількісний розподіл опитуваних евакуйованих за фактором «тривога, пов'язана з наслідками аварії на ЧАЕС» за особисте здоров'я (А), за здоров'я членів родини (Б), n = 241 осіб.

1 – ні; 2 – незначна; 3 – певною мірою; 4 – вельми суттєво; 5 – дуже сильно.

Figure 6. Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «anxiety related to the ChNPP accident consequences» about the own health (A) and health of family members (B) (n=241).

1 – no any; 2 – insignificant; 3 – to a certain extent; 4 – rather significant; 5 – very great.

На «суттєву» і «дуже сильну» тривогу за особисте здоров'я вказали 63,0 % опитаних, за здоров'я членів

The 63.0% of respondents stated a «rather significant» and a «very great» personal health anxiety and

родини – 75,6 %; занепокоєні «певною мірою» – 26,6 % і 16,6 % відповідно.

Результати досліджень показали, що певна частка з числа опитаних мали проблеми з умовами проживання в місці евакуації (табл. 7). У сукупності частка «незадоволених» і «зовсім незадоволених» становила 16,2 %, «частково задоволених» – 33,0 %.

75.6% pointed to the same level of anxiety about the health of family members. There were 26.6% and 16.6% respectively concerned «to a certain extent».

Study results indicated that a certain percentage of respondents have had problems with housing conditions at the place of evacuation (Table 7). As a whole, there were 16.2% of «dissatisfied» and «completely dissatisfied» and 33.0% of «partially satisfied».

Таблиця 7

Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «задоволеність умовами проживання у місці евакуації».

Table 7

Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «satisfaction with housing conditions in a place of evacuation».

Рівень задоволеності / satisfaction level	Бал / score	Число осіб / number of persons	%
Повністю задоволений(а) / completely satisfied	1	71	30,8
Задоволений(а) / satisfied	2	46	20,0
Частково задоволений(а) / satisfied to a degree	3	76	33,0
Незадоволений(а) / unsatisfied	4	24	10,5
Зовсім незадоволений(а) / completely unsatisfied	5	13	5,7
Усього / total		230	100,00

62,6 % з числа респондентів зазначили певну незадоволеність мірою компенсації за матеріальні збитки у зв'язку з евакуацією (табл. 8), 37,0 % з них – «незадоволені» і «зовсім незадоволені».

The 62.6% of respondents reported some dissatisfaction with an amount of compensation for the material loss in connection with evacuation (Table 8), the 37.0 % of them at that were «dissatisfied» and «completely dissatisfied».

Таблиця 8

Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «задоволеність мірою компенсації за матеріальний збиток».

Table 8

Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «satisfaction with an amount of compensation for the material loss».

Рівень задоволеності / satisfaction level	Бал / score	Число осіб / number of persons	%
Повністю задоволений(а) / completely satisfied	1	68	24,2
Задоволений(а) / satisfied	2	37	13,2
Частково задоволений(а) / satisfied to a degree	3	72	25,6
Незадоволений(а) / unsatisfied	4	35	12,4
Зовсім незадоволений(а) / completely unsatisfied	5	69	24,6
Усього / total		281	100,00

Щодо незабезпеченості населення, евакуйованого з 30-км зони ЧАЕС, засобами індивідуального захисту у випадку ядерної аварії на станції свідчать і дані, представлені в таблиці 9. 78,8 % з числа опитаних нічого не мали, з того, що наведено в таблиці, а повинні були б мати, зокрема, препарати стабільного йоду, і інші, елементарно доступні засоби.

As for insecurity with individual protective means of population evacuated from the 30-km ChNPP 30-km zone in the event of nuclear accident at the NPP there is an evidence by the data presented in Table 9. The 78.8 % of respondents had no any means stated in the table, but they should have, in particular, the stable iodine preparations and other elementarily accessible means.

Таблиця 9
Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «забезпечення засобами індивідуального захисту у випадку аварії на ЧАЕС».

Table 9
Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «provision with individual protective means in the event of ChNPP accident».

Фактори забезпеченості ЗІЗ / provision with IPM	Число осіб	%
Препарати йоду / iodine preparations	30	12,71
ЗІЗ органів дихання / IPM of respiratory organs	0	0,00
Запас питної води / stock of drinking water	5	2,12
Запас продуктів харчування / stock food	5	2,12
Мав(ла) можливості укритися / had an opportunity to shelter	10	4,24
Нічого з вказаного не мав(ла) / have had nothing from the stated above	186	78,82
Усього	236	100,00

Як свідчать результати опитування, значна частка із загального числа респондентів мала до моменту евакуації і в процесі евакуації ті чи інші проблеми зі станом здоров'я (табл. 10), в сукупності – 68,5 %.

В структурі порушень в стані здоров'я зазначається – головні болі, болі в серці, задишка, розлади кишківника, інше. В умовах термінової, примусової евакуації такі явища неминучі. В системі радіаційного захисту населення в умовах ядерних аварій, інцидентів, ці моменти повинні бути враховані.

Таблиця 10
Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «відхилення в стані здоров'я до і в період евакуації».

Table 10
Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «health problems before and during the evacuation».

Відхилення в стані здоров'я / health problems	Код / code	Число осіб / number of persons	%
Головний біль / headache	1	116	49,36
Біль в серці / heartache	2	7	2,98
Задишка / dyspnoea	3	3	1,28
Розлад шлунку / gastric disturbance	4	2	0,85
Розлад кишківника / intestinal upset	5	7	2,98
Інше / others	6	26	11,06
Ні / no any	7	74	31,49
Усього / total		235	100,00

За післяаварійний період суттєво змінилась самооцінка особистого здоров'я опитуваного контингенту евакуйованих (рис. 7).

На момент аварії 96,2 % з числа опитуваних оцінили стан свого здоров'я, як «цілком нормальний», на момент опитування, тобто, через 28 років, ця частка становила 38,7 %. Суттєво зросла частка осіб з оцінками стану здоров'я, як «задовільний» і «незадовільний».

According to the survey results, a significant proportion (68.5 % in total) of total number of respondents had some or other health problems before or within the evacuation process (Table 10).

Headache, heartache, dyspnoea, intestinal disorders, and others were stated in the structure of health complaints. Under the circumstances of urgent, forced evacuation such phenomena are inevitable. And these positions should be taken into account in the system of radiation protection of population under the nuclear accidents.

The self-rating of personal health in the evacuated respondents changed dramatically within time period since the accident (Figure 7).

At the time of accident the 96.2% of respondents assessed their health as «quite normal», whereas at the time of survey i.e. 28 years later this share was 38.7%. The share of people with «satisfactory» and «unsatisfactory» health assessments has significantly increased.

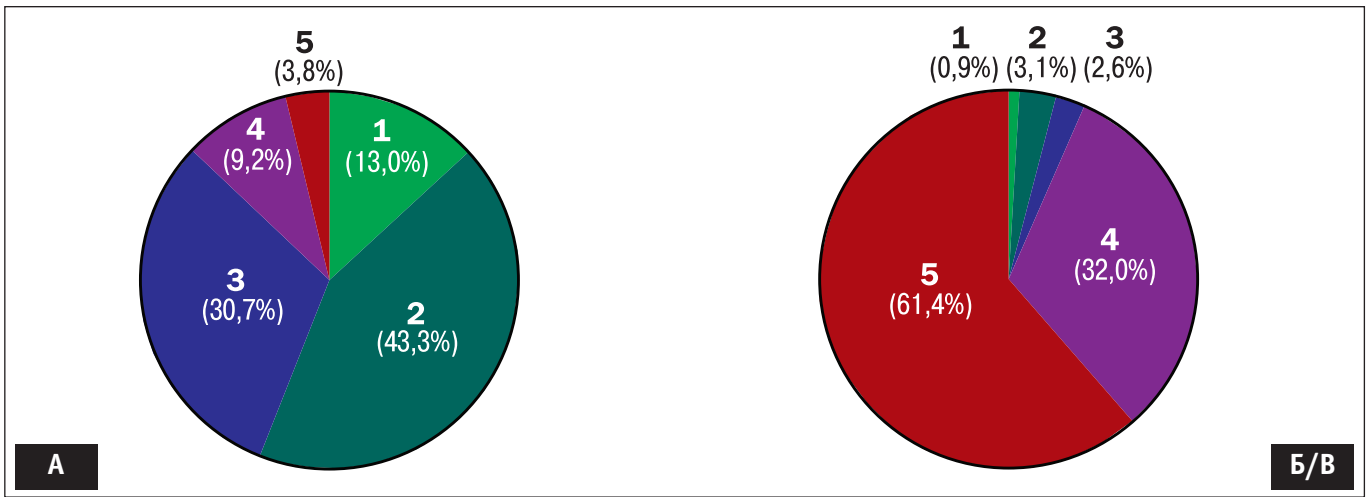


Рисунок 7. Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за станом здоров'я на момент аварії (А), n = 238 осіб, і в теперішній час (Б), n = 235 осіб.
1 – відмінний; 2 – добрий; 3 – цілком нормальний; 4 – задовільний; 5 – незадовільний.

Figure 7. Quantitative distribution of evacuated respondents by the health state at the time of accident (A, n = 238) and nowadays (B, n = 235).
1 – excellent; 2 – good; 3 – generally normal; 4 – satisfactory; 5 – unsatisfactory.

За результатами опитування встановлено, що суттєвий вплив на самопочуття і рівень соціального добробуту досліджуваного контингенту чинили соціально-політичні обставини в країні (рис. 8). В сукупності частка респондентів, які зазначили, що соціально-політичні обставини в країні погіршили якість життя, становила 68,4 % з числа опитаних.

According to the results of survey it was established that sociopolitical circumstances in the country significantly influenced the state of health and level of social well-being of contingent under study (Figure 8). Together, the proportion of respondents who noted that sociopolitical circumstances in the country have worsened the quality of life was 68.4%.

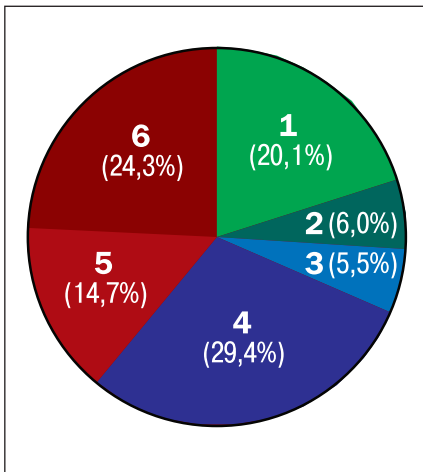


Рисунок 8. Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «вплив соціально-політичних обставин на якість життя в післяаварійному періоді», n = 218 осіб.
1 – не впливали і не впливають; 2 – сприяли змінам на краще в матеріальному плані; 3 – сприяли змінам на краще в соціальному аспекті; 4 – сприяли змінам на гірше в матеріальному плані; 5 – сприяли змінам на гірше в соціальному плані 6 – суттєво погіршили життя. Σ 4, 5, 6 = 68,4 % – погіршили якість життя.

Figure 8. Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «impact of social and political circumstances on quality of life after the accident», n = 218.
1 – there was and there is no impact; 2 – favored a turn for the better materially; 3 – favored a turn for the better in a social spectrum; 4 – favored a turn for the worse materially; 5 – favored a turn for the worse in a social spectrum; 6 – worsened the life substantially. Σ 4, 5, 6 = 68.4 % – have worsened the life quality.

В таблиці 11 представлений кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «рівень задоволення в теперішній час різними аспектами свого життя».

В середньому, частка задоволених і цілком задоволених становила 33,0 %; частково задоволених – 37,1 %; зовсім незадоволених, незадоволених – 29,9 %. Однак, за різними складовими повноти і якості життя значення оцінок суттєво відрізняється. Достатньо великий відсоток «зовсім незадоволених» і «незадоволе-

Table 11 shows the quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «level of satisfaction nowadays with different aspects of the own life».

On average, the share of satisfied and completely satisfied was 33.0%, share of partially satisfied was 37.1%, those completely dissatisfied and dissatisfied were 29.9%. However, by various components of fullness and quality of life the values of estimates are significantly different. A fairly large percentage

Таблиця 11

Кількісний розподіл опитаних евакуйованих за фактором «рівень задоволення в теперішній час різними аспектами свого життя».

Table 11

Quantitative distribution of evacuated respondents by the factor of «level of satisfaction with different aspects of the own life nowadays».

Фактори / factors	Оцінка в балах* (%) / score* (%)						
	1–2		3		4–5		Σ
	n	%	n	%	n	%	n
Робота (характер праці, можливості тощо) Work (the nature of labor, opportunities, etc.)	12	21,4	27	48,2	17	30,4	56
Стосунки в родині Family relationships	20	9,5	51	24,2	140	66,3	211
Діти, їх благополуччя й здоров'я Children, their well-being and health	49	22,2	78	35,3	94	42,5	221
Харчування Nutrition	28	12,8	89	40,8	101	46,4	218
Відпочинок Rest	85	38,3	97	43,7	40	18,0	222
Матеріальне благополуччя й забезпеченість Material well-being and security	87	39,2	108	48,6	27	12,2	222
Спілкування із друзями, людьми, близькими за інтересами Communication with friends and people similar interests	16	8,0	65	32,5	119	59,5	200
Положення в суспільстві Public position	62	30,2	83	40,5	60	29,3	205
Життєві перспективи Life perspectives	92	46,2	62	31,2	45	22,6	199
Кохання, сексуальне почуття Love, sexual feelings	62	32,6	62	32,6	66	34,8	190
Улюблене заняття, можливість виразити себе в чомусь Favorite affair, opportunity to express oneself in something	36	17,9	84	41,8	81	40,3	201
Медичне обслуговування Medical service	98	44,7	88	40,2	33	15,1	219
Чорнобильські пільги Chornobyl privileges	127	58,8	65	30,1	24	11,1	216
Σ відповідей / Σ of responses	777	29,9	962	37,1	856	33,0	2595

Примітка. *Оцінка в балах: 1, 2 – зовсім незадоволений, незадоволений; 3 – частково задоволений; 4, 5 – задоволений, цілком задоволений.
Note. *Score in points: 1, 2 – completely unsatisfactory, unsatisfactory; 3 – partially satisfactory; 4, 5 – satisfactory, completely satisfactory.

них» зазначається за такими складовими, як – «чорнобильські пільги», «життєві перспективи», «медичне обслуговування», «матеріальний добробут і забезпеченість», «відпочинок», «кохання, сексуальне почуття», «положення в суспільстві», «діти, їх благополуччя і здоров'я», «умови праці».

Наочно, і дещо виразніше, соціально-психологічний портрет евакуйованого за рівнем «задоволеності повноти і якості життя» представлено на рисунку 9.

На рисунку 10 представлений сумісний соціально-психологічний портрет учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. і евакуйованих із зони відчуження.

Портрети практично співпадають. Це може свідчити про надійність отриманих результатів дослідження.

of «completely dissatisfied» and «dissatisfied» is noted for such components as «Chornobyl privileges», «life perspectives», «medical service», «material well-being and security», «rest», «love, sexual feelings», «public position», «children, their well-being and health», and «working conditions».

The sociopsychological portrait of evacuee by the level of «satisfaction of the fullness and quality of life» is vividly and somewhat more clearly presented in Figure 9.

Figure 10 shows an integrated sociopsychological portrait of the ChNPP accident clean-up workers in 1986–1987 and evacuees from the exclusion zone.

The portraits almost coincide. This may indicate the reliability of study results.

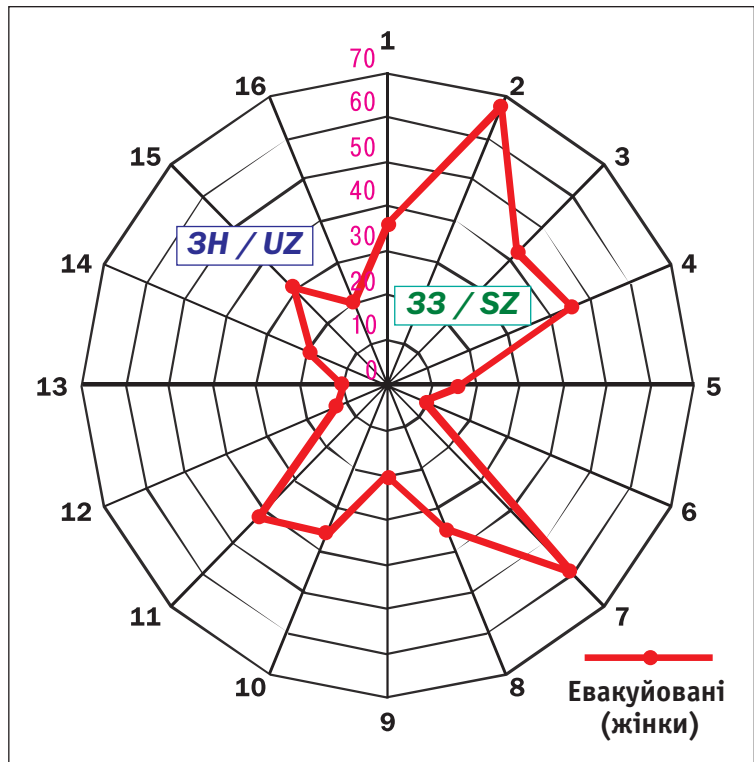


Рисунок 9. Соціально-психологічний портрет «евакуйованого» за рівнем «задоволеності повнотою та якістю життя» (3H і 33 на рисунку, відповідно – «зона незадоволеності» і «зона задоволеності»).

Figure 9. The sociopsychological portrait of an evacuee by the level of «satisfaction with fullness and quality of life» (UZ and SZ correspond to the «unsatisfaction zone» and «satisfaction zone»).

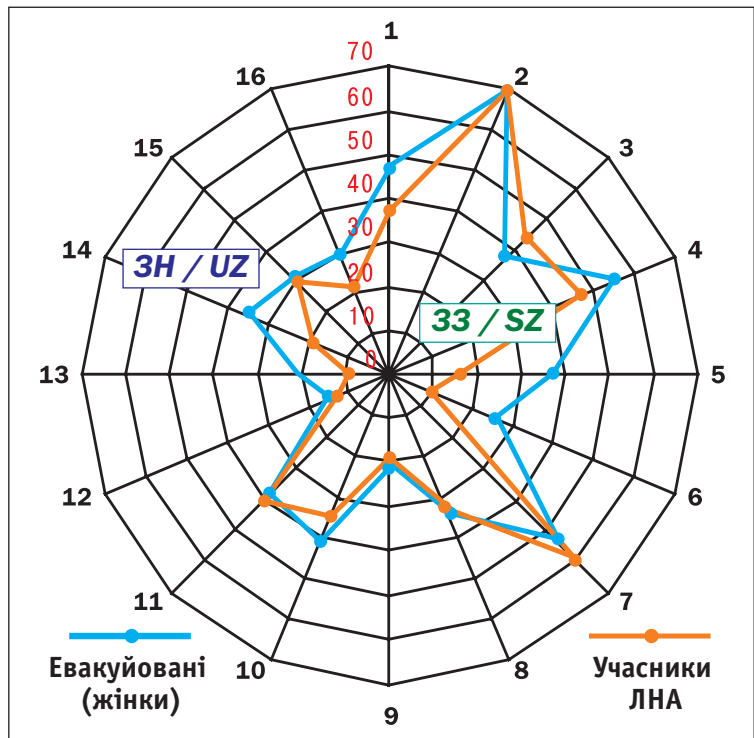


Рисунок 10. Соціально-психологічний портрет «ліквідатора» та «евакуйованого» із зони відчуження за рівнем «задоволеності повнотою та якістю життя».

Figure 10. Sociopsychological portrait of the «accident clean-up worker» and «evacuee» from the exclusion zone by the level of «satisfaction with fullness and quality of life».

ВИСНОВКИ

1. Соціально-психологічний стан дорослого евакуйованого населення, що сформувався на протязі післяаварійного періоду, з достатньою підставою можна визначити, як стан потужного, хронічного

CONCLUSION

1. The socio-psychological state of an adult evacuated population that emerged during the post-accident period with a sufficient reason can be defined as the state of severe chronic psychosocial

психосоціального стресу, що розвинувся внаслідок дії комплексу негативних факторів, пов'язаних і не пов'язаних з Чорнобильською катастрофою.

2. До числа стресогенних факторів, безпосередньо пов'язаних з наслідками аварії, відносяться – погіршення радіаційно-екологічної ситуації; радіаційне опромінення; проведення таких екстрених заходів, як евакуація, докорінне руйнування сформованого десятиріччями динамічного стереотипу життєдіяльності, життя.

3. Суттєвий комплекс стресогенів пов'язаний з людським фактором, який можна зазначити, як «інформаційний вакуум» – повна неграмотність населення щодо питань радіаційної гігієни, безпеки, засобів індивідуального протирадіаційного захисту; несвоєчасність і необ'єктивність інформації щодо радіаційної ситуації. Дія цього фактору особливо проявилась у момент аварії, в ранній і віддалений післяаварійні періоди. В сукупності зазначені фактори, наведені у висновках 2 і 3, стали причиною розвитку в евакуйованих стійкого хронічного синдрому «тривоги» за особисте здоров'я і здоров'я членів родини.

4. В структурі складових, що внесли суттєвий внесок у формування психоемоційної напруженості серед евакуйованого населення, на особливу увагу заслуговують невідповідність до евакуації в разі ядерної аварії і незабезпеченість умов евакуації стосовно безпеки для здоров'я.

5. Наступний блок факторів, небезпечних для психосоціального стану евакуйованих, пов'язаний з наслідками економічної кризи і соціально-політичною нестабільністю в країні, що стали причиною розвитку стійкого синдрому «незадоволеності умовами і якістю життя». Критичними в цьому плані виявляються: незадоволеність «чорнобильськими пільгами», «медичною допомогою», «життєвими перспективами», «роботою», «положенням в суспільстві» тощо.

Результати даних досліджень дозволяють висловити положення про те, що соціально-психологічний захист населення на випадок надзвичайної радіаційної ситуації, є важливішою складовою державної системи забезпечення радіаційної безпеки і охорони здоров'я населення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вишневская В. П. Изменение психологического статуса сотрудников МВД, проживающих на загрязнённой радионуклидами территории. Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф. IV Международная конференция. Минск, 1997. С. 35.

stress that developed as a result of impact of a complex of negative factors both associated and not associated with the Chornobyl catastrophe.

2. Deterioration of the radiation and ecological situation, radiation exposure, carrying out such emergency measures as evacuation with radical destruction of the dynamical stereotype of life formed by decades are among the stressful factors directly related to consequences of the accident.

3. A significant complex of stressors associated with a human factor, which can be mentioned as an «information vacuum» features the complete illiteracy of population on issues of radiation hygiene, safety, means of individual anti-radiation protection, untimeliness and biased nature of information about the radiation situation. Effect of this factor was particularly evident at the time of accident and both in the early and remote post-accident periods. Taken together, these factors presented in conclusions 2 and 3 have become a source of persistent chronic «anxiety» syndrome in evacuees for the personal health and health of family members.

4. Unpreparedness to evacuation in the event of a nuclear accident and insecurity of the evacuation conditions in relation to health safety are of especial concern in the structure of components that have made a significant contribution to formation of psychoemotional strain among the evacuees.

5. The next block of factors that are hazardous for a psychosocial state of evacuees is connected with consequences of economic crisis and sociopolitical instability in the country, which became a reason for the development of a stable syndrome of «dissatisfaction with the conditions and quality of life.» Dissatisfaction with the «Chernobyl privileges», «medical service», «life perspectives», «work», «public position», etc. are critical in this regard.

Results of these studies allow us to state that the sociopsychological protection of population in the event of an emergency radiation situation is an important part of the state system of radiation safety and public health.

REFERENCES

1. Vishnevskaya VP. [Change in psychological status of staff members of the Ministry of Internal Affairs living on the territory contaminated with radionuclides]. In: Socio-psychological rehabilitation of population affected by environmental and man-made disasters: Proceedings of the IVth International Conference. Minsk; 1997. p. 35. Russian.

2. Наумов В. В., Полонников А. А. Постчернобыльская терапия в условиях неопределённости. Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф. IV Международная конференция. Минск, 1997. С. 79.

3. Зыкова И. А., Архангельская Г. В., Малаховский В. Н. Методология оценки неблагоприятных социально-психологических эффектов в ситуациях воздействия внешних факторов радиационной природы. Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф. IV Международная конференция. Минск, 1997. С. 50.

4. Прилипко В. А., Петриченко О. О., Озерова Ю. Ю. Социально-психологический стан населения радиоактивно загрязнённых территорий у віддалений період Чорнобильської аварії. В кн.: Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бешешка, Д. А. Базика. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 601-613.

5. Гогин Е. Е., Бенецкий В. М., Емельяненко Б. А., Филатов В. Н. Сочетанные радиационные поражения. М., 2000. 240 с.

6. Либерман А. Н. Оценка переселения как меры защиты населения территорий радиоактивного загрязнения. Известия Русского географического общества. 1995. Т. 127, вып. 4. С. 66-71.

7. Прилипко В. А. и др. Социальная и психологическая адаптированность переселенцев в отдаленный период после аварии на ЧАЭС. Health Effects of the Chernobyl Accident: Results of 15 Year Follow Studies : III Int. Conf. 2001. Kyiv, 2001. 277 с.

8. Тарабрина Н. В., Лазебная Е. В., Зеленова М. Е., Петрухина Е. В. Посттравматический стресс у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Тр. Института психологии РАН. 1995. Т. 1, ч. 1. С. 66-99.

9. Будасов Т. Я., Гусейнов Э. М., Гаганова Ф. А. Психическое здоровье пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. Международный журнал Радиационная медицина. 2001. Т. 3. № 1/2. С. 168-169.

10. Румянцева Г. М. Модели развития психической дезадаптации у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Health Effects of the Chernobyl Accident: Results of 15 Year Follow Studies. / Г. М. Румянцева // III Int. Conf. Kiev, 2001. - 282 p.

11. Бузунов В. О., Логановский К. М., Красникова Л. И., Бомко М. О., Беляев Ю. М., Ярошенко Ж. С., Домашевська Т. Є. Социально-психологический стан участников ЛНА на Чорнобильській АЕС. Факторы риска негативных изменений. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 106-118.

12. Саенко Ю. Соціальне усвідомлення Чорнобиля. Чорнобиль і суціум. Київ, 2006. Вип. 12. С. 113-132.

13. Либерман А. Н. Радиация и стресс. Социально-психологические последствия Чернобыльской аварии. Санкт-Петербург, 2002. URL: http://liberman.de/books/arkadi_n_liberman_radiation_and_stress.pdf.

14. Psychological consequences of disasters. Prevention and management. Geneva : WHO, 1992.

15. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes : Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH) / World Health Organization ; ed. by B. Bennet, M. Repacholo, Zh. Carr. Geneva : WHO, 2006. 160 p.

16. Наследие Чернобыля: медицинские, экологические и социально-

2. Naumov W, Polonikov AA. [Post-Chernobyl therapy under the conditions of uncertainty]. In: Socio-psychological rehabilitation of population affected by environmental and man-made disasters: Proceedings of the IVth International Conference. Minsk; 1997. p. 79. Russian.

3. Zyкова IA, Arkhangelskaya GV, Malakhovsky VN. [Methodology of evaluation of unfavorable socio-psychological effects in situations of impact of external factors of radiation nature]. In: Socio-psychological rehabilitation of population affected by environmental and man-made disasters: Proceedings of the IVth International Conference. Minsk; 1997. p. 50. Russian.

4. Prilipko VA, Petrychenko OO, Ozerova YuYu. [Socio-psychological state of population of radioactively contaminated territories in a remote period of the Chornobyl accident]. In: Serdyuk AM, Bebeskha VG, Basyka DA, editors. Medical Consequences of the Chernobyl Disaster: 1986-2011. Ternopil: TDMU; 2011. p. 601-613. Ukrainian.

5. Gogin EE, Benetsky VM, Emelyanenko BA, Filatov VN. [Combined radiation injuries]. Moscow; 2000. 240 p. Russian.

6. Liberman AN. [Assessment of resettlement as a measure of population protection on territories of radioactive contamination]. Izvestia Russkogo Geographicheskogo Obshestva. 1995;127(4):66-71. Russian.

7. Prilipko VA, et al. [Social and psychological adaptation of settlers in the remote period after the Chernobyl accident]. In: Health Effects of the Chernobyl Accident: Results of 15 Year Follow Studies: Proceedings of the IIIrd International Conference. 2001. Kyiv; 2001. p. 277. Russian.

8. Tarabrina NV, Lazebnaja EV, Zelenova ME, Petrukhina EV. [Post-traumatic stress in the ChNPP accident clean-up workers]. Tr. Instituta Psichologii, RAS. 1995;1(Pt 1):66-99. Russian.

9. Budasov TYa, Huseynov EM, Gaganova FA. [Mental health of the ChNPP accident survivors]. International Journal of Radiation Medicine 2001;3(1/2):168-9. Russian.

10. Rumyantseva GM. [Models of development of mental disadaptation in the ChNPP accident clean-up workers]. In: Health Effects of the Chernobyl Accident: Results of 15 Year Follow Studies: Proceedings of the III International Conference. Kiev; 2001. p. 282. Russian.

11. Buzunov VO, Loganovsky KM, Krasnikova LI, Bomko MO, Belyaev YuM, Yaroshenko ZhS, Domashevskaya TY. Socio-psychological state of the ChNPP accident clean-up workers. Risk factors for negative changes. Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:106-18.

12. Saenko Yu. [Social consciousness of Chornobyl. Chornobyl and society]. Kyiv, 2006;(12):113-32. Ukrainian.

13. Lieberman AN. [Radiation and stress. Socio-psychological consequences of the Chornobyl accident]. St. Petersburg; 2002. URL: http://liberman.de/books/arkadi_n_liberman_radiation_and_stress.pdf. Russian.

14. Psychological consequences of disasters. Prevention and management. Geneva: WHO; 1992.

экономические последствия и рекомендации правительствам Беларуси, Российской Федерации и Украины. Чернобыльский форум: 2003-2005. Радиация и риск. 2005. Спец. вып. № 2. С. 5-49.
17. Радиационная защита. Защита населения в случае крупной радиационной аварии: принципы планирования. Рекомендации МКРЗ. Публикация № 40. М., 1987.

15. World Health Organization; Bennet B, Repacholo M, Carr Zh, editors. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes: Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH). Geneva: WHO; 2006. 160 p.
16. [Heritage of Chornobyl: medical, ecological and socioeconomic consequences and recommendations to the governments of Belarus, Russian Federation and Ukraine. Chernobyl Forum: 2003-2005]. Radiatziya i Risk. 2005;(2 Spec Iss):5-49. Russian.
17. [Radiation protection. Protection of the public in the event of major radiation accidents - principles for planning]. ICRP Recommendations. ICRP Publication 40, Moscoe; 1987. Russian.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2017

Received: 30.05.2017

УДК 615.849 - 614.7:613

Л. І. Григор'єва✉, Ю.А.Томілін

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна

ДОЗИ ОПРОМІНЕННЯ ПРАЦІВНИКІВ ГРАНІТОДОБУВНИХ ПІДПРИЄМСТВ ВІД РАДОНУ-222

Мета: визначення інтегральної величини річної ефективної дози від ^{222}Rn для працівників гранітодобувних підприємств та оцінка очікуваної за життя ефективної дози від ^{222}Rn .

Матеріал і методи: результати вимірювань потужності експозиційної дози зовнішнього опромінення, еквівалентної рівноважній об'ємній активності ^{222}Rn всередині робочих приміщень і на робочих місцях основних груп працівників гранітних кар'єрів Миколаївської області, результати досліджень ЕРОА ^{222}Rn в повітрі житлових приміщень цих працівників, результати досліджень вмісту ^{222}Rn у питній воді.

Результати та висновки. Працівники гранітних кар'єрів отримують подвійне радіаційне навантаження від ^{222}Rn за рахунок опромінення на робочому місці та вдома. Величина навантаження на робочих місцях від інгаляційного надходження ^{222}Rn з повітрям становила $(2,1 \pm 0,2)$ мЗв/рік (розкид 0,9–5,9), у житлових приміщеннях – $(4,1 \pm 0,2)$ мЗв/рік (розкид 1,8–5,9). Сумарна річна ефективна доза внутрішнього опромінення від надходження ^{222}Rn з повітрям до робочих і житлових приміщень та з питною водою склала в середньому $(6,5 \pm 0,2)$ мЗв/рік, а максимальна величина дорівнювала 20 мЗв/рік. Очікувана за життя доза хронічного опромінення від техногенно-підсиленних радіоактивних джерел природного походження для людей, які працюють на гранітних кар'єрах і при цьому мешкають в умовах підвищеного ризику від радону, складає в діапазоні значень 0,16–1,12 Зв. Результати досліджень вказують, що при оцінці ефектів, пов'язаних з опроміненням за рахунок ^{222}Rn для контингентів осіб, подібних обстеженому, необхідно враховувати всі джерела формування дози від цього радіонукліду.

Ключові слова: ефективна доза, радон-222, працівники гранітних кар'єрів.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 97–107.

L. Crygorieva✉, Yu. Tomilin

Petro Mohyla Black Sea National University, 10, 68 Marines street, Mykolayiv, 54003, Ukraine

Doses from radon-222 irradiation for workers of the granite mining industry

Objective: determining the integral value of annual effective dose from ^{222}Rn for workers of the granite mining industry and assessment for the expected life effective dose from ^{222}Rn .

Materials. Materials were the results of measurements of external exposure dose of radiation measurements equivalent equilibrium volume activity of ^{222}Rn in workrooms and workplaces of major groups of granite quarry workers Mykolaiv region, studies EROA ^{222}Rn air premises of these workers, research content ^{222}Rn in drinking water.

Results and conclusions. Granite quarry workers receive double radiation exposure of ^{222}Rn due to exposure in the workplace and at home. The load in the workplace due to inhalation of ^{222}Rn the air was (2.1 ± 0.2) mSv / year (variation 0.9–5.9) in a residential area – (4.1 ± 0.2) mSv/year (variation 1.8–5.9). The total annual effective dose from internal exposure from air flow and working premises and drinking water was on average (6.5 ± 0.2) mSv/year, equal to a maximum value of 20 mSv/year. The expected life for the chronic exposure dose of technological-naturally occurring radioactive sources for people who work in the granite quarries and, while living in high risk from radon is in the range of 0.16–1.12 Sv. The research results indicate that in assessing the effects associated with exposure due to radon-222 contingents persons such surveys must take into account all sources of this radionuclide dose.

Key words: effective dose, radon-222, granite quarry workers.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:97-107.

✉ Григор'єва Людмила Іванівна, e-mail: kafecobezpeka@ukr.net

ВСТУП

Визначення та оцінка рівнів опромінення людини від техногенно-підсилених радіоактивних джерел природного походження (ТПДПП) і, зокрема, від радону-222, давно визнане як актуальне завдання радіобіології. По-перше, це обумовлено розумінням того, що радон (^{222}Rn і ^{220}Rn) та продукти його розпаду є другою за значущістю після паління причиною виникнення раку легень [1, 2]. Радон є потужним чинником ризику розвитку онкологічної патології, саме радоном зумовлені 10 % усіх випадків раку легень [1–3]. Відомі дані щодо токсичної дії продуктів розпаду ^{222}Rn (^{210}Pb та ^{210}Bi) [4]. По-друге, це пов'язано з вимогами нової Директиви Ради 2013/59/Євратом, що встановлює основні стандарти безпеки для захисту від небезпеки від іонізуючого випромінювання та імплементацію якої в національне законодавство України передбачено Угодою про асоціацію між Україною, з одного боку, та Європейським Союзом, Європейським Співтовариством з атомної енергії і їх державами-членами, з іншого [5]. Так, нова Директива розширює своє застосування на цілий ряд джерел і категорій опромінення, охоплює захист працівників на робочих місцях з радоном та природними радіоактивними матеріалами, а також населення, зокрема від радону в житлових приміщеннях. При цьому цілями нової Директиви є врахування останніх наукових розробок (наприклад, Публікації 103 МКРЗ), технологічного розвитку, а також накопиченого досвіду в забезпеченні радіаційної безпеки; регулюванні всіх джерел випромінювання, що піддаються регулюючому контролю, в тому числі – природних джерел; гармонізація числових критеріїв безпеки з новітніми міжнародними стандартами. Окремо у новій Директиві приділено увагу поліпшенню захисту працівників, що працюють з природними джерелами, робітників, які зазнають опромінення від радону, а ліміт дози для професійного опромінення має становити 20 мЗв/рік в будь-який окремий рік.

Окремі території півдня України (центральна і північна території Миколаївської, Одеської, Херсонської та Кіровоградської областей) характеризуються присутністю в підстильному шарі гірських порід гранітоїдного складу, що сприяє широкому розвитку в регіоні гранітодобувної та гранітопереробної промисловостей [2–6]. З іншого боку, ці породи характеризуються підвищеним кларковим вмістом радіоактивних елементів ряду уран-радію, а, значить, і ^{222}Rn з дочірніми продуктами його розпаду (ДПР). За даними вітчизняних авторів [2, 6–8], сумарна річна доза від природних радіонуклідів в

INTRODUCTION

Identification and evaluation of exposure for a human from technological-reinforced naturally occurring radioactive sources (TRNORS), particularly from radon-222, has long been recognized as an actual problem of modern radiobiology. First, this is due to understanding that radon (^{222}Rn and ^{220}Rn) and its breakdown products are the second most important after smoking cause of lung cancer and is a significant factor in cancer risk for 10 % of all cancers of the lung, caused by radon [1–3] and known data on the toxic effect of the decay products of ^{222}Rn (^{210}Pb and ^{210}Bi) [4]. Secondly, due to the new requirements of Council Directive 2013/59/Euratom, which sets basic safety standards for protection against the dangers of ionizing radiation and whose implementation in Ukraine national legislation provided by Association Agreement between Ukraine, on one hand, and European Union on other hand, the European Atomic energy Community and their countries-members of the other [5]. Thus, the new directive extends the application on a number of sources and exposure categories, covering the safety of workers at their workplace from radon and natural radioactive materials, particularly from radon in homes. This new Directive aims are the consideration of the latest scientific developments (eg ICRP Publication 103), technological development and experience in ensuring nuclear safety; regulation of all sources of radiation exposed to regulatory controls, including – natural sources; harmonization numerical safety criteria with the latest international standards. Separately, the new Directive paid attention to improving protection: employees working from natural sources, workers exposed to radiation from radon and dose limit for occupational exposure shall be 20 mSv/year in any single year.

Some areas of the south of Ukraine (the central and northern area of Mykolaiv, Odesa, Kherson and Kirovohrad regions) are characterized by the presence in the underlying layer of granitoid rocks that promotes wide development in the region granit mining and granit processing industry [2–6]. On the other hand, these rocks are characterized by a high content of clarke radioactive elements of uranium-radium series and, based on this, of ^{222}Rn with its products of disintegration (DPR). According to local authors [2, 6–8] total annual dose from natural radionuclides in Ukraine

Україні є значною і становить 6,15 мЗв/рік. За оцінками НКДАР ООН внесок радону з ДПР в дозу опромінення населення планети від природних джерел становить 54 % [9]. В Україні радон досягає 79 % (4,2 мЗв/рік) величини зазначеної дози і близько 60 % величини середньої ефективної дози від усіх джерел [10, 11].

З огляду на інтенсивний розвиток в цьому регіоні гранітодобувної і гранітопереробної промисловостей, а також уранодобувної галузі, одними з актуальних завдань радіаційної безпеки та радіаційної гігієни на цих територіях виступають питання, що стосуються техногенно підсиленого природного радіаційного фону, в першу чергу, опромінення ^{222}Rn . За результатами наших досліджень, ефективна доза від ^{222}Rn з ДПР для населення північних і центральних районів Миколаївщини становить 4–5 мЗв/рік [2–4], що збігається з результатами інших досліджень, отриманих у Запорізькій та Кіровоградській областях [7].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення інтегральної величини річної ефективної дози від ^{222}Rn для працівників гранітодобувних підприємств та оцінка очікуваної за життя ефективної дози ^{222}Rn .

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджувалися річна ефективна доза (РЕД) зовнішнього опромінення, а також внутрішнього опромінення від ^{222}Rn з ДПР на працівників гранітодобувної галузі на півдні України. У процесі досліджень встановлено, що працівники гранітних кар'єрів можуть зазнавати подвійного опромінення від ^{222}Rn : на виробництві та в житлових приміщеннях (рис. 1), тому для цієї категорії працівників дослідження з визначення сумарного радіаційного навантаження від ^{222}Rn зроблені як на робочому місці ($E_{222\text{Rn,work}}^{\text{ing}}$), так і вдома ($E_{222\text{Rn,home}}^{\text{ing}}$), з урахуванням споживання питної води ($E_{222\text{Rn,home}}^{\text{ing}}$, $E_{222\text{Rn,work}}^{\text{ing}}$).

Матеріалами виступали результати вимірювань потужності експозиційної дози (ПЕД), вимірювань еквівалентної рівноважної об'ємної активності (ЕРОА) ^{222}Rn всередині робочих приміщень і на робочих місцях основних груп працівників (оператор дробильної установки, бурильник перфораторного буріння, каменяр, машиніст бульдозера, машиніст екскаватора) гранітний кар'єр (Первомайського гранітного і Первомайського гранітно-щебеневого кар'єрів, Олександрівського, Прибузького, Софіївського, Ново-Данилівського гранітних кар'єрів), результати досліджень ЕРОА ^{222}Rn в повітрі житлових приміщень цих працівників, результати досліджень вмісту ^{222}Rn у питній воді, яка споживається

is significant and is up to 6.15 mSv/year. According to UNSCEAR [9] the contribution of radon with daughter products of decay (DPD) to the dose of the world's population from natural sources is 54 %. In Ukraine radon reaches 79 % (4.2 mSv/year) values specified dose and about 60 % of the value of the average effective dose from all sources [10, 11].

Given the extensive development in these areas and in the region of granit mining and granite processing industry and uranium mining industry, one of the pressing issues of radiation safety and radiation hygiene in these areas are the issues relating technologically amplified natural background radiation, especially radiation ^{222}Rn . According to the results of our research [2–4] effective dose from ^{222}Rn with DPD to the northern and central areas of Mykolaiv is 4–5 mSv/year, which coincides with the results of other studies obtained in Zaporizhzhia, Kirovohrad region [7].

OBJECTIVE

Definition of annual ^{222}Rn effective dose for workers of granite mining and granite processing industries and evaluation of the life expected effective dose from ^{222}Rn for these workers.

MATERIALS AND METHODS

We studied the annual effective dose (AED) of external exposure and internal exposure of ^{222}Rn with DPD for workers of granite mining field in southern Ukraine. During the studies we found that workers may be subject to a double exposure of ^{222}Rn : at work and in residential areas (Figure 1), so for this category of workers the research for determination of the total radiation exposure of ^{222}Rn was made both at the workplace ($E_{222\text{Rn,work}}^{\text{ing}}$) and at home ($E_{222\text{Rn,home}}^{\text{ing}}$), taking into account the consumption of drinking water ($E_{222\text{Rn,home}}^{\text{ing}}$, $E_{222\text{Rn,work}}^{\text{ing}}$).

As the materials were taken: the measurement results of exposure dose (MED), measurements of equivalent equilibrium volume activity (EEVA) of ^{222}Rn inside workplaces of the major groups of workers (operator crushing plant, mason, machinist bulldozer, excavator driver) at granite quarry (Pervomaiskiy Granite Quarry and Pervomaiskiy Granite and Macadam Quarry, Oleksandrivskiy, Prybuzkiy, Sofiivskiy, Novo-Danylivskiy Granite Quarries); studies of EEVA ^{222}Rn in the air at home of these workers; studies of ^{222}Rn content in drinking water that consumed by these workers. EEVA ^{222}Rn measurements

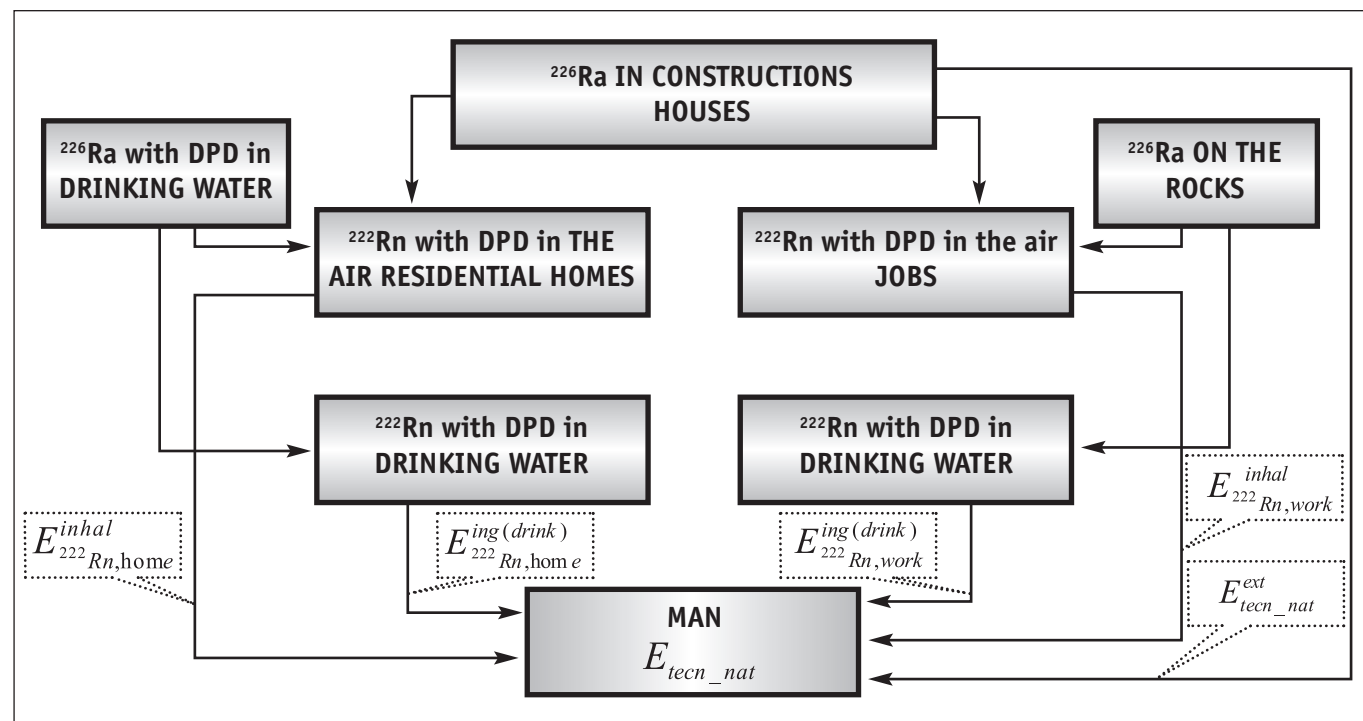


Рисунок 1. Блок-схема формування радіаційного навантаження від техногенно-підсиленних джерел природного походження (ТПДПП) для працівників гранітних кар'єрів на півдні України.

$E_{222Rn,home}^{inhal}$, $E_{222Rn,work}^{inhal}$ – (РЕД) при інгаляційному шляху потрапляння ^{222}Rn і дочірніх продуктів радону (ДПР) з повітрям житлового і робочого приміщень відповідно;

$E_{222Rn,home}^{ing(drink)}$, $E_{222Rn,work}^{ing(drink)}$ – РЕД від потрапляння ^{222}Rn з питною водою вдома і на робочому місці відповідно;

$E_{tecn_nat}^{ext}$ – РЕД зовнішнього опромінення вдома;

E_{tecn_nat} – інтегральна РЕД зовнішнього і внутрішнього опромінення робітників гранітного кар'єру від ТПДППП.

Figure 1. Block diagram of the formation of radiation exposure from technological-reinforced naturally occurring radioactive sources (TRNORS), for workers of granite quarries in southern Ukraine.

$E_{222Rn,home}^{inhal}$, $E_{222Rn,work}^{inhal}$ – AED at inhalation of ^{222}Rn with DPD through with air at home and work areas, in accordance;

$E_{222Rn,home}^{ing(drink)}$, $E_{222Rn,work}^{ing(drink)}$ – AED at inhalation of ^{222}Rn with drinking water at home and work areas, in accordance;

$E_{tecn_nat}^{ext}$ – effective dose per year of external exposure at home;

E_{tecn_nat} – integrated effective dose per year of external and internal exposure from granite quarry workers for TRNORS.

цими працівниками. Вимірювання ЕРОА ^{222}Rn виконували методом пасивної трекової дозиметрії з експозицією детекторів у житлових приміщеннях 6–12 місяців, на робочих місцях – не менше 30 діб. У житлових приміщеннях трекові детектори встановлювали в місцях найбільшого перебування особи (вітальня, спальня), а на робочих місцях – в кабіні екскаватора, бульдозера, або розміщували на верхньому одязі фахівця.

Для підвищення достовірності результатів вимірювання, порівняння ефективності, чутливості і надійності засобів вимірювання на кожному робочому місці і в житлових приміщеннях використовували три типи детекторів: «Altras» фірми «Patras» (Німеччина), НЦ-детектори (Росія), детектори «DEGBAK» (Україна) на основі полікарбонатів типу СР-39, що характеризуються широким енергетичним інтерва-

were performed by passive dosimetry track with exposure detectors in dwellings during 6–12 months, in the workplace – at least 30 days. In the accommodation track detectors installed in areas of maximum stay of persons (living room, bedroom) and in the workplace – in the cab excavator, bulldozer, or placed on outerwear specialist.

To improve the reliability of measurement results, the comparing, sensitivity and reliability of measurements at each workplace and in homes were used three types of detectors: «Altras» firm «Patras» (Germany), SC detectors (Russia), detectors «DEGBAK» (Ukraine) based polycarbonates type CR – 39, characterized by a broad energy interval sensitivity to alpha radiation of

лом чутливості до альфа-випромінювання 0,1–20 МеВ. Визначення вмісту ^{222}Rn у воді виконували гамма-спектрометричним методом за рівноважним вмістом гамма-випромінюючих ДПР. Всього виконано 95 вимірювань ЕРОА ^{222}Rn на робочих місцях працівників гранітних кар'єрів, така ж кількість – у їх житлових приміщеннях. На вміст ^{222}Rn у воді досліджено 87 джерел питної води в місцях проживання працівників гранітних кар'єрів, і 9 джерел питної води, яка споживається ними на гранітних кар'єрах (при цьому в кожному з таких питних джерел на гранітний кар'єр виконано від 3 до 6 аналізів).

Визначення РЕД зовнішнього опромінення людини від техногенно-підсиленого радіаційного фону здійснено за результатами визначення ПЕД і з огляду на час перебування людини на відкритій місцевості. Визначення ефективної дози від ^{222}Rn при його надходженні інгаляційним шляхом і з питною водою здійснено відповідно до математичних моделей МКРЗ [12] і даних доповіді НКДАР ООН [13]: дозу на одиницю інгаляційного надходження ^{222}Rn до людини при перебуванні в житловому приміщенні прийнято 0,042 мЗв·год⁻¹/Бк·м⁻³, а на робочому місці – 0,016 мЗв·год⁻¹/Бк·м⁻³. Дозу на одиницю надходження ^{222}Rn з питною водою прийнято 1·10⁻⁸ мЗв·Бк⁻¹ [12], річний обсяг споживання питної води – 800 л [11]. Середнє значення РЕД визначали спочатку для певного кар'єра, а потім, як середньозважене, для всіх кар'єрів. Величину сумарної річної ефективної дози опромінення працівників гранітних кар'єрів від техногенно-підсиленних джерел природного походження, визначалося з урахуванням всіх його складових.

При статистичній обробці результатів досліджень застосована програма STATISTICA 6.0. При порівнянні середніх величин результатів досліджень (для великих вибірок) використаний t-критерій Стьюдента за допомогою програми STATISTICA 6.0, MathCard 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середнє значення ПЕД на робочих місцях працівників Первомайського, Прибузького, Олександрівського, Ново-Данилівського гранітних кар'єрів склало (17 ± 3) мкР·год⁻¹. Показники ПЕД у Софіївському гранітному кар'єрі становили рівні, в середньому, (22 ± 2) мкР·год⁻¹, причому ПЕД на рівні 24–28 мкР·год⁻¹ зареєстровано на робочих місцях екскаваторника, дробильника, бурильника. В Ново-Данилівському кар'єрі, де проводилися роботи з розкриття гранітних шарів, зареєстрований рівень ПЕД 35 мкР·год⁻¹. Виходячи з середніх значень ПЕД на робочих місцях та враховуючи час перебування людини на робочому місці

0,1–20 МеВ. Determination of ^{222}Rn in water was performed with gamma-spectrometric method for equilibrium content of gamma-emitting DPD. Totally were made 95 measurements of EEVA of ^{222}Rn at workplace of the experts at granite quarries. The same amount was made in their homes. About ^{222}Rn were studied 87 water sources of drinking water habitats of granite quarry workers, and 9 sources of drinking water consumed by them in granite quarries (with each of these sources for drinking water were performed from 3 to 6 analyzes).

Definitions of EDY of human external irradiation from technological-reinforced background radiation amplified made by results of definition EDR and considering the time of human being in the open. The definition of effective dose from ^{222}Rn when it arrives by inhalation and with rinking water made according to mathematical models of the ICRP [12] and data report UNSCEAR [13] dose per unit of inhalation of ^{222}Rn to person when staying in an apartment 0,042 premises taken mZv·year⁻¹ / Bk·m⁻³, and in the workplace – 0.016 mZv·year⁻¹ / Bk·m⁻³. The dose per unit flow of ^{222}Rn in drinking water taken 1·10⁻⁸ mZv·Bk⁻¹ [12], the annual consumption of drinking water – 800 liters [11]. Average EDY originally determined for a quarries, and then as the weighted average of all quarries. The value of total annual effective dose of granite quarry workers from technogenic sources of reinforced natural origin, determined with all its components.

In the statistical analysis of the results applied research program STATISTICA 6.0. When comparing the averages results of research (for large samples) used t-Student test using STATISTICA 6.0., MathCard 7.0.

RESULTS AND DISCUSSION

Average EDR value at the workplaces of workers of Pervomaiskiy, Prybuzkiy, Novo-Danylivskiy granite quarries was (17 ± 3) μR·year⁻¹. Value of (22 ± 2) μR·year⁻¹ was a EDR performance in Sofiivskiy Granite Quarry, EDR in a range of 24–28 μR·year⁻¹ was registered at a workplace excavator and driller. The EDR registered 35 μR·year⁻¹ in the Novo-Danylivskiy Granite Quarry where work was carried out to reveal the layers of granite. The value of annual effective dose of external radiation workers in the granite quarries workplace amounted to Pervomaiskiy,

2000 год·рік⁻¹ [12], величина річної ефективної дози зовнішнього опромінення працівників гранітних кар'єрів на робочому місці становила: на Первомайському, Прибузькому, Олександрівському, Ново-Данилівському гранітних кар'єрах, в середньому, (0,32 ± 0,05) мЗв/рік; на Софіївському – (0,42 ± 0,04) мЗв/рік.

У таблиці 1 наведено статистичні характеристики (середньоарифметичне значення зі стандартним відхиленням, медіана, мода, мінімальне і максимальне значення) результатів вимірювань ЕРОА ²²²Rn для кожного кар'єра. Як видно з таблиці 1, майже для всіх гранітних кар'єрів характерний широкий інтервал розкиду даних. У Софіївському гранітному кар'єрі майже всі вимірювання ЕРОА ²²²Rn становили значення вище 100 Бк·м⁻³, що пояснює більш високі показники медіанного та модального середніх значень ЕРОА ²²²Rn, отриманих для цього кар'єра по відношенню до аналогічних показників для інших кар'єрів. Коефіцієнт варіації результатів визначення ЕРОА ²²²Rn у цьому кар'єрі також виявився високим (~44 %) через широкий інтервал розкиду даних. Середньозважена по кар'єрах величина ЕРОА ²²²Rn на робочих місцях становила (129 ± 2) Бк·м⁻³.

Виходячи з малості вибірок даних по кожному робочому місцю (оператор дробильної установки, бурильник перфораторного буріння, каменотес, машиніст бульдозера, машиніст екскаватора), на кожному гранітному кар'єрі (n = 24), проаналізовано величини середніх значень активності ²²²Rn на цих робочих місцях, отриманих з усіх кар'єрів. Значуща різниця між середніми значеннями ЕРОА ²²²Rn отримана для робочого місця оператора дробарки {(137 ± 28) Бк·м⁻³, n = 19}, бурильника перфораторного буріння {(160 ± 69) Бк·м⁻³, n = 19}, каменотеса {(171 ± 53) Бк·м⁻³, n = 19} по відношенню до робочого місця машиніста екскаватора {(96 ± 35) Бк·м⁻³, n = 13} та машиніста бульдозера {(86 ± 25) Бк·м⁻³, n = 16}. Вважаємо, що надалі потрібно про-

Prybuzkiy, Oleksandrivskiy, Novo-Danylivskiy granite quarries, on average, (0.32 ± 0.05) mSv/year; in Sofiiivskiy – (0.42 ± 0.04) mSv/year (based on 2000 hour·year⁻¹ – the average values of the EDR in the workplace and considering the time of human presence in the workplace).

Table 1 shows the statistical characteristics (mean value of the standard deviation, median, mode, minimum and maximum values) EEVA of ²²²Rn measurement results for each quarry. As can be seen from Table 1, almost all granite quarries have a wide range of spread data. In Sofiiivskiy Granite Quarry almost all measurement values were EEVA of ²²²Rn above 100 Bk·m⁻³, which explains the higher rates of median and modal ²²²Rn EEVA average values, obtained for this career against the similar indicators for other quarries. The coefficient of variation results EROA determining ²²²Rn in this career was also high (~ 44 %) spread across a wide range of data. On career average value EEVA of ²²²Rn in the workplace was (129 ± 2) Bk·m⁻³.

Based on the small size of data sample for each workplace, namely the operator crushing plant, driller, mason, machinist bulldozer, excavator driver on each granite quarry (n = 24), the average values of the ²²²Rn activity in those workplaces derived from all quarries were analyzed. Significant difference between the mean values was obtained the for EEVA ²²²Rn operator station crushers {(137 ± 28) Bk·m⁻³, n = 19}, driller {(160 ± 69) Bk·m⁻³, n = 19}, stonemason {(171 ± 53) Bk·m⁻³, n = 19}, comparatively to the workplace of excavator driver {(96 ± 35) Bk·m⁻³, n = 13} and bulldozer {(86 ± 25 Bk·m⁻³, n = 16}. We believe that future research should be continued

Таблиця 1
Основні статистичні характеристики результатів вимірювань ЕРОА ²²²Rn на робочих місцях працівників гранітних кар'єрів (Бк·м⁻³).

Table 1
Basic statistical characteristics of measurement results of EEVA ²²²Rn at workplaces of granite quarry workers (Bk·m⁻³).

Гранітний кар'єр / granite quarry	n	M ± SD	Me	Mo	Max	Min
Первомайський гранітний кар'єр / Pervomaiskiy Granite Quarry	15	136 ± 24	124	138	220	85
Первомайський гранітно-щебеневий кар'єр / Pervomaiskiy Granite and Macadam Quarry	15	124 ± 46	118	133	190	50
Олександрівський гранітний кар'єр / Oleksandrivskiy Granite Quarry	16	110 ± 34	118	120	160	86
Прибузький гранітний кар'єр / Prybuzkiy Granite Quarry	15	156 ± 48	133	152	310	84
Софіївський гранітний кар'єр / Sofiiivskiy Granite Quarry	22	196 ± 86	160	184	355	58
Ново-Данилівський гранітний кар'єр / Novo-Danylivskiy Granite Quarry	12	110 ± 36	118	116	240	58

Таблиця 2
Основні статистичні характеристики результатів вимірювань ЕРОА ²²²Rn у житлових приміщеннях працівників гранітних кар'єрів (Бк·м⁻³).

Table 2
Basic statistical characteristics of measurement results of EEVA ²²²Rn in a residential area of granite quarry workers (Bk·m⁻³).

Гранітний кар'єр / granite quarry	n	M ± SD	Me	Mo	Max	Min
Первомайський гранітний кар'єр / Pervomaiskiy Granite Quarry	15	108 ± 30	98	112	120	55
Первомайський гранітно-щебеневий кар'єр / Pervomaiskiy Granite and Macadam Quarry	15	123 ± 12	102	125	160	45
Олександрівський гранітний кар'єр / Oleksandrivskiy Granite Quarry	16	88 ± 10	86	102	160	45
Прибузький гранітний кар'єр / Prybuzkiy Granite Quarry	15	83 ± 10	87	96	120	55
Софіївський гранітний кар'єр / Sofiiivskiy Granite Quarry	22	127 ± 34	117	132	230	75
Ново-Данилівський гранітний кар'єр / Novo-Danylivskiy Granite Quarry	12	87 ± 19	88	94	180	65

довжити дослідження щодо виявлення певних груп працівників гранітних кар'єрів, що зазнають підвищеного радонового навантаження на робочому місці.

Результати досліджень ЕРОА ²²²Rn у житлових приміщеннях працівників гранітних кар'єрів наведені в таблиці 2.

Значуща різниця між середніми значеннями активності ²²²Rn у житлових приміщеннях отримана для персоналу Первомайського гранітного, Первомайського гранітно-щебеневого та Софіївського гранітних кар'єрів. При цьому, за нашими спостереженнями, підвищені величини ЕРОА ²²²Rn характерні для будівель із бетонних конструкцій та поширеної у сільській місцевості глини (саману); таких, що мають гранітний фундамент, не мають вентильованих підвальних приміщень, а також приміщень, де вентиляція або відсутня, або була недостатньою. В будинках з хорошою вентиляцією житлового приміщення, а також підпільного простору, ЕРОА ²²²Rn була низькою. Слід відзначити, що для працівників Первомайського гранітного, Первомайського гранітно-щебеневого і Софіївського гранітного кар'єрів середні величини активності радону знаходилися на рівні нормативів для існуючих будинків – 100 Бк·м⁻³ [12]. Середньозважена по кар'єрах величина ЕРОА ²²²Rn у житлових приміщеннях становила (96 ± 2) Бк·м⁻³.

Результати досліджень вмісту ²²²Rn у питній воді, що використовується робітниками гранітних кар'єрів (колодязь, свердловини) (табл. 3), свідчили про перевищення 100 Бк·л⁻¹ (ДР ²²²Rn у питній воді [12]) в деяких питних джерелах. Як видно з таблиці 3, максимальні значення ²²²Rn виявлено в артезіанській воді на території Софіївського кар'єру – (345 ± 17) Бк·л⁻¹. Високі значення вмісту ²²²Rn у питній воді відзначено також для підземних джерел з Олександрівського гранітного кар'єру. На підставі отриманих даних вважаємо, що необхідно додатково провести дослідження вмісту

to identify the specific groups of workers of granite quarry exposed to elevated radon load in the workplace.

The results of studies EROA ²²²Rn in a residential area of granite quarry workers shows in Table 2.

Based on the data in Table 2 there are significant difference between the average values of ²²²Rn activity in residential areas obtained for personnel of Pervomaiskiy Granite Quarry, Pervomaiskiy Granite and Macadam Quarry and Sofiiivskiy Granite Quarry. However, according to our observations the value EEVA of ²²²Rn increased in buildings built from concrete structures, or widespread in rural clay; buildings having a granite foundation, and also at the buildings where ventilation facilities either absent or was inadequate. And in homes with good ventilation of premises and underground space EEVA of ²²²Rn was low. It should be noted that experts of Pervomaiskiy and Sofiiivskiy Granite Quarries, Pervomaiskiy Granite and Macadam Quarry averages were radon activity level standards for existing buildings – 100 Bk·m⁻³ [12]. On quarries average value EEVA ²²²Rn in a residential area was 96 ± 2 Bk·m⁻³.

The research results of ²²²Rn content in the water used by the workers of granite quarries (wells) (Table 3) showed exceeding 100 Bk·l⁻¹ (NORM of ²²²Rn in drinking water [12]) in some drinking water sources. As shown in Table 3, the maximum values of ²²²Rn found in artesian aquifer in the territory of Sofiiivskiy Granite Quarry – (345 ± 17) Bk·l⁻¹. High values of ²²²Rn content in the water was also noted for underground sources of Oleksandrivsky Granite Quarry. Based on these data we believe that it is necessary to conduct research in

Таблиця 3
Вміст ²²²Rn у питній воді з артезіанських свердловин та колодязів гранітних кар’єрів (Бк·л⁻¹).

Місце відбору / sampling point	Джерело питної води / source of drinking water	n	M ± SD
Софіївський гранітний кар’єр / Sofiivskiy Granite Quarry	Артезіанська скважина (25 м) / artesian well (25 m) Колодязь (5 м) / well (5 m)	3	345 ± 17 165 ± 15
Олександрівський гранітний кар’єр / Oleksandrivskiy Granite Quarry	Колодязь (6 м) / well (6 m)	4	104 ± 5
	Артезіанська скважина (25 м) / artesian well (25 m)	4	74 ± 19
	Артезіанська скважина (50 м) / artesian well (50 m)	3	44 ± 3
Прибузький гранітний кар’єр / Prybuzkiy Granite Quarry	Артезіанська скважина (30 м) / artesian well (30 m)	6	55 ± 5
	Артезіанська скважина (42 м) / artesian well (42 m)	4	23±5
Ново-Данилівський водогін / Novo-Danilivskiy water supply	Артезіанська скважина (25 м) / artesian well (25 m)	5	20±5
Казанківський водогін / Kazankivskiy water supply	Артезіанська скважина (25 м) / artesian well (25 m)	3	19±9

²²²Rn у джерелах питної води на всіх гранітних кар’єрах для отримання більшої кількості даних і розробки рішення, де саме потрібно забезпечувати працівників привізною водою. За результатами наших досліджень (n = 87) вміст ²²²Rn у питній воді, споживаній цими фахівцями вдома, склав у середньому (50 ± 18) Бк·л⁻¹. На підставі результатів визначення ЕРОА ²²²Rn у повітрі робочих (табл. 1) та житлових приміщень (табл. 2) працівників гранітних кар’єрів обчислені річні ефективні дози внаслідок інгаляційного шляху надходження ²²²Rn на робочому місці і вдома та сумарні дози від інгаляційного надходження ²²²Rn на гранітному кар’єрі і вдома (табл. 4). За даними таблиці 4, маємо, що величина дозового навантаження для робітників гранітних кар’єрів від

addition ²²²Rn content in drinking water at all granite quarries to get more information and develop solutions where necessary to ensure that workers use imported water. The results of ²²²Rn in drinking water consumed by these experts home was on average 50 ± 18 Bk·l⁻¹ (n = 87). Based on the definition of ²²²Rn EEVA in the air of working places and homes of the granite quarries staff (Table 1, 2) an annual effective dose due to inhalation flow ²²²Rn in the work-place and at home and total dose from inhalation of ²²²Rn at house and granite quarries was calculated (tab. 4). According to the Table 4 a value of dose accumulation for granite quarries workers from ²²²Rn at

Таблиця 4
Річна ефективна доза (РЕД) від ²²²Rn для працівників гранітних кар’єрів (мЗв/рік).

Гранітний кар’єр / granite quarry	n	РЕД на робочому місці AED at workplace			РЕД вдома AED at home			Інтегральна РЕД Untegrated AED		
		M ± SD	Max	Min	M ± SD	Max	Min	M ± SD	Max	Min
Первомайський гранітний кар’єр Pervomaiskiy Granite Quarry	15	2,2 ± 0,3	3,5	1,4	4,5 ± 0,4	5,0	2,3	6,7 ± 0,6	8,5	3,7
Первомайський гранітно-щебеневий кар’єр Pervomaiskiy Granite and Macadam Quarry	15	2,0 ± 0,2	2,5	0,8	5,2 ± 0,5	7,0	1,8	7,2 ± 0,7	9,5	2,6
Олександрівський гранітний кар’єр Oleksandrivskiy Granite Quarry	16	1,8 ± 0,4	2,4	1,1	3,7 ± 0,4	6,7	1,8	5,5 ± 0,5	9,1	2,9
Прибузький гранітний кар’єр Prybuzkiy Granite Quarry	15	2,5 ± 0,4	5,0	1,1	3,5 ± 0,4	5,0	2,8	6,0 ± 0,6	10,0	3,9
Софіївський гранітний кар’єр Sofiivskiy Granite Quarry	22	3,2 ± 0,6	5,9	1,8	5,3 ± 1,4	9,7	3,2	8,7 ± 3,4	15,6	5,0
Ново-Данилівський гранітний кар’єр Sofiivskiy Granite Quarry	12	1,8 ± 0,4	3,8	0,9	3,7 ± 0,8	7,6	2,7	5,5 ± 1,9	11,4	3,8

²²²Rn вдома є більшою за величину дози на робочому місці. Значущу різницю між середніми значеннями сумарної річної дози від ²²²Rn отримано для працівників Софіївського гранітного кар’єру, Первомайського гранітного і Первомайського гранітно-щебеневого кар’єрів по відношенню до працівників кар’єрів, де зареєстровано нижчі величини сумарного навантаження від ²²²Rn (Олександрівського та Ново-Данилівського). Середньозважена за кар’єрами річна ефективна доза від інгаляційного надходження ²²²Rn з повітрям робочих місць склала (2,1 ± 0,2) мЗв/рік, при розкиді від 0,9 до 5,9 мЗв/рік; середньозважена за кар’єрами річна ефективна доза від інгаляційного надходження ²²²Rn з повітрям житлових приміщень склала (4,1 ± 0,2) мЗв/рік, при розкиді від 1,8 до 9,7 мЗв/рік. За отриманими результатами досліджень вмісту ²²²Rn у воді з підземних джерел питної води річна доза від ²²²Rn склала: у Прибузькому і Ново-Данилівському гранітних кар’єрах (0,02 ± 0,01) мЗв/рік; в Олександрівському гранітному кар’єрі – близько 0,04 мЗв/рік, а в Софіївському гранітному кар’єрі досягала 0,15 мЗв/рік. Середнє значення річної ефективної дози від надходження ²²²Rn з питною водою вдома становило (0,05 ± 0,01) мЗв/рік. У підсумку, сумарна річна ефективна доза опромінення робітників гранітних кар’єрів за інгаляційним і пероральним шляхами (за середньозваженими показниками) склала (6,2 ± 0,6) мЗв/рік. Величину очікуваної за життя ефективної дози для працівників гранітних кар’єрів від ТПДПП $E_{tecn-nat,70,T}$, які проживають в умовах підвищеного ризику опромінення від ²²²Rn, розраховували для референтної тривалості життя людини 70 років [11], як суму доз, одержуваних вдома і на роботі: очікувана за 70-річний період життя людини доза хронічного опромінення від ТПДПП в житлових приміщеннях $E_{tecn-nat,70,T}^{home}$ для радононосних територій склала 0,06–0,92 Зв. Очікуване радіаційне навантаження від ТПДПП на виробництві (очікувану професійну дозу) $E_{tecn-nat,70,T}^{work}$ визначали, виходячи з середнього часу роботи на виробництві 25–30 років: величина дози становила 0,1–0,2 Зв. Сума цих величин дає очікувану за життя ефективну дозу від ТПДПП для працівників гранітних кар’єрів у 0,16–1,12 Зв.

ВИСНОВКИ
1. Геологічні особливості півдня України – наявність розломів корінних порід і вихід гранітних пластів на поверхню, численне розгортання підприємств з видобутку та переробки граніту як для потреб будівництва,

home is greater than the value of dose at a work-place. Significant difference () between the mean values of total annual dose from ²²²Rn obtained for workers of Sofiivskiy Granite Quarry, for Pervomaiskiy Granite Quarry and Pervomaiskiy Granite and Macadam Quarry employees – in relation to the pits, where registered lower levels of the total load of ²²²Rn (Oleksandrivskiy and Novo-Danylivskiy). Average annual effective dose for quarries from inhalation of ²²²Rn with air was (2.1 ± 0.2) mSv/year, at emission from 0.9 to 5.9 mSv/year; the average annual effective dose for quarries from inhalation of ²²²Rn with air was (4.1 ± 0.2) mSv/year, at emission from 1.8 to 9.7 mSv/year. According to the research results of ²²²Rn in underground sources of drinking water its annual dose ²²²Rn was: (0.02 ± 0.01) mSv/year in Pribuzkyi and Novo-Danylivskiy Granite Quarries; about 0,04 mSv/year – in Oleksandrivskiy Granite Quarry, up to 0,15 mSv/year – in Sofiivskiy Granite Quarry. Average annual effective dose from ²²²Rn in drinking water at home was (0.05 ± 0.01) mZv/year. Summing up all the values obtained we found that the total annual effective dose of radiation for granite quarries workers by inhalation and orally (by average weight) was 6.2 ± 0.6mSv / year. The magnitude of the expected life effective dose for granite quarry workers from TRNORS $E_{tecn-nat,70,T}$, live in high-risk exposure of ²²²Rn, was calculated for the reference length of human life about 70 years [11] as the sum of doses received at home and at work, specifically the expected chronic exposure dose of TRNORS for the 70 years of human lifelenth in homes $E_{tecn-nat,70,T}^{home}$ for ²²²Rn areas was 0.06–0.92 Sv. Expected radiation load of TRNORS in production (expected occupational dose) $E_{tecn-nat,70,T}^{work}$ was determined based on the average duration of the production of 25–30 years: the dose was 0.1–0.2 Sv. The sum of these values gives the expected effective dose of TRNORS for the life for granite quarry workers is 0.16–1.12 Sv.

CONCLUSIONS
1. The geological features of the South Ukraine – the presence of faults bedrock of granite and output layers to the surface, and a large deployment of enterprises extracting and processing

так і для отримання урану, призводять до формування техногенно зміненого природного радіаційного фону і підвищеного навантаження на людину від природних джерел радіації, в першу чергу від радону-222. Встановлено, що працівники гранітних кар'єрів зазнають подвійного навантаження від ^{222}Rn на робочому місці і вдома. Ефективна доза від інгаляційного надходження ^{222}Rn з повітрям робочих місць становила $(2,1 \pm 0,2)$ мЗв/рік (при розкиді від 0,9 до 5,9 мЗв). Середньозважена за кар'єрами річна ефективна доза від інгаляційного надходження ^{222}Rn з повітрям житлових приміщень складала $(4,1 \pm 0,2)$ мЗв/рік (при розкиді від 1,8 до 9,7 мЗв). Сумарна річна ефективна доза внутрішнього опромінення від надходження ^{222}Rn з повітрям до робочих і житлових приміщень та з питною водою склала у середньому $(6,5 \pm 0,2)$ мЗв/рік, а максимальна величина дорівнювала 20 мЗв/рік.

2. Очікувана за життя доза хронічного опромінення від ТПДПП для людей, які працюють на гранітних кар'єрах і при цьому мешкають в умовах підвищеного ризику від радону, складає в діапазоні значень 0,16–1,12 Зв.
3. Результати досліджень вказують, що при оцінці ефектів, пов'язаних з опроміненням за рахунок радону-222 для контингентів осіб, подібних до обстеженого, необхідно враховувати всі джерела формування дози від цього радіонукліда.

Подяка

Автори висловлюють глибоку подяку фахівцям Миколаївської науково-дослідної лабораторії радіаційної безпеки населення (НДЛ «Ларані») МОЗ України за участь у проведенні багаторічних досліджень на різних об'єктах Миколаївської області при виконанні НДР «Розробка заходів щодо зниження дозового навантаження від радону на населення регіону» (договір № 28-117 з управлінням охорони здоров'я Миколаївської облдержадміністрації).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Григор'єва Л. І., Томілін Ю. А. Доза випромінювання ^{222}Rn в окремих районах півдня України. Науковий вісник Волинського національного університету імені Лесі Українки. Луцьк, 2008. № 1. С. 291-294.
2. Григор'єва Л. І., Томілін Ю. А. Сумарна доза іонізуючого випромінювання від компонент природного і штучного походження для населення півдня України. Вісник проблем біології і медицини. 2008. Вип. 1. С. 70-74.
3. Картирование территории Николаевской области по суммарной дозовой нагрузке на население : Отчет о НИР (промеж.) Никол. науч.-исслед. лабор. по проблемам радиационной безопасности населения «Ларани». № 5197/1. Николаев, 2000. 58 с.
4. Лось И. П., Павленко Т. А. Существующие дозы облучения населения Украины. Ядерная та радіаційна безпека. 2009. № 1. С. 18-22.

granite for construction purposes as well as for uranium, are responsible for the formation of technologically modified natural background radiation and high load per person from natural sources, primarily from radon-222. Established that granite quarry workers are under double burden of ^{222}Rn : at work and at home. The effective dose from inhalation of ^{222}Rn with air was (2.1 ± 0.2) mSv (at emission from 0.9 to 5.9 mSv). Average for quarries annual effective dose from inhalation of ^{222}Rn with the air of premises amounted to (4.1 ± 0.2) mSv (at emission from 1.8 to 9.7 mSv). The total annual effective dose from internal exposure to air flow ^{222}Rn working and residential and drinking water was, on average (6.5 ± 0.2) mSv, and the maximum value – 20 mSv.

2. The expected lifetime dose for chronic exposure of TRNORS for people who work in the granite quarries and, while living in high risk area from radon is in the range of 0.16–1.12 Sv.

3. The research results indicate that in assessing the effects associated with exposure due to radon-222 for population groups of persons similar to surveyed ones all the sources of this radionuclide dose should be taken into account.

Acknowledgment

The authors express deep gratitude to those skilled specialists of Mykolaiv research laboratory of radiation safety population (SRL «Larani») Ministry of Health of Ukraine, who took part in long-term research on various objects of Mykolaiv region in carrying GDR «Development of measures to reduce the dose accumulation of radon on the population region «(№28-117 agreement with the Department of health Mykolayiv regional administration).

REFERENCES

1. Grigorieva LI, Tomilin YuA. [Dose radiation ^{222}Rn in parts of southern Ukraine]. Naukovyi Visnyk Volins'koho Natsional'nogo Universitetu imeni Lesi Ukrainky. 2008;(1):291-4. Ukrainian.
2. Grigorieva LI, Tomilin YuA. [Total dose of ionizing radiation from component of natural and artificial origin for population of the south of Ukraine]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2008;(1):70-4. Ukrainian.
3. Nikolaev Scientific-research laboratory for problems of public radiation safety. [Mapping the territory of Nikolaev region in terms of total dose load on the population: Research report (interm.)]. № 5197/1. Nikolaev; 2000. 58 p. Ukrainian.

5. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013. URL: <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/CELEX-32013L0059-EN-TXT.pdf>.
6. Pavlenko T. A., Los I. P., Aksenov N. V. Ignor - Rn levels and irradiation doses in the territory of the Ukraine. Radiat. Meas. 1996. Vol. 26. P. 585-591.
7. Лось И. П., Павленко Т. А. Ограничение облучения человека техногенно-усиленными источниками природного происхождения. Довкілля та здоров'я. 2003. Вип. 1. С. 49-54.
8. Лось І. П., Михайлов О. В., Байда Л. К., Костенко А. І., Грицак Л. П. Порівняльний аналіз сумарних колективних та ретроспективних відновлених діапазонів доз опромінення населення, що постраждало від аварії на ЧАЕС. Гігієна населених місц. Киев, 2000. Вып. 36, Ч. 1. С. 30-37.
9. Ионизирующее излучение: источники и биологические эффекты. Доклад НКДАР ООН за 1994 г. на Генеральной Ассамблее. Нью-Йорк : НКДАР ООН, 2008. Т. 1-2.
10. Лось І. П., Осадча О. М. Основні напрями розробки національної протирадонової програми. Наукові записки. Серія : Біологія та екологія. 2006. Т. 18. С. 63-66.
11. Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97). URL: <http://rb.univ.kiev.ua/wp-content/uploads/2011/12/NRBU97.pdf>
12. ICRP Publication 65 (Annalis of the ICRP Vol. 23 № 2) Protection against Radon-222 at home and at work. Vienna: Pergamon, 1994. 78 p.
13. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of radiation on the environment. UNSCEAR (2008) Report of the United Nations Scientific Committee on General Assembly with Scientific Annex. New York : UN, 2008.

4. Pavlenko TA, Los' IP. [Existing irradiation dose population of Ukraine]. Yaderna ta radiatsiina bezpeka. 2009;(1):18-22. Ukrainian.
5. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 [Internet]. Available from: <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/CELEX-32013L0059-EN-TXT.pdf>.
6. Pavlenko TA, Los' IP, Aksenov NV. Ignor - Rn levels and irradiation doses in the territory of the Ukraine. Radiat Meas. 1996;(260):585-91.
7. Los' IP, Pavlenko TA. [Limitation of human exposure technologically-enhanced naturally occurring sources]. Dovkillia i Zdorovia. 2003;(1):49-54. Ukrainian.
8. Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. Report UNSCEAR 1994 at the General Assembly. Part. 1-2. New York: UNSCEAR; 2008.
9. Los' IP, Mikhailov AO, Bayda LK, Kostenko AI, Hrycak LP. [Comparative analysis of total collective and retrospective recovered bands doses to the population affected by the Chernobyl accident]. Hihiena naselenykh mist's'. 2000;36(1):30-7. Ukrainian.
10. Los' IP, Osadcha OM. [Main directions of development of national antiradone program]. Naukovi zapysky; serii Biologia ta Ecologia. 2006;(180):63-6. Ukrainian.
11. [Norms of Radiation Safety of Ukraine (NRSU - 97)] [Internet]. Available from: <http://rb.univ.kiev.ua/wp-content/uploads/2011/12/NRBU97.pdf>. Ukrainian.
12. ICRP Publication 65 (Annalis of the ICRP Vol. 23 № 2) Protection against Radon-222 at home and at work. Vienna: Pergamon; 1994. 78 p.
13. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Effects of radiation on the environment. UNSCEAR (2008) Report of the United Nations Scientific Committee on General Assembly with Scientific Annex. New York: UN; 2008.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2017

Received: 14.06.2017

УДК 616-036.8-053:314.48:614.876(477)

Н. В. Гунько¹✉, М. І. Омелянець¹, С. О. Терещенко², С. В. Масюк¹, Н. В. Короткова¹,
О. М. Іванова¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

²Державна установа «Український центр інформаційних технологій та Національного реєстру МОЗ України», п-т Перемоги, 119/121, 21а, м. Київ, 03115, Україна

ІНФОРМАЦІЙНО-СТАТИСТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СМЕРТНОСТІ ОСІБ, ОПРОМІНЕНИХ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС ТА ПРОЖИВАЮЧИХ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ УКРАЇНИ: ОЦІНКА ПРАКТИЧНОЇ МОЖЛИВОСТІ

Мета: аналіз інформації з різних джерел для можливостей її використання в епідеміологічному дослідженні смертності дітей та підлітків (1968–1986 рр. народження) на час аварії на Чорнобильській АЕС.

Об'єкт дослідження: інформаційно-статистичні джерела за 1986–2011 рр. щодо смертності осіб, які були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС і проживали на найбільш радіоактивно забруднених територіях (РЗТ) України (Іванківський та Поліський райони Київської області, Народицький та Овруцький райони Житомирської області).

Методи дослідження: теоретичні, загальнонаукові, документарний аналіз, демографічні.

Результати і висновки. Дослідження полягає у визначенні придатності наявного інформаційно-статистичного забезпечення, яке міститься у різних джерелах інформації, щодо вимірювання й оцінювання смертності осіб, опромінених у дитячому віці внаслідок аварії на ЧАЕС та проживаючих на РЗТ України. Доведено, що поєднання інформаційно-статистичних джерел Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, Мін'юсту України, Державної служби статистики України і ННЦРМ дозволяє успішно проводити ретроспективні когортні дослідження на будь-якій території та за будь-який період.

Ключові слова: інформаційно-статистичне забезпечення, смертність, діти, радіоактивно забруднені території.
Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 108–125.

✉ Гунько Наталя Володимирівна, e-mail: labmeddem@ukr.net

N. V. Gunko¹✉, N. I. Omelyanets¹, C. A. Tereshenko², S. V. Masiuk¹, N. V. Korotkova¹,
O. N. Ivanova¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²State Institution «Ukrainian Center of Information Technologies and National Register» of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Information and statistical support for retrospective study of mortality among people exposed in childhood as a result of the Chernobyl accident and living in contaminated areas of Ukraine: assessment of feasibility

Objective. Analysis of information from various sources for its use in epidemiological study on mortality of people (born in 1968–1986) who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident.

Object of study. Information and statistical sources for 1986–2011 on mortality among people who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident and lived on the most radioactive contaminated territories (RCT) of Ukraine (Ivankiv and Polisske regions of Kyiv oblast, Narodychi and Ovruch regions of Zhytomyr oblast).

Research methods: theoretical, general scientific, documentary analysis, demographic.

Results and conclusions. The study is to determine the suitability of available information-and-statistical support for measuring and assessing mortality of people exposed in childhood as a result of the Chernobyl accident and living in contaminated areas of Ukraine. A combination of information-and-statistical data provided by SRU, Ministry of Justice of Ukraine, State Statistics Service (SSS) of Ukraine and NNCRM makes it possible to successfully conduct retrospective cohort studies in any area and for any period.

Key words: information and statistical support, mortality, children, radiologically contaminated territories.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:108–125.

ВСТУП

Тридцятирічні дослідження наслідків аварії на ЧАЕС свідчать про її вплив на стан здоров'я постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи жителів України [1–4]. Однією з важливих характеристик нездоров'я населення є смертність. Попередніми дослідженнями [5–7] встановлено, що рівень передчасної смертності на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ) є досить високим. У 2008–2010 рр. порівняно з 1981–1985 рр. смертність чоловіків у віці 15–59 років збільшилась на 80 %, жінок – у 2,5 раза. Результати аналізу вікових особливостей смертності дали підстави для формування гіпотези про наявність значної варіації на РЗТ рівня смертності залежно від віку на час аварії на ЧАЕС [8].

На сьогодні остаточно доведено значне зростання захворюваності на рак щитоподібної залози після Чорнобильської катастрофи серед групи осіб 0–17 років на час аварії [9–11], яке визнане провідними науковими установами світу головним медичним наслідком аварії на ЧАЕС.

Результати багаторічних клінічних спостережень свідчать, що серед дітей, які проживали на РЗТ, впродовж післяаварійного періоду сформувалася численна група тих, що часто хворіють і мають

INTRODUCTION

30-year studies of consequences of the Chernobyl accident testify to its impact on health of Ukrainians affected by the Chernobyl disaster [1–4]. Mortality is one of the most important indicators of poor health of population. As earlier studies [5–7] have found, the premature death rate on RCT is sufficiently high. In 2008–2010, as compared with 1981–1985, mortality among men aged 15–59 increased by 80 %, and in women – by 2.5 times. Results of the analysis of age-specific features of mortality gave rise to the hypothesis for a significant variation in death rate on RCT depending on age at the time of the Chernobyl accident [8].

To date, a significant increase in thyroid cancer incidence among those aged 0–17 at the time of the accident has been proved after the Chernobyl accident [9–11], which is recognized by leading scientific institutions of the world to be the main health effect of the Chernobyl accident.

As is evident from the results of long-term clinical observations, during the post-accident period among children-residents of RCT there was a large group of those who often get sick and have a chronic somatic

хронічну соматичну патологію з поєднанням трьох та більше нозологічних форм захворювань [12–14]. Когорту осіб 1968–1986 рр. народження, що зазнала впливу техногенного опромінення чорнобильського походження і проживає на РЗТ, за станом здоров'я віднесено до групи підвищеного ризику [15]. Їх життєздатність може бути знижена, а ресурси доживання до старечих вікових груп обмежені, що потребує уваги медичних працівників, особливо з урахуванням сучасних знань щодо впливу іонізуючого опромінення на окремі органи і системи залежно від віку та статі на час опромінення [16]. На жаль, впродовж післяаварійного періоду досліджень відмінностей у рівнях смертності осіб, які належать до різних поколінь за роком народження і зазнали опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС у дитячому та підлітковому віці, в Україні не було. Тому у 2015 р. Державною установою «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ) було започатковано виконання НДР «Медико-демографічне дослідження смертності осіб, які були дітьми на час аварії на Чорнобильській АЕС та проживали на радіоактивно забруднених територіях України» (№ держреєстрації 0115U002700). Досвід її виконання і представлено у статті.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз інформації з різних джерел для можливостей її використання в епідеміологічному дослідженні смертності дітей та підлітків (1968–1986 рр. народження) на час аварії на Чорнобильській АЕС.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інформаційно-статистичні джерела за 1986–2011 рр. щодо смертності осіб, які були дітьми і підлітками на час аварії на ЧАЕС та проживали на найбільш радіоактивно забруднених територіях України (Іванківський і Поліський райони Київської області, Народицький та Овруцький райони Житомирської області).

Використано документарний аналіз, теоретичні, загальнонаукові та демографічні методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ

Для аналізу характеру змін у стані здоров'я когорти, що зазнала опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС у дитячому і підлітковому віці та проживає на РЗТ, необхідно відповідне інформаційне забезпечення у вигляді системи статистичних показників. Повноцінне забезпечення останніми відкриває шлях до ви-

pathology with a combination of three or more nosological forms of diseases [12–14]. The cohort of persons born in 1968–1986 – residents of RCT who were exposed to technogenic exposure of the Chernobyl origin, for health reasons is classified as a high-risk group [15]. Their viability is supposed to be reduced and resources of survival to old age limited, in this connection special attention of medical personnel is required, especially taking into account the current knowledge of the impact of ionizing radiation on individual organs and systems depending on age and sex at the time of exposure [16]. Unfortunately, during the post-accident period, in Ukraine there were conducted no studies of differences in death rates of persons belonging to different generations (by year of birth) who were exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident being children and adolescents. All things considered, in 2015, the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (NNCRM) started research work «Medical and demographic study of mortality among people who were children at the time of the Chernobyl accident and lived on contaminated territories of Ukraine» (State Registration No. 0115U002700). Here we present the results of our work.

OBJECTIVE

Analysis of information from various sources for its use in epidemiological study of mortality among children and adolescents (born in 1968–1986) at the time of the Chernobyl accident.

OBJECTS AND METHODS

Information and statistical sources for 1986–2011 on mortality of people who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident and lived on the most radioactive contaminated territories (RCT) of Ukraine (Ivankiv and Polisske regions of Kyiv oblast, Narodychi and Ovruch regions of Zhytomyr oblast).

Documentary analysis, theoretical, general scientific and demographic methods of research were used.

RESULTS

To analyze the nature of changes in the state of health of the cohort exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident in childhood and adolescence and resides on RCT, it is necessary to provide appropriate information support in the form of a system of statistical indicators. The latter make it possible to use

користання статистичних методів оцінювання: зведення і групування статистичних даних; середні та відносні величини; варіація та форми розподілу; дисперсійний, регресійний, кореляційний аналіз тощо. Важливими інструментами є вивчення динаміки демографічних показників на основі побудови хронологічних рядів, статистичних індексів, графічних методів [17–19]. Кінцевий висновок щодо впливу довкілля на стан здоров'я/нездоров'я популяції чи певної його частини (когорти, однолітків) робиться на підставі узагальнення широкого кола кількісних і якісних показників. Тому важливою особливістю статистичного вимірювання та оцінювання впливу аварії на ЧАЕС на смертість постраждалих осіб є визначення показників, які дозволять отримати підтвердження кількісних чи якісних змін.

В рамках виконання НДР для дослідження смертності осіб 1968–1986 рр. народження, які зазнали впливу техногенного опромінення чорнобильського походження і проживали на РЗТ, було визначено набір важливих для ретроспективного епідеміологічного дослідження параметрів: стать, дати народження та смерті, причина смерті, місце прописки/реєстрації, термін проживання на РЗТ, доза опромінення щитоподібної залози у 1986 р. і доза загального опромінення усього тіла.

З точки зору оцінки медико-демографічних і радіологічних наслідків впливу чинників аварії на ЧАЕС на опромінену популяцію найбільш важливою для ретроспективного аналізу має бути інформація, що збиралася та зберігається в Українському центрі інформаційних технологій і Національного реєстру (УЦІТ і НР) Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ).

Національна система обліку постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи

Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (1991–2017 рр. – ДРУ; 1987–1990 рр. – Республіканський реєстр осіб, які зазнали впливу радіації в результаті аварії на ЧАЕС) був створений для забезпечення довготривалого, автоматизованого, персонального обліку осіб, які зазнали впливу радіації внаслідок аварії на ЧАЕС, їхніх дітей і наступних поколінь, доз опромінення, оцінки стану здоров'я і його змін [20]. Законом України «Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи» [15] було визначено групи первинного обліку постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, міністерства та інші центральні органи державного управління, виконавчі комітети місцевих Рад народ-

statistical methods of evaluating: consolidation and grouping of statistical data; mean and relative values; variance and distribution forms; variance, regression and correlation analysis, etc. Important tools are the study of the dynamics of demographic indicators based on the construction of chronological series, statistical indicators and graphical methods [17–19]. The final conclusion on the environmental impact on the health/poor health of the population or a part of it (cohort, peers) is made on the basis of generalization of a wide range of quantitative and qualitative indicators. Therefore, an important feature of statistical measurement and assessment of the impact of the Chernobyl accident on mortality among the affected persons is to determine indicators which are indicative of quantitative or qualitative changes.

Within the framework of the research work to study mortality among persons born in 1968–1986 who were exposed to technogenic exposure of the Chernobyl origin and lived on RCT, we determined a set of important parameters for retrospective epidemiological study: sex, date of birth and death, cause of death, place of residence/registration, time of residence on RCT, thyroid dose in 1986 and total whole body dose.

In terms of assessment of medical, demographic and radiological consequences of the Chernobyl accident for exposed population, the most important for retrospective analysis is information that was collected and stored in the Ukrainian Center for Information Technologies (UCIT) and the National Registry of the Ministry of Health of Ukraine.

The national system of registration of persons affected by the Chernobyl accident

The State Registry of Ukraine of persons affected by the Chernobyl accident (1991–2017 – SRU; 1987–1990 – the Republican registry of persons exposed to radiation due to the Chernobyl accident) was established to provide long-term, automated, personal records of people exposed to radiation from the Chernobyl accident, their children and subsequent generations, radiation doses, assessment of health status and its changes [20]. The Law of Ukraine «On the Status and Social Protection of Persons Affected by the Chernobyl Accident» [15] defined primary records groups of the Chernobyl victims, ministries and other central government bodies, executive committees of local Soviets of People's

них депутатів, органи державної адміністрації, громадські організації, які здійснюють передачу до ДРУ повної і вичерпної інформації щодо осіб, визначених відповідними статтями зазначеного Закону, для включення в базу даних (БД) необхідних відомостей щодо календарних строків їх роботи, періоду проживання на РЗТ, місця роботи, дози опромінення. Встановлювалося, що реєстраційний номер у ДРУ повідомляється громадянам і лікувальним закладам за місцем їх проживання або роботи. Таким чином, за УЦІТ і НР МОЗ України законодавчо затверджено право обліку постраждалого населення, засноване на принципах постійного поновлення інформації про кожну людину. Але, як неодноразово зазначалося [21–24], система обліку постраждалих у ДРУ має певні особливості.

З метою вивчення смертності осіб, які були дітьми на час аварії на ЧАЕС і проживали на найбільш РЗТ України (Іванківський і Поліський райони Київської області, Народицький та Овруцький райони Житомирської області), нами проведено порівняння даних щодо їх чисельності впродовж 1987–2011 рр. за інформацією ДРУ та Державної служби статистики України (ДСС).

Встановлено, що кількісні параметри за період спостереження співпадають – осіб 1968–1986 рр. народження було понад 35 тис. Проте дані ДРУ (рис. 1) за кількістю постраждалих осіб співпадали з даними ДСС лише у 1999–2000 рр. У інші роки вони суттєво відрізнялися: в 1987–1995 рр. були значно менші, а в 2001–2011 рр. – більші.

Подані на рис. 2 дані свідчать і про існування в окремі роки різниці в кількості померлих (до 100 осіб).

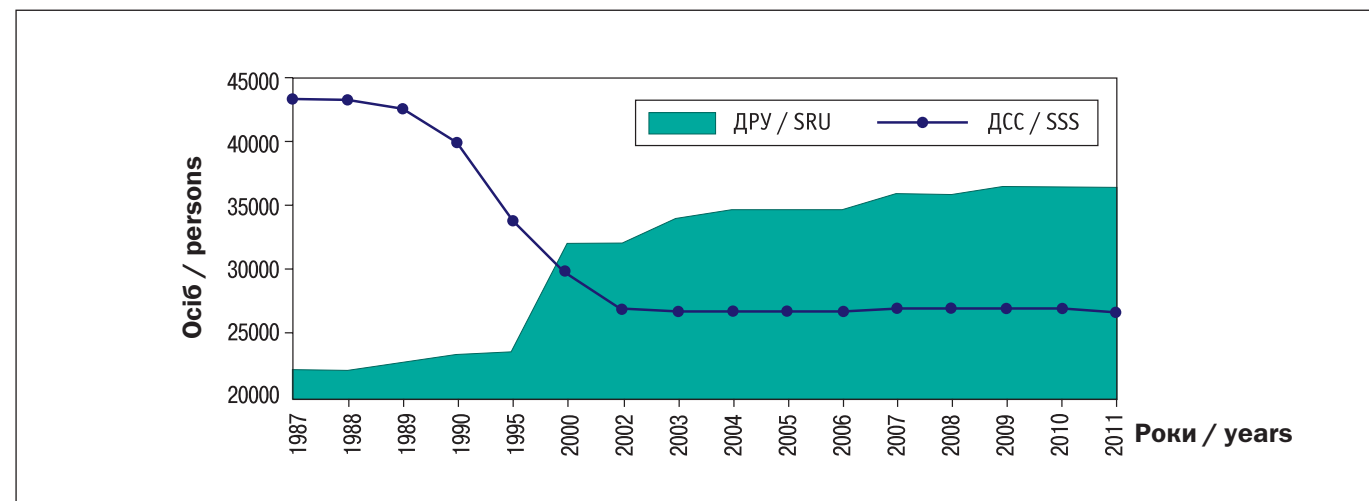


Рисунок 1. Чисельність в Іванківському, Поліському, Народицькому й Овруцькому районах осіб 1968–1986 рр. народження, дані ДРУ та ДСС України, 1987–2011 рр.

Figure 1. The number of people born in 1968–1986 in Ivankiv, Polisske, Narodychi and Ovruch regions, data from SRU and SSS of Ukraine, 1987–2011.

Deputies, state administration bodies, social organisations which provide SRU with complete information on persons identified by the relevant articles of the Law to enter it in the database (DB) (calendar terms of work, period of residence on RCT, place of work, radiation doses). The registration number in SRU was reported to medical institutions and people at the place of residence or work. Thus, Ukrainian Center of Information Technologies and National Register of Ministry of Health of Ukraine are in charge of legal registration of the affected population and constant updating of information. As was repeatedly noted [21–24], victims' registration system in SRU has certain peculiarities.

In order to study mortality among persons who were children at the time of the Chernobyl accident and lived in the most RCT of Ukraine (Ivankiv and Polisske regions of Kyiv oblast, Narodychi and Ovruch regions of Zhytomyr oblast), we compared data on their number for 1987–2011 provided by State Registry of Ukraine (SRU) and State Statistics Service of Ukraine (SSS).

It was found that the quantitative parameters for the period of observation coincide for over 35 thousand of people born in 1968–1986. However, SRU data (Figure 1) on the number of the Chernobyl victims coincided with DSS data only for 1999–2000. In other periods, they differed considerably: they were much lower in 1987–1995 and higher in 2001–2011.

As is evident from Figure 2, in some years there was also a difference in the number of the deceased (up to 100 people).

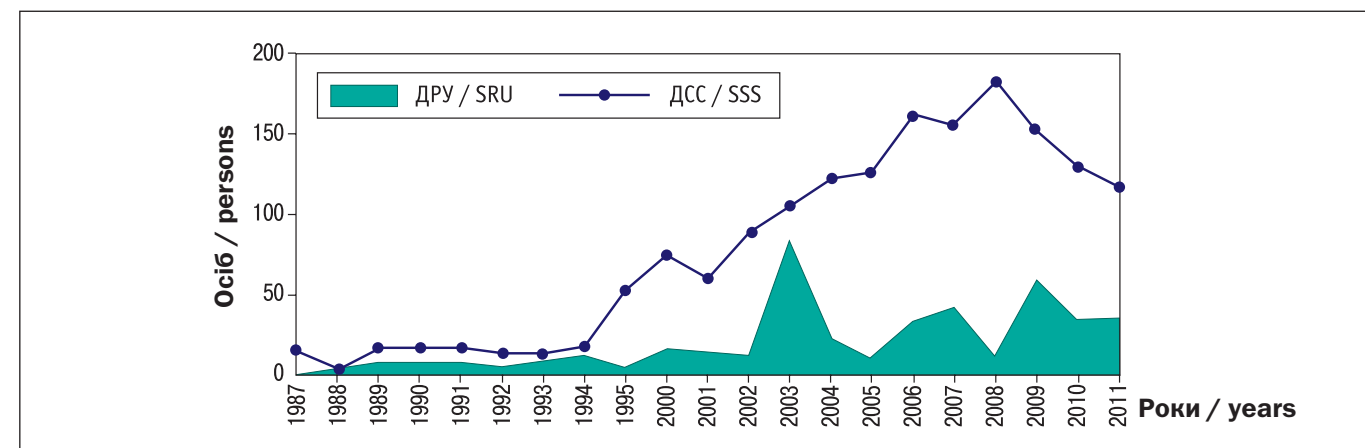


Рисунок 2. Чисельність в Іванківському, Поліському, Народицькому й Овруцькому районах померлих осіб 1968–1986 рр. народження, дані ДРУ та ДСС України, 1987–2011 рр.

Figure 2. The number of the deceased persons (born in 1968–1986) in Ivankiv, Polisske, Narodychi and Ovruch regions, data from SRU and SSS of Ukraine, 1987–2011.

На нашу думку, на величину недообліку у ДРУ як живих, так і померлих, жителів РЗТ впливав комплекс факторів, а саме: відстрочення його створення у часі від події, що спричинило втрату медико-демографічної (результатів медичних обстежень, даних про померлих у 1986–1987 рр.) та дозиметричної інформації; політико-економічні події (проголошення незалежності, економічні кризи), адміністративно-територіальні перетворення (зміни у поселенській мережі в зв'язку з евакуацією і переселенням мешканців із РЗТ), організаційно-правові (зміна форм статистичного обліку, критеріїв дитячого віку, перехід з МКХ-9 на МКХ-10, ін.).

Певна частина інформації була втрачена у зв'язку з тим, що після аварії існували різні підходи до визначення РЗТ і категорій постраждалих. Важливим моментом є те, що наповнення БД ДРУ здійснюється за результатами щорічної диспансеризації постраждалих, яку проводять територіальні органи охорони здоров'я впродовж року. Але в жодному законі не прописано обов'язкове проходження постраждалими медичних оглядів. Тобто, держава взяла на себе зобов'язання щодо безкоштовного обстеження та лікування постраждалих, виплати їм пільг і компенсацій за втрачене здоров'я, а постраждалі – на свій розсуд відвідували/не відвідували медичні заклади, повідомляли/не повідомляли про зміну місць реєстрації чи сімейного стану. Особливо масово населення РЗТ не проходило диспансеризацію у роки економічних криз, яких за останнє тридцятиріччя було чимало.

Відсутності у суб'єктів ДРУ даних щодо індивідуальних доз опромінення є наслідком втрати інформації або неможливості оцінити рівень її дос-

In our opinion, the underestimation in SRU of both alive and dead RCT residents was caused by a complex of factors. These are: delay in its establishment relative to the event resulted in loss of medical and demographic (the results of medical examinations, data on deaths in 1986–1987) and dosimetry information; political and economic events (proclamation of independence, economic crises); administrative and territorial transformations (changes in the settlement network caused by evacuation and resettlement of RCT residents); organizational and legal (changing forms of statistical records, the criteria of childhood, the transition from the ICD-9 to ICD-10, etc.).

Since there were different approaches to the definition of RCT and categories of victims in post-accident period, some information was lost. It should be noted that updating of SRU data bases is due to the results of the annual medical examination of the victims which is carried out by territorial health authorities throughout the year. However, no law obliges the Chernobyl victims to undergo medical examinations. That is, the state committed itself to free examination and treatment of victims, to pay them benefits and compensations for lost health, while victims – at their own discretion – visited/did not visit medical institutions, reported/did not report changes in place of registration or marital status. Especially mass refusal of the population to undergo prophylactic medical examination was observed in the years of economic crises, they were many in the last 30 years.

Lack of data on individual doses in subjects of SRU results from loss of information or impossibility to assess its reliability (measurements

товірності (вимірювання здійснювались в різні періоди, різними відомствами і приладами). Тому науковці ННЦРМ методами побічно-розрахункової дозиметрії здійснюють реконструкцію індивідуалізованих доз опромінення щитоподібної залози у 1986 р. і доз внутрішнього, зовнішнього та загального опромінення всього тіла й поступово наповнюють ДРУ відповідною інформацією [25–27].

Зазначене дає підстави дійти висновку, що створення та функціонування ДРУ відбувалося у певних визначених суспільством законодавчих і нормативних межах. Час його створення та особливості поповнення БД обмежують можливості використання даних для ретроспективного когортного дослідження смертності за весь післяаварійний період і спонукають до пошуку додаткових джерел інформації.

Національна система обліку померлих

Формування інформаційного забезпечення щодо смертності в Україні покладено на МОЗ, Міністерство остиції (Мін'юст) та ДСС України (рис. 3).

Правові та організаційні засади державної реєстрації смерті визначено Законом України «Про державну реєстрацію актів цивільного стану» [28, стаття 17] та «Порядком державної реєстрації смерті» [29]. З 2007 р. відомості про померлих підлягають обов'язковому внесенню до Державного реєстру актів цивільного стану громадян [30] і зберіганню в архівах територіальних органів впродовж 75 років копій Актів про смерть державної реєстрації актів цивільного стану Мін'юсту [31]. Передбачено посту-

were made at different periods by different departments and devices). Therefore, the scientists of NNCRM are engaged in reconstruction of individualized thyroid doses (obtained in 1986) and internal, external and whole body doses applying indirect dosimetry method; thus replenishing SRU database with relevant information [25–27].

This allows us to conclude that the creation and functioning of SRU took place in clear legislative and regulatory limits specified by the society. Time of its creation and features of replenishment of database make it problematic to use data for retrospective cohort study of mortality for the entire post-accident period and encourage to search additional sources of information.

National System for Death Records

Ministry of Health, Ministry of Justice and State Statistics Service of Ukraine (SSS) are responsible for information support for mortality in Ukraine (Fig. 3).

The legal and organizational principles of state registration of death are defined by Law of Ukraine «On State Registration of Civil Status Acts» [28, Article 17] and «The Procedure for State Registration of Death» [29]. Since 2007, information on the deceased is subject to compulsory registration with the State Register of acts of civil status of citizens [30] and to archive for 75 years copies of the Acts of Death by territorial civil registration authorities of the civil status of Ministry of Justice

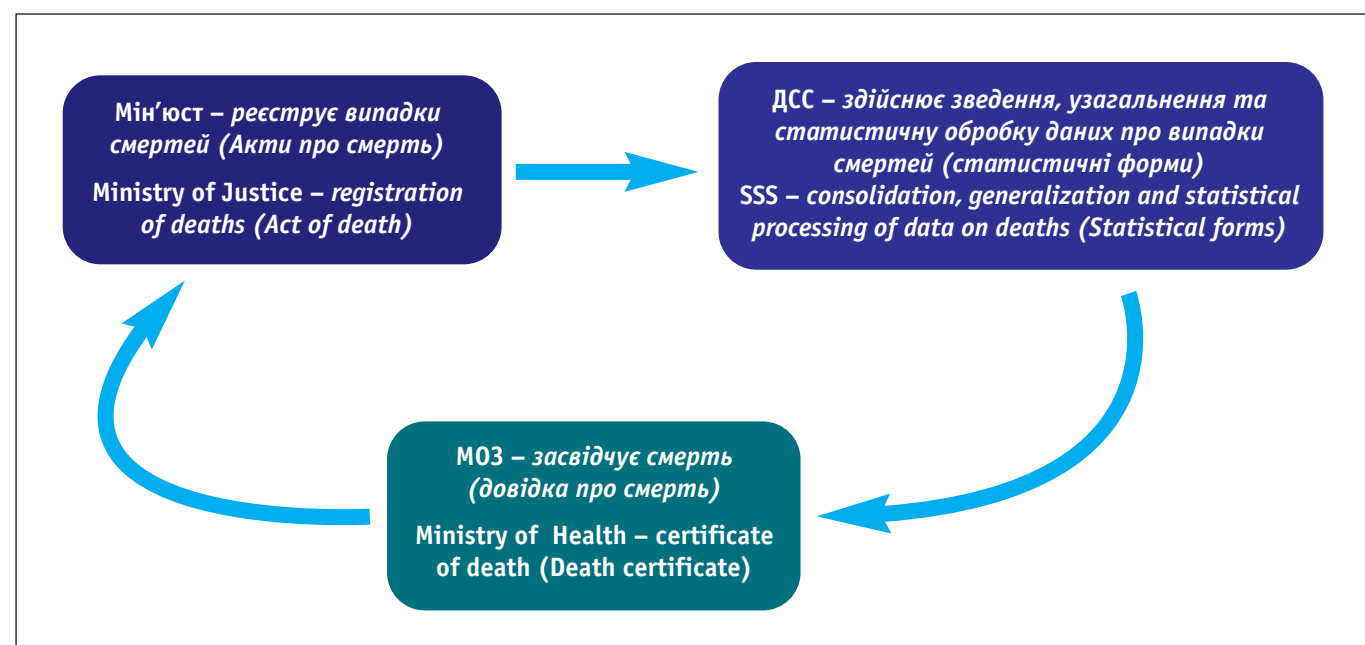


Рисунок 3. Формування інформаційного забезпечення оцінки смертності в Україні.
Figure 3. Information support for mortality assessment in Ukraine.

пове переведення паперових архівних матеріалів в електронну базу Державного реєстру актів цивільного стану громадян [32].

Встановлено, що Мін'юст орієнтований на щомісячний облік актів громадського стану та значну варіативність місць обліку смертей фізичних осіб (за місцем реєстрації померлого, місцем його смерті, місцем проживання родичів, місцем поховання).

Підставою для реєстрації смерті в органах реєстрації актів цивільного стану Мін'юсту є «Лікарське свідоцтво про смерть» (форма № 106/о), або «Фельдшерська довідка про смерть» (форма № 106-1/о), або «Лікарське свідоцтво про перинатальну смерть» (форма № 106-2/о), які видають заклади охорони здоров'я [33]. В окремих випадках підставою для реєстрації смерті є рішення суду. Якщо померлий відноситься до осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, в пункті 13 свідоцтва/довідки про смерть зазначають категорію та серію посвідчення.¹

Для звірки повноти обліку померлих в цілому структурні підрозділи МОЗ України передають щомісяця дані до статистичних відділів центральних районних/міських лікарень, обласних центрів медичної статистики, а в кінці року – до Державної установи «Центр медичної статистики МОЗ України».

Таким чином, на структурні підрозділи МОЗ України покладено встановлення факту смерті, визначення її причини і облік померлих тільки у випадках, коли останнє місце проживання² померлого було в даному районі/місті (форма № 151/о «Журнал обліку померлих») [33].

ДСС України має повноваження щодо збирання, опрацювання, аналізу, поширення, збереження, захисту, використання статистичної інформації відповідно до національних [34–38] і міжнародних нормативно-правових актів [39, 40] та визначення рівня деталізації даних для поширення, статистичного охоплення, класифікацій.

Територіальні управління статистики:

- отримують від Мін'юсту копії Актів про смерть і здійснюють їх статистичну розробку (підсумки розробки підводяться за кожний місяць з наростаючим підсумком упродовж року);
- проводять перевірку якості заповнення первинних документів, контроль результатів проміжних підсумків і оцінюють проміжні дані (за підсумками

[31]. A gradual transfer of paper archival materials into the electronic database of the State Register of Civil Status Acts of Citizens is provided [32].

Ministry of Justice is supposed to monthly registration of civil status acts and multiple-choice of places of registration of deaths (place of registration of a deceased, place of his death, place of residence of relatives, burial place).

The reason for registration of death in civil registration offices of Ministry of Justice is «Medical certificate of death» (form No. 106/o), «Certificate of death by a physician's assistant» (form No. 106-1/o) or «Medical certificate of perinatal death» (form No. 106-2/o), which are issued by health institutions [33]. In some cases, the court's decision may be the reason for registration of death. If a deceased is a Chornobyl victim, category and series of his Certification are indicated in item 13 of death certificate.¹

To verify the completeness of records of deceased in general, the structural subdivisions of the Ministry of Health of Ukraine send monthly data to the statistics departments of central regional/city hospitals, oblast centers of medical statistics, and at the end of the year to the State Institution «Medical Statistics Center of the Ministry of Health of Ukraine».

Thus, the responsibilities of structural subdivisions of the Ministry of Health of Ukraine are to ascertain death, to determine its cause and to keep records of the deceased only in cases when the last place of residence² of the deceased was in the given region/city (form No. 151/o Journal of Death Records) [33].

SSS of Ukraine has the authority to collect, process, analyze, disseminate, store, protect and use statistical information in accordance with the national [34–38] and international legal and regulatory acts [39, 40] and to determine the level of data detailing for dissemination, statistical coverage and classifications.

Territorial Departments of Statistics:

- receive copies of the Acts of death from Ministry of Justice and carry out their statistical development (results of the development are obtained for each month throughout the year);
- carry out quality control of filling in primary documents, monitor interim results and evaluate intermediate data (based on the results of the

¹Ці відомості записуються на підставі посвідчення померлого, виданого у відповідності з [15].

This information is recorded on the basis of death certificate issued in accordance with [15].

²Місце проживання визначається за адресою реєстрації/прописки в паспорті померлого.

Place of residence is determined by residence address in the passport of a deceased person.

розробки річної звітності може проводитись уточнення даних щодо зареєстрованих померлих, у тому числі у віці до 1 року, за часом настання демографічної події і причини смерті);

- оцінюють розбіжності та інші проблеми у даних (у разі виявлення розходжень в даних, оприлюднених раніше, вносяться зміни у наступних публікаціях);
- розраховують відносні показники відповідно до структури первинних джерел даних (за типом поселень, громадянством, статтю, віком, причинами смерті, місцем смерті тощо) та методик статистичних розрахунків;
- здійснюють зведення та групування статистичних даних для їх поширення.

Статистичний облік смертності, як складової природного руху населення, включає всі демографічні події, що відбуваються в адміністративно-територіальних одиницях країни і серед усіх груп населення. Розробка причин смерті здійснюється відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я (МКХ) – нормативного документу, що забезпечує єдність методичних підходів та дозволяє порівнювати дані про захворюваність і смертність населення в різних регіонах і країнах; вивчати захворюваність і смертність в динаміці [41]. Накопичення нових наукових знань в галузі медицини вимагає періодичного перегляду класифікації і номенклатури та внесення у них змін відповідно до рівня розвитку медичної науки. Тому приблизно один раз в 10 років МКХ переглядаються.¹

ДСС України щорічно публікує дані щодо смертності населення в офіційних друкованих статистичних публікаціях («Населення України», «Статистичний щорічник України», «Україна у цифрах» та ін.) і бюлетенях («Природний рух населення», «Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя») та оприлюднює на офіційних веб-сайтах (<http://www.ukrstat.gov.ua>; <http://database.ukrcensus.gov.ua>). На запити користувачів зведені статистичні дані, якщо вони не містять конфіденційної інформації, надають в електронному форматі або на паперових носіях. Але певна частина інформації до цього часу існує тільки на паперових носіях у архівах (до 1989–1990 рр. включно) та має різний рівень деталізації інформації (держава, область, район, місто) і вимоги/стандарти щодо оцінювання явищ. Тому при ретроспективному дослідженні сподіватися на отримання статистичної інформації в електронному вигляді за період понад двадцять років марно.

annual report, clarification of the data on registered deaths is possible, including those under age 1, as well as on time of the onset of the demographic event and cause of death);

- estimate differences and other data problems (in case of discrepancies in the data published earlier, changes are made in subsequent publications);
- relative indicators are calculated with regard to the structure of primary data sources (type of settlement, citizenship, sex, age, causes of death, place of death, etc.) and methods of statistical calculations;
- carry out consolidation and grouping of statistical data for their dissemination.

The statistical record of mortality as a component of the natural movement of population includes all demographic events occurring in the administrative-territorial units of the country and among all population groups. The development of causes of death is carried out in accordance with the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) – a normative document that provides unity of methodological approaches and makes it possible to compare data on morbidity and mortality in different regions and countries; to study morbidity and mortality in dynamics [41]. Accumulation of new scientific knowledge in the field of medicine requires to periodically review classification and nomenclature and to amend them in accordance with level of development of medical science. Therefore, approximately once every 10 years the ICD is revised.¹

Annually, SSS of Ukraine presents data on population mortality in official printed statistical publications (Population of Ukraine, Statistical Yearbook of Ukraine, Ukraine in Figures, etc.) and bulletins (Natural Movement of Population, Table of Birth, Mortality and Average Life Expectancy) and on official websites (<http://www.ukrstat.gov.ua>, <http://database.ukrcensus.gov.ua>). On request, summary statistics, if they do not contain confidential information, are provided in electronic format or on paper. However, a certain amount of information (up to 1989–1990) to date is stored only on paper and has different level of detail (state, oblast, region, city) and requirements/standards for assessment of phenomena. Therefore, it is unlikely to obtain for retrospective study statistical information in electronic form over a period of more than twenty years.

¹З 01.01.2005 р. в Україні діє МКХ-10 (22 класи хвороб), а до цього – МКХ-9 (17 класів хвороб).

Since 01.01.2005, ICD-10 (22 classes of diseases) is used in Ukraine, and until then – ICD-9 (17 classes of diseases).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК У ЦЬОМУ НАПРЯМІ

Аналіз характеру змін медико-демографічних показників у однолітків чи когорт потребує копії праці в архівах на основі ручної вибірки інформації, тому ретроспективні дослідження не набули широкого розповсюдження в Україні.

Єдиним джерелом інформації про померлих є копії Актів про смерть, які зберігаються у архівах Мін'юсту України. Тому в рамках відомих систем обліку Мін'юсту України, МОЗ України, ДСС України дані про померлих узгоджуються між собою параметрами, що ідентифікують особу: стать, дата народження, дата смерті, вік смерті, місце проживання. Але відомства мають різні цілі та завдання щодо використання інформації і, відповідно, різні методологічні підходи до її збирання, обробки та узагальнення.

Наявна в ДРУ інформація щодо постраждалих від Чорнобильської катастрофи має певні недоліки обліку померлих, що ускладнює статистичне вимірювання і оцінювання наслідків найбільшої техногенної катастрофи світу.

Ретроспективне дослідження смертності осіб, опромінених у дитячому віці внаслідок аварії на ЧАЕС та померлих у 1986–2011 рр., дозволило авторам окреслити коло проблем, які виникли при виконанні наукового дослідження:

- відсутність у ДРУ інформації стосовно померлих у 1986 р. та її обмеженість у 1987–1995 рр. не дозволяє повноцінно використовувати статистичні методи оцінювання (зведення і групування статистичних даних; середні та відносні величини; варіації та форми розподілу; дисперсійний, регресійний, кореляційний аналіз тощо) за весь післяаварійний період;
- відсутність єдиної електронної БД на померлих в Україні (започаткована у 2007 р.) унеможливує отримання інформації про померлих в електронному вигляді;
- необхідність перекодування причин смерті відповідно до МКХ-10 (за 1986–2004 рр.);
- переважне узагальнення даних щодо причин смерті у статистичних таблицях ДСС України за п'ятирічними інтервалами не дозволяє оцінювати динаміку в однолітків чи певних когорт;
- відсутність інформації щодо індивідуальних доз опромінення щитоподібної залози і всього тіла у всіх суб'єктів ДРУ унеможливує визначення зв'язків показників смертності з рівнями доз опромінення і тривалістю хронічного опромінення.

CONCLUSIONS AND PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH

Analysis of the nature of changes in medical and demographic indicators among peers or in the cohort requires manual retrieval of information in archives and so retrospective studies have not been widespread in Ukraine.

Copies of the Acts of death stored in the archives of the Ministry of Justice of Ukraine are the only source of information on the deceased. So, within the framework of systems for records of Ministry of Justice of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, SSS of Ukraine, data on the deceased are to be matched by parameters identifying a person: sex, birthdate, date of death, age at death, place of residence. However the departments have different aims and objectives for the use of information and, accordingly, different methodological approaches to its collection, processing and generalization.

Available in SRU information on the Chornobyl victims has certain shortcomings in registration of the deceased, which make it difficult to measure and assess the consequences of the worst man-made disaster in the world history.

In the course of retrospective study of mortality among people exposed in childhood as a result of the Chornobyl accident and died in 1986–2011, the authors encountered the following problems:

- the lack in SRU of data on the deceased in 1986 and limited information for 1987–1995 do not allow wide application of statistical estimation methods (consolidation and grouping of statistical data; mean and relative values; variation and distribution forms; dispersion, regression and correlation analyses, etc.) for the entire post-accident period;
- the lack of common electronic database on the deceased in Ukraine (launched in 2007) makes it impossible to obtain information electronically;
- the need to encode the causes of death in accordance with ICD-10 (for 1986–2004);
- generalization of data on causes of death in statistical tables of SSS of Ukraine at five-year intervals does not allow to assess dynamics in peers or in certain cohorts;
- lack of information on individual thyroid and whole body doses for all persons registered in SRU makes it impossible to determine the association of death rates with dose level and duration of chronic exposure.

Враховуючи викладене, авторами при ретроспективному дослідженні смертності осіб, які були дітьми на час аварії на ЧАЕС, було обрано за інформаційну основу копії Актів про смерть. Завдяки демографічному «зрізу» з усієї маси померлих досліджуваного регіону (72,3 тис.) відібрано знеособлену інформацію за 1986–2011 рр. про осіб 1968–1986 рр. народження (майже 2,1 тис.) і створено відповідну БД у середовищі Microsoft Office Excel (№ ліцензії X12 53766). Це дозволило отримати аналітичну інформацію стосовно демографічної історії дожиття реального покоління жителів РЗТ в частині смертності, а саме: розподіл вікових чисел померлих за роком народження чи смерті, статтю, причинами смерті, і провести статистичний аналіз та графічну інтерпретацію даних.

Подальші розвідки у цьому напрямі можливі за умови застосування методологічних підходів:

- суцільного спостереження (при узагальненні даних про стать, вік, причину смерті померлих);
- єдиного підходу (при перекодуванні причин смерті з МКБ-9 на МКБ-10);
- вибіркового дослідження (при порівнянні причинно-специфічної смертності на РЗТ та в контролі – вік 0–14 років у 1986 р., та відповідні роки народження у 1991, 1996, 2000, 2006, 2011 рр. спостереження);
- «заснулої людини» (тобто такої, яка постійно перебуває на одному місці) [42] та «закритої території» (виходили з припущення, що померлі мешкали на РЗТ увесь післяаварійний період) [43].

Це дозволяє розглядати смертність сукупності жителів РЗТ 1968–1986 рр. народження, які жили на РЗТ під час аварії на ЧАЕС та в подальші роки, разом зі смертністю народжених у той самий період, які, проте, певний період проживали в інших регіонах. Таким чином, у дослідженні під когортною смертністю буде розумітися, що особи, які досягли віку x на початок року t , це не тільки ті, хто дожив від народження у році $t-I$, а й ті, хто прибув на РЗТ впродовж цього періоду. Звісно, виключаючи тих, хто вибув, але позначився на величині вихідної сукупності народжених у 1968–1986 рр.

Для розрахунку відносних показників по контролю (населення України відповідних років народження) використано архівні дані ДСС України (форми А-1 «Загальні підсумки природного руху населення», С-1 «Розподіл померлих за статтю та роком народження», С-8 «Розподіл померлих за статтю, віковими групами та причинами смерті», Р-11 «Розподіл постійного населення за статтю та віком за однорічним інтервалом на початок року»).

За відсутності у копіях Актів про смерть та у БД ДРУ доз опромінення (критерій виникнення у лю-

All things considered, the authors used copies of Acts of death as the information basis in retrospective study of mortality among persons who were children at the time of the Chernobyl accident. Due to the demographics «cutoff» of the entire mass of the deceased of the region (72.3 ths), we selected information for 1986–2011 on those born in 1968–1986 (~ 2.1 ths) and created a database in the Microsoft Office Excel (License No. X12 53766). This made it possible to obtain analytical information on demographic history of the survival of a real generation of RCT residents in terms of mortality, namely: the distribution of age-related number of the deceased by year of birth or death, sex, causes of death, and also to carry out statistical analysis and graphical interpretation of the data.

Further research in this line is possible provided methodological approaches are used:

- monitoring (subject to generalization of data on sex, age, cause of death);
- a unified approach (to convert causes of death from ICD-9 codes to the ICD-10);
- sampling study (when comparing cause-specific mortality on RCT and in control – aged 0–14 in 1986, and corresponding years of birth for 1991, 1996, 2000, 2006, and 2011 years of observation);
- «the asleep person» (that is, one who is always in the same place) [42] and a «closed territory» (it was assumed that the deceased lived on RCT throughout the post-accident period) [43].

This allows us to consider the mortality among RCT residents born in 1968–1986 who lived there at the time of the Chornobyl accident and in subsequent years, along with that of people born in the same period, but who some time lived in other regions. Thus, in our study «cohort mortality» means that persons who attained age x at the beginning of year t are not only those who survived from birth in the year $t-I$ as well as those who arrived at RCT during this period. Of course, except for those who left but affected the size of the initial population of those born in 1968–1986.

To calculate relative indicators we used archival data of SSS of Ukraine (forms A-1 «General results of the natural movement of population», C-1 «Distribution of the deceased by sex and year of birth», C-8 «Distribution of the deceased by sex, age groups and causes of death», P-11 «Distribution of resident population by sex and age over one-year interval at the beginning of the year»).

For lack of radiation doses (a criterion for the development of stochastic effects in people exposed

дини під дією іонізуючого опромінення стохастичних ефектів), науковцями ННЦРМ на підставі аналізу первинних даних щодо померлих проведено адаптацію моделей реконструкції доз до умов опромінення, які склалися в когорті дослідження.

Зокрема, на підставі БД середньогрупових поглинутих доз внутрішнього опромінення щитоподібної залози представників 38 статевих-вікових груп усіх населених пунктів України станом на 1986 р. та методики ретроспективного відновлення доз внутрішнього опромінення щитоподібної залози радіоізотопами йоду у травні-червні 1986 р. для 97,2 % померлих осіб 1968–1986 рр. народження, які проживали у Іванківському, Народицькому, Овруцькому та Поліському районах впродовж 1986–2011 рр. було відновлено дози внутрішнього опромінення щитоподібної залози (за умови, що особа народилась до 27.04.1986 р. і померла після 30.06.1986 р.).

Залежно від наявної інформації щодо суб'єктів дослідження (місця реєстрації/прописки, народження, смерті, реєстрації смерті), відновлено індивідуалізовані ефективні дози сумарного опромінення для померлих у різні періоди після аварії, а саме:

- якщо особа народилась до 31.05.1986 р., а померла після 01.11.1986 р., дозу розраховано за весь 1986 р.;
- якщо особа народилась або померла у період з 01.06. по 31.12.1986 р., величину дози усього тіла у 1986 р. розраховано пропорційно частині періоду розрахунку доз (250 днів), у який ця особа була живою;
- доза за останній рік життя (1987 р. та наступні) пропорційна частині року до дня смерті;
- за умови постійного проживання померлих у місцях реєстрації смерті або наявної інформації про місце народження, смерті, реєстрації смерті.

При цьому модель розрахунку враховувала визначення населеного пункту (НП) реєстрації/прописки особи, виходячи з трьох полів: народження, прописки/реєстрації та смерті. Також враховувалась назва сільради, де зареєстрована смерть особи. Залежно від наявної інформації щодо назви НП, було сформульовано правила, за допомогою яких визначено рівень точності (якості) індивідуалізованих доз, а саме:

Високоякісний – 1178 записи.¹

Для розрахунку доз відібрано НП прописки, де співпадають:

- НП народження, реєстрації/прописки та смерті (839 записів);
- місця народження і реєстрації/прописки, а смерть зареєстрована у тій же сільраді, де знаходиться НП реєстрації/прописки (317 записів);

¹До високоякісного рівня віднесено 2 записи по селу Гептари, яке стало частиною Овруча ще до аварії. 2 records on Geptary village, which became part of Ovruch before the accident, are classified as high-quality.

to ionizing radiation) in copies of Acts of death and in SRU database, researchers of NNCRM adapted dose reconstruction models to irradiation conditions in study cohort. This was done on the basis of the analysis of primary data on the deceased.

In particular, based on DB of mean absorbed thyroid doses of internal irradiation for representatives of 38 sex-and-age groups from all settlements of Ukraine (as of 1986) and methods of retrospective restoration of doses of internal thyroid irradiation with iodine radioisotopes (May-June 1986) for 97.2 % of the deceased (born in 1968–1986) – residents of Ivankiv, Narodychi, Ovruch and Polisske during 1986–2011, internal thyroid dose was restored (provided that a person was born before April 27, 1986 and died after June 30, 1986).

Individualized total effective doses for the deceased in different post-accident periods have been restored according to available information on subjects of study (place of registration/residence, of birth, death and death registration), namely:

- if a person was born before May 31, 1986 and died after November 1, 1986 – the dose was calculated for the year 1986;
- if a person was born or died within the period from June 1 to December 31, 1986, the whole-body dose of 1986 was calculated in proportion to the part of the period (250 days) during which the person was alive;
- dose for the last year of life (1987 and subsequent) is proportional to the part of a year up to the date of death;
- in case of permanent residence of the deceased in places of death registration or available information on place of birth, death or death registration.

At the same time, the calculation model accounted for a place of registration/residence of a person based on three fields: birth, registration/residence and death; with due regard for the name of the village council where death was registered. Based on the information available on the name of a settlement, we worked out criteria to determine the level of accuracy (quality) of individualized doses, namely:

High-quality – 1178 records.¹

To calculate doses we have chosen places of residence where coincide:

- place of birth, registration/residence and death (839 records);
- places of birth and registration/residence, while death is registered in the same village council where place of registration/residence is located (317 records);

➤ місця народження та реєстрації/прописки, а смерть зареєстрована у сільраді, до якої належав у 1986 р. НП реєстрації/прописки (оскільки сільрада могла бути перейменована, або НП міг бути віднесений до іншої сільради) (22 записи).

Якісний — 572 записи, де співпадають:

➤ місце реєстрації/прописки і смерті, а смерть зареєстрована у сільраді, яка відноситься до району, де зареєстровано/прописано особу. Для розрахунку доз відібрано НП реєстрації прописки, а місце народження було за межами України (77 записів), в інших районах України (крім м. Чорнобиль та м. Прип'ять, евакуйованих НП та районів, що розглядаються), у м. Києві або район місця народження невідомий (111 записів);

➤ на території району, де співпадає місце реєстрації/прописки і місце народження, а смерть зареєстрована у сільраді даного району, до якої може не відноситись НП реєстрації/прописки (зараз або у 1986 р.), місце смерті може бути як на території району (251 запис), так і поза нею (23 записи).

Для розрахунку доз відібрано НП реєстрації/прописки, де співпадають місце народження і місце смерті на території досліджуваного району, а смерть зареєстрована у сільраді, яка відноситься до району, де знаходиться місце смерті особи. Для розрахунку доз відібрано НП смерті (73 записи).

Низькоякісний — 288 записів, де:

➤ НП народження та смерті належать до однієї сільради і в ній же зареєстрована смерть (7 записів). Для розрахунку доз відібрано НП народження;

➤ один із НП (народження, реєстрації/прописки, смерті) знаходиться в одному з досліджуваних районів, сільрада, де зареєстрована смерть — та ж сама, що й у даного НП. Інші НП або невідомі, або не знаходяться в районі, або не відносяться до сільради, де зареєстрована смерть (90 записів).

У інших випадках в кожному окремому випадку приймалось експертне рішення. Основним критерієм для визначення НП обрано приналежність його до тієї ж сільради, де було зареєстровано смерть.

У 22 випадках провести реконструкцію дози опромінення було неможливо, оскільки всі три НП (народження, реєстрації/прописки та смерті) знаходились в інших районах, областях або країнах чи були невідомі.

У зв'язку з повним переселенням жителів с. Жолудівка Овруцького району (знято з адміністративно-територіального обліку у 1995 р.) проведено розрахунки до відповідного року. Оскільки села Дубовий Гай і Білокам'янка Овруцького району були внесені до переліку РЗТ у 1988 р., то дозу загального опромінення усього тіла у 1986—1987 рр. розраховано за НП народження.

➤ places of birth and registration/residence, while death is registered in the village council, to which in 1986 that place of registration/residence belonged (since village council might be renamed or settlement might be attributed to another village council) (22 records).

Qualitative — 572 records where:

➤ place of registration/residence and that of death coincide, and death is registered in the village council, attributed to the region where the person is registered/resident. To calculate doses we have chosen places of registration/residence, whereas place of birth was outside of Ukraine (77 records), in other regions of Ukraine (except for Chornobyl and Prypyat, evacuated settlements and regions under consideration), in Kyiv or place of birth is unknown (111 records);

➤ in the region where place of registration/residence and place of birth coincide, and death is registered in the village council of the region to which place of registration/residence may not be attributed (currently or in 1986), place of death may be located within the region (251 records) or out of it (23 records).

To calculate doses, we have chosen places of registration/residence, where place of birth and place of death coincide within the area under study, and death is registered in the village council, which belongs to the region where death occurred.

Low-quality — 288 records, where:

➤ places of birth and death belong to the same village council and death is registered therein (7 records). To calculate doses we have chosen place of birth;

➤ one of the settlements/places of (birth, registration/residence, death) is within the regions under study, the village council where death is registered is the same. Other settlements are either unknown or not in the region, or do not belong to the village council where death is registered (90 records).

Otherwise an expert decision was made on a case-by-case basis. The main criterion for the choice of a settlement was as follows: it should belong to the same village council where death was registered.

In 22 cases, it was impossible to reconstruct radiation dose since all three settlements/places (of birth, registration/residence and death) were located in other regions, oblasts and countries or were unknown.

In connection with total resettlement of Zholudivka villagers, Ovruch region (removed from administrative-territorial registration in 1995) calculations were made for the corresponding year. Since villages Dubovyi Gai and Bilokamyanka, Ovruch region were put on RCT list in 1988, the total whole body dose in 1986—1987 was calculated for place of birth.

Побічно-розрахункові методи ретроспективної дозиметрії дозволили визначити з різним рівнем точності індивідуалізовані дози загального опромінення усього тіла у 98,9 % померлих осіб 1968—1986 рр. народження, які проживали на досліджуваних РЗТ впродовж 1986—2011 рр., у т. ч.: рівень точності високоякісний — 57,2 %, якісний — 27,8 %, низькоякісний — 13,9 %.

Отримані завдяки побічно-розрахунковим методам ретроспективної дозиметрії індивідуалізовані дози опромінення щитоподібної залози у 1986 р. та дози загального опромінення усього тіла за період з 1986 р. до моменту смерті осіб 1968—1986 рр. народження дозволяють провести дескриптивний аналіз зв'язку показників смертності з накопиченими дозами.

Таким чином, поєднання інформаційно-статистичних джерел Мін'юсту України, ДСС України, ДРУ і ННЦРМ дозволяє успішно проводити ретроспективні когортні дослідження на будь-якій території та за будь-який період.

ПРОПОЗИЦІЇ

Досвід України щодо ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи в частині збереження здоров'я постраждалих є важливим для людства. Доцільність існування ДРУ не викликає сумнівів, але існує нагальна потреба у лінкіджі інформації щодо демографічних подій (народжень, смертей, шлюбів, розлучень).

У планах з нагоди 30-х роковин Чорнобильської катастрофи пропонувалося здійснення у 2016 р. заходів, передбачених ще Рішеннями Комітету Верховної Ради України з питань екологічної політики, природокористування та ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи від 05.03.2008 р. «Про стан функціонування та аналізу даних Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи», а саме:

➤ передбачити додаткові кошти на функціонування ДРУ і забезпечення необхідним обладнанням УЦІТ та НР МОЗ України (бюджетна програма «Комплексне медико-санітарне забезпечення та лікування онкологічних захворювань із застосуванням високоефективних медичних технологій громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи»);

➤ проведення експертизи (верифікації) даних, які надходять з районно-обласного рівня ДРУ (пілотний проект з цільовим фінансуванням);

➤ розробити програму сучасного забезпечення електронним обладнанням установ (на рівні району, міста, області), які займаються заповненням, обробкою, узагальненням даних диспансеризації пост-

Individual total whole body doses were estimated in 98.9 % of the deceased persons born in 1968—1986 who lived on RCT under study during 1986—2011. This was done using indirect methods of retrospective dosimetry; the latter made it possible to estimate doses with different degree of accuracy, namely: high-quality — 57.2 %, qualitative — 27.8 %, low-quality — 13.9 %.

Individualized thyroid doses (obtained in 1986) and whole body doses for the period from 1986 to the time of death of persons born in 1968—1986 allow a descriptive analysis of the relationship between mortality and accumulated doses. For this we used an indirect method of retrospective dosimetry.

Thus, the combination of informational and statistical sources of Ministry of Justice of Ukraine, SSS of Ukraine, SRU and NRCRM allows successful retrospective cohort study in any area and for any period.

PROPOSALS

The experience of Ukraine in clean-up of the Chornobyl accident consequences in terms of health protection of victims is valuable for humanity. The appropriateness of SRU is beyond doubt, but there is an urgent need for linkage of information on demographic events (births, deaths, marriages and divorces).

On the occasion of the 30th anniversary of the Chornobyl accident, in accordance with the Decisions of Verkhovna Rada Committee on Environmental Policy, Nature Management and Elimination of Consequences of the Chornobyl Disaster of March 5, 2008 on Functioning and Analysis of Data of the State Registry of Ukraine of Persons Affected by the Chornobyl Accident, in 2016 the following activities were proposed:

➤ to provide additional funds for functioning SRU and necessary equipment for the UCIT and National Register of Ministry of Health of Ukraine (budget program Health Care and Cancer Treatment with the Use of Expensive Medical Technologies for the Victims of the Chornobyl Accident);

➤ to carry out examination (verification) of data provided by region-oblast SRU (pilot project with target financing);

➤ to develop program of modern electronic equipment provision for institutions (at the region, city and oblast levels) that are involved in filling, processing and summarizing prophylactic medical exami-

раждалих громадян і передачею даних до УЦІТ та НР МОЗ України, та передбачити її цільове фінансування.

За минулі роки проблема функціонування ДРУ і підвищення рівня достовірності інформації не була вирішена. Настав час ініціювати зміни у законодавчих актах України, особливо в частині обміну інформацією між різними відомствами та збереження довічно інформації про стан здоров'я постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи громадян для оцінки її можливого впливу на нащадків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Тридцять років Чорнобильської катастрофи катастрофи: радіологічні та медичні наслідки : Національна доповідь України / гол. ред. Д. А. Базика. Київ, 2016. URL: <https://drive.google.com/file/d/0B1bUIW1YACgZNWlZYXRmejZHc2M/view>.
2. Health effects of the Chornobyl accident. Thirty years aftermath / ed. by D. Bazyka, V. Sushko, A. Chumak, V. Chumak, L. Yanovych. Kyiv : DIA, 2016. 524 p. URL: http://nrcrm.gov.ua/downloads/2017/monograph_last.pdf.
3. Гунько Н. В., Дубова Н. Ф., Хоменко І. М., Короткова Н. В., Омелянець М. І., Півень Н. Демографічні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні. Тридцять років Чорнобильської катастрофи : радіологічні та медичні наслідки : Національна доповідь України. Київ, 2016. С. 157-160. URL: <https://drive.google.com/file/d/0B1bUIW1YACgZNWlZYXRmejZHc2M/view>.
4. Omelianets N., Bazyka D., Igumnov S., Loganovsky K., Prysazhnyuk A., Stepanova E., Afanasev D. The health impacts of Chernobyl and Fukushima 30 and 5 Years Later / Commissioned by Greenpeace, Brussels, March 2016. 98 p.
5. Дубова Н., Омелянець М., Гунько Н. Ретроспективний аналіз смертності жителів радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи територій. В кн.: Соціальні наслідки Чорнобиля : Час відродження / НАН України, Ін-т соціології, Центр соціальних експертиз; за ред. Ю. Саєнка, Н. Ходорківської. Київ, 2011. С. 206-216.
6. Гунько Н., Омелянець М., Короткова Н., Осадча О. Передчасна смертність населення радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи територій України. Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2012. Вип. 21, кн. 3. Київ, 2012. С. 235-239.
7. Омелянец Н., Гунько Н., Дубовая Н. Демографические потери Украины от Чернобыльской катострофы. Радиационным авариям стоп. Германия: Palmarium Academic Publishing, 2015. 193 с.
8. Підтримка життєстійкості населення, яке мешкає на радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи територіях України : методичні рекомендації / Омелянець М. І. та ін. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, ДУ «ННЦРМ АМН України», 2011. 25 с.
9. Тронько Н. Д., Богданова Т. И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы : монография. Киев : Чернобыльинтеринформ, 1997. 199 с.
10. Присяжнюк А. Є., Фузік М. М., Романенко А. Ю., Гудзенко Н. А., Троцюк Н. К., Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. Рак щито-

nation data of survivors and data transfer to UCIT and National Register of Ministry of Health of Ukraine, and to provide for its target funding.

Over the years, the problem of functioning SRU and increasing the level of data reliability has not been resolved. It is high time to initiate changes in legislative acts of Ukraine, especially with regard to the exchange of information between different departments and long-term storage of information on health status of the Chornobyl survivors to assess its possible impact on future generations.

REFERENCES

1. Bazyka DA, editor. [Thirty Years of the Chernobyl Disaster]. Radiological and Medical Implications. National report of Ukraine]. Kyiv; 2016. Available from: <https://drive.google.com/file/d/0B1bUIW1YACgZNWlZYXRmejZHc2M/view>. Ukrainian.
2. Bazyka DA, V. Sushko, A. Chumak, V. Chumak, L. Yanovych., editors. Health effects of the Chornobyl Accident Thirty Years Aftermath. Kyiv : DIA; 2016. 524 p. Available from: http://nrcrm.gov.ua/downloads/2017/monograph_last.pdf.
3. Hunko NV, Dubova NF, Khomenko IM, Korotrova NV, Omelyanets MI, Piven N. [Demographic consequences of the Chornobyl disaster in Ukraine] In: Bazyka DA. Thirty Years of the Chernobyl Disaster: Radiological and Medical Implications. National Report of Ukraine. Kyiv; 2016. p. 157-60. Available from: <https://drive.google.com/file/d/0B1bUIW1YACgZNWlZYXRmejZHc2M/view>. Ukrainian.
4. Omelianets N, Bazyka D, Igumnov S, Loganovsky K, Prysazhnyuk A, Stepanova E, Afanasev D. The health impacts of Chernobyl and Fukushima 30 and 5 Years Later. Brussels: Commissioned by Greenpeace; 2016. 98 p.
5. Dubova N, Omelyanets N, Gunko N. [Retrospective analysis of the mortality of inhabitants of the radioactive contaminated territories as a result of the Chornobyl disaster]. In: National Academy of Sciences of Ukraine, Institute of Sociology, Center of Social Expertises; Sayenko Yu, Khodorkivs'ka N, editors. Social consequences of Chernobyl: time of revival. Kyiv; 2011. p. 206-16. Ukrainian.
6. Gunko N, Omelyanets N, Korotkova N, Osadcha O. [Premature mortality of the population of radioactive contaminated by the Chernobyl disaster of the territories of Ukraine]. Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka. 2012;21(3): 235:39. Ukrainian.
7. Omelyanets N, Gunko N, Dubova N. [Demographic losses of Ukraine from the Chornobyl catastrophe. Stop to radiatioin accidents]. Germany: Palmarium Academic Publishing; 2015. 193 p. Germany.
8. Omelyanets NI, et al. [Supporting the viability of the population living on the territories of Ukraine contaminated as a result of the Chornobyl catastrophe]. Methodical recommendations. Kyiv: Ukrmedpatentinform Ministry of Health of Ukraine, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine; 2011. 25 p. Ukrainian.

подібної залози. В кн.: Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 190-207.

11. Присяжнюк А. Є., Базика 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. 147-169.
12. Степанова Є. І., Колпаков І. Є., Вдовенко В. Ю., Пархоменко В. М., Леонович О. С., Денисенко М. В. Функціональний стан системи дихання дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2009. Вип. 14. С. 107-114.
13. Федірко П. А., Бабенко Т. Ф., Дорічевська Р. Ю., Гарькава Н. А. Ризик розвитку судинної патології сітківки у опромінених у різному віці осіб внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 467-473.
14. Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Станкевич В. В., Цветкова Н. М., Ляшенко Л.О., Галкіна С. Г., Пушкарьова Т. І., Колос В. І., Кузнєцова О. Є., Гончар Л. О., Яцемирський С. М. Вплив радіаційних та нерадіаційних факторів довкілля на стан системи кровотворення дітей. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 191-203.
15. Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи : Закон України № 797-XII від 28.02.1991 р. URL : <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/796-12>.
16. Перевозников О. Н., Ключников А. А., Канченко В. А. Индивидуальная дозиметрия при радиационных авариях : монография. Чернобыль : Институт проблем безопасности АЭС НАН Украины, 2007. 200 с.
17. Стеценко С. Г. Демографічна статистика : підручник. Київ : Вища школа, 2005. 415 с.
18. Лапич С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд., перераб. и доп. Киев : МОРИОН, 2001. 408 с.
19. Показники та методи їх розрахунку в епідеміології неінфекційних захворюваннях : навч.-метод. посібник / В. О. Бузунов [та ін.]. Київ : ВД «Авіцена», 2013. 119 с.
20. Положення про організацію і функціонування Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Затверджене Постановою Кабінету Міністрів України № 571 від 09.06. 1997 р. URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/571-97>.
21. Проблеми моніторингу здоров'я постраждалих у віддалений період після Чорнобильської катастрофи / О. Ф. Возіанов та ін. Міжнар. конфер. «Двадцять років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє». 24-26 квітня 2006 року, Київ, Україна : зб. тез. Київ : ХОЛТЕХ, 2006. С. 92-94.
22. Бузунов В. О., Ледошук Б. О., Омелянець М. І., Картушин Г. І., Бобильова О. О., Терещенко С. А. Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Медичні

9. Tronko ND, Bohdanova TI. [Thyroid cancer in children in Ukraine (consequences of the Chernobyl catastrophe)]. Kyiv: Chernobyl-interinform; 1997. 199 p. Ukrainian.

10. Prysazhnyuk AYе, Fuzik MN, Romanenko AYu, Gudzenko NA, Trotsyuk NK, Fedorenko ZP, Gulak LO, Gorokh YL. [Thyroid cancer]. In: Serdiuk AM, Bebesko VG, Bazyka DA, editors. Medical consequences of the Chornobyl catastrophe: 1986-2011. Ternopil: TDMU; 2011. p. 190-7. Ukrainian.
11. Prysazhnyuk AYе, Bazyka DA, Romanenko AY, Gudzenko NA, Fuzik MM, Trotsyuk NK Fedorenko ZP, Gulak LO, Slipenyuk KM, Babkina GN, Khukhryanskaya OM, Gorokh YeL. [Quarter of century since the Chornobyl accident: cancer risks in affected groups of population]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2014;(19):147-69. Ukrainian.
12. Stepanova EI, Kolpakov IYe, Vdovenko VYu, Parkhomenko VM, Leonovich OS, Denysenko MV. [Functional state of respiratory system in children residing in radiologically contaminated territories]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2009;(14):107-14. Ukrainian.
13. Fedirko PA, Babenko TF, Dorichevska RYu, Garkava NA. Retinal vascular pathology risk development in the irradiated at different ages as a result of Chernobyl NPP acciden. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;(20):467-73.
14. Bebesko VG, Bruslova KM, Stankevych WV, Tsvietkova NM, Lyashenko LO, Galkina SG, Pushkaryova TI, Kolos VI, Kuznetsova OYe, Honchar LO, Yatsemyrskyi SM, Samson YM. [Effect of radiation and non-radiation environmental factors for children hematopoietic system]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2016; (21):191-203.
15. [About the status and social protection of citizens who suffered as a result of the Chernobyl disaster. The Law of Ukraine No. 797-XII (February 28, 1991)]. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/796-12>. Ukrainian.
16. Perevornikov ON, Kluchnikov VA, Kanchenko VA. [Individual dosimetry in radiation accidents]. Chernobyl: Institute for Security Studies of the National Academy of NAN of Ukraine; 2007. 200 p. Russian.
17. Stetsenko SG. [Demographic statistics]. Kyiv: Higher school; 2005. 415 p. Ukrainian.
18. Lapych SN, Chubenko AV, Babysh PN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyev: Morion; 2001. 408 p.
19. Buzunov VO, et al. [Indicators and methods of their calculation in epidemiology of non-infectious diseases]. Kyev: Avitsena; 2013. 120 p. Ukrainian.
20. [Provisions on the organization and functioning of the State Register of Ukraine of persons who suffered as a result of the Chornobyl catastrophe] Approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine №. 571 (June 9, 1997)] [Internet]. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/571-97>. Ukrainian.
21. Vozianov OF, et al. [Problems of monitoring the health of the victims in the remote post-Chornobyl disaster]. In: Twenty years of the Chernobyl disaster. Looking into the future: Proceedings of the International Conference; 2006 Apr 24-26, 2006; Kyiv Ukraine. Kyiv: KHOLTEKH; 2006. p. 92-94. Ukrainian.

наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики]. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 23-29.

23. Buzunov V., Ledoschuk B., Omelyanets M., Kartushin G., Bobylyova O., Tereshchenko S. The State Registry of Ukraine of the Persons affected by the Chornobyl catastrophe. Chapter 3.1 Registries of Affected population. In: Health effects the Chornobyl accident - a quarter of century aftermath. Kyiv : DIA, 2011. P. 61-66.

24. Про стан обліку померлих на радіоактивно забруднених територіях в Державному реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи : доповідна записка за результатами виконання у 2015 р. НДР за темою «Медико-демографічне дослідження смертності осіб, які були дітьми на час аварії на Чорнобильській АЕС та проживали на радіоактивно забруднених територіях України» : Лист ННЦРМ № 08/1025 від 28.12.2015 р. 3 с.

25. Likhtarov I., Kovgan L., Masiuk S. Reconstruction of individual thyroid doses to the Ukrainian subjects enrolled in the Chernobyl tissue bank. Radiat. Prot. Dosimetry. 2013. Vol. 156 (4). P. 407-423.

26. Ліхтарьов І. А., Ковган Л. М., Масюк С. В., Іванова О. М., Чепурний М. І., Бойко З. Н., Герасименко В. Б., Терещенко С. О., Кравченко І. Г., Кортущин Г. І., Марценюк О. Д., Губіна І. Г. Узагальнені результати реконструкції індивідуалізованих доз суб'єктів Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 104-126.

27. Ліхтарьов І. А., Ковган Л. М., Іванова О. М., Масюк С. В., Чепурний М. І., Бойко З. Н., Герасименко В. Б., Терещенко С. О., Кортущин Г. І., Марценюк О. Д., Кравченко І. Г., Губіна І. Г. Загальнодозиметрична паспортизація населених пунктів України та реконструкція індивідуалізованих доз суб'єктів Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок чорнобильської катастрофи (досвід, результати та перспективи). Журнал НАМН України. 2016. Т. 22. С. 208-221.

28. Про затвердження Правил державної реєстрації актів громадянського стану в Україні / Мін'юст України : Наказ від 18.10.2000 р. № 52/5 (у редакції наказу Міністерства юстиції України від 24.12.2010 р. № 3307/5) (з1371-10). URL: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1371-10>.

29. Порядок державної реєстрації смерті / Мін'юст України : Роз'яснення від 15.12.2011 р. (2398-17). URL: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/n0073323-11>.

30. Порядок ведення Державного реєстру актів цивільного стану громадян (затверджений постановою Кабінету Міністрів України № 1064 від 22.08.2007 р.). http://kodeksy.com.ua/pro_derzhavnu_reestratsiyu_aktiv_tsvil_nogo_stanu/statja-17.htm.

31. Перелік документів, що створюються у сфері державної реєстрації актів цивільного стану, зі строками їх зберігання : Наказ Міністерства юстиції України № 2804/5 від 30.12.2013 р. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2242-13>.

32. Строки внесення до Державного реєстру актів цивільного стану громадян відомостей, що містяться в книгах державної

22. Buzunov VO, Ledoshchuk BO, Omelyanets MI, Kartushin GI, Bobylova OO, Tereschenko SA. [State register of Ukraine of people who suffered as a result of the Chornobyl disaster]. In: Serdyuk AM, Bebesheko VG, Bazyka DA, editors. Health effects of the Chornobyl catastrophe: 1986-2011. Ternopil: Ternopil State Medical University; 2011. p. 1078-83. Ukrainian.

23. Buzunov VO, Buzunov V., Ledoschuk B., Omelyanets M., Kartushin G., Bobylyova O., Tereshchenko S. The State Registry of Ukraine of the Persons affected by the Chornobyl catastrophe. Chapter 3.1 Registries of Affected population. In: Health effects the Chornobyl Accident - a Quarter of Century Aftermath. Kyiv : DIA; 2011. p. 61-6.

24. [On the state of registration of people who have died as a result of the Chornobyl disaster in the State Register of Ukraine in the State Register of Ukraine: a memorandum on the results of the implementation in 2015 of the Research Work on the topic «Medical demographic study of mortality of children who were children at the time of the Chornobyl accident NPP and lived in radioactive contaminated territories of Ukraine»]. Letter NRCRM №. 08/1025 (December 28, 2015) 3 p.

25. Likhtarov I, Kovgan L, Masiuk S. Reconstruction of individual thyroid doses to the Ukrainian subjects enrolled in the Chernobyl tissue bank. Radiat Prot Dosimetry. 2013;156(4):407-23.

26. Likhtarov IA, Kovgan L. M., Masiuk S. V., Ivanova O. M., Chepurny M. I., Boyko Z. N., Gerasymenko V. B., Tereshchenko S. A., Kravchenko I. G., Kortushin G. I., Marcenjyk O. D., Gubina I. G. Generalized results of individualized exposure doses reconstruction for the subjects of Ukrainian State Register of persons, affected due to Chernobyl accident. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:104-26.

27. Likhtarev IA, Kovgan L. M., Ivanova O. M., Masyuk SV, Chepurny M.I., Boyko Z.N., Gerasimenko VB, Tereschenko S.O., Kortushin G.I., Martsenyuk O.D., Kravchenko I.G., Gubina I.G. [General dosimetric certification of settlements of Ukraine and reconstruction of individualized doses of subjects of the State Register of Ukraine of persons who suffered as a result of the Chernobyl disaster (experience, results and perspectives)]. Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2016;22:208-21. Ukrainian.

28. [On Approval of the Rules for State Registration of Civil Status Acts in Ukraine Ministry of Justice of Ukraine; Order № 52/5 (October 18, 2000 (as amended by the order of the Ministry of Justice of Ukraine № 3307/5) (December 24, 2010) (z1371-10))] [Internet] Available from: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1371-10>. Ukrainian.

29. [The procedure for state registration of death Ministry of Justice of Ukraine; Clarification (December 15, 2011 (2398-17))]. [Internet]. Available from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/n0073323-11>. Ukrainian.

30. [Procedure for conducting the State Register of Acts of Civil Status of Citizens (approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 1064 (August 22, 2007))]. [Internet]. Available from: http://kodeksy.com.ua/pro_derzhavnu_reestratsiyu_aktiv_tsvil_nogo_stanu/statja-17.htm. Ukrainian.

31. [List of documents, which are created in the field of state registration of civil status acts, with the terms of their storage] Order of the Ministry

реєстрації актів цивільного стану, які зберігаються в архівах відділів державної реєстрації актів цивільного стану Головного управління юстиції Міністерства юстиції України в Автономній Республіці Крим, головних управлінь юстиції в областях, містах Києві та Севастополі, районних, районних у містах, міських (міст обласного значення), міськрайонних, міжрайонних управлінь юстиції : Додаток до наказу Міністерства юстиції України «Про затвердження Інструкції з ведення Державного реєстру актів цивільного стану громадян» № 1269/5 від 24.07.2008 р. (у редакції наказу Міністерства юстиції України № 170/5 від 24.01.2013 р.). URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0691-08>.

33. Інструкція щодо заповнення та видачі лікарського свідоцтва про смерть : Наказ МОЗ України № 545 від 08 серпня 2006 р. (зареєстрований у Міністерстві юстиції України за № 1150/13024 25.10.2006 р.). URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1152-06>.

34. Про внесення змін до Закону України „Про державну статистику” : Закон України № 1922-III від 13.07.2000 р. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3047-14/ed20020207>.

35. Про інформацію : Закон України № 2657-XII від 02.10.1992 р. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2657-12>.

36. Про свободу пересування та вільний вибір місця проживання в Україні : Закон України № 1382-IV від 11.12.2003 р. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1382-15>.

37. Про захист персональних даних : Закон України № 2297-VI від 01.06.2010 р. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17>.

38. Сімейний кодекс України (редакція від 10.01.2002 р.) URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14>.

39. Справочник по системам и методике статистического учета естественного движения населения. Нью-Йорк : Организация Объединенных Наций, 1992. 119 с.

40. Принципы и рекомендации для системы статистического учета естественного движения населения. 2-е пересмотренное издание. Нью-Йорк : Организация Объединенных Наций, 2003. 203 с.

41. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий перегляд. Київ : Здоров'я, 2001. Т. 3. 817 с.

42. Географія населення та демографія - науки про народонаселення. Географія населення. URL: <http://www.yangteacher.ru>. (дата звертання 24.11.2013 р.)

43. Андреев Е. М. О связи реального и гипотетического поколений. Модели демографических связей. Москва : Статистика, 1972. С. 14-39.

of Justice of Ukraine № 2804/5 (December 30, 2013)]. [Internet] Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2242-13>. Ukrainian.

32. [Terms of entering in the State Register of Acts of Civil Status of Citizens information contained in the books of state registration of civil status documents kept in the archives of the departments of state registration of civil status acts of the Main Department of Justice of the Ministry of Justice of Ukraine in the Autonomous Republic of Crym, the main departments of justice in the oblasts, Cities of Kyiv and Sevastopol, rayon, rayon in cities, city (cities of oblast significance), city-district, inter-district departments of justice. Appendix to the order of the Ministry of Justice of Ukraine Raniy «On Approval of the Instruction on the State Register of Acts of Civil Status of Citizens» № 1269/5 (July 24, 2008) (as amended by the Order of the Ministry of Justice of Ukraine № 170/5 (January 24, 2013))]. [Internet]. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0691-08>. Ukrainian.

33. [Instruction on filling in and issuing a medical certificate of death. The Order of the Ministry of Health of Ukraine № 545 (August 08, 2006) (registered with the Ministry of Justice of Ukraine № 1150/13024 (October 25, 2006))]. [Internet]. Available from: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1152-06>. Ukrainian.

34. [On Amendments to the Law of Ukraine «On State Statistics». Law of Ukraine № 1922-III (July 13, 2000)]. [Internet]. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3047-14/ed20020207>. Ukrainian.

35. [About information]. Law of Ukraine № 2657-XII (October 2, 1992)] [Internet]. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2657-12>. Ukrainian.

36. [About freedom of movement and free choice of place of residence in Ukraine. Law of Ukraine № 1382-IV (December 11, 2003)] [Internet]. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1382-15>. Ukrainian.

37. [About protection of personal data. Law of Ukraine № 2297-VI (June 12, 010)] [Internet]. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17>. Ukrainian.

38. [The Family Code of Ukraine] (edited from January 10, 2002)] [Internet]. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14>. Ukrainian.

39. [Handbook on systems and methodology for statistical recording of the general population movement]. United Nations. New York, 1992. 119 p. Russian.

40. [Principles and recommendations for the system of statistical accounting of natural movement of the population]. United Nations. New York, 2003. 203 p. Russian.

41. [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems]. The tenth revision. Kyiv: Zdorovya; 2001;(3). 817 p. Ukrainian.

42. [Geography of population and demography - the science of population]. Geography of population (November 24, 2013)]. [Internet] Available from: <http://www.yangteacher.ru>. Ukrainian.

43. Andreyev EM. On the connection between the real and hypothetical generations. Models of Demographic Connections. Moscow: Statistics; 1972. p. 14-39. Russian.

УДК 504.064:614.876

О. М. Іванова¹✉, С. В. Масюк¹, З. Н. Бойко¹, М. І. Чепурний¹, В. Б. Герасименко¹,
Г. В. Федосенко¹, В.В. Василенко¹, Л. О. Литвинець¹, В. О. Пікта¹, Л. М. Ковган²,
Н. С. Жадан², С. О. Терещенко³, І. Г. Кравченко³, Г. І. Кортусин³, О. Д. Марценюк³,
О. Г. Кукуш⁴

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

²Науково-дослідний інститут радіаційного захисту Академії технологічних наук України, вул. Мельникова, 53, а/с 52, м. Київ, 04050, Україна

³Державна установа «Український центр інформаційних технологій та Національного Реєстру» Міністерства охорони здоров'я України, вул. Крамського, 21а, м. Київ, 03115, Україна

⁴Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 60, м. Київ, 01033, Україна

РЕКОНСТРУКЦІЯ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИХ ДОЗ СУБ'ЄКТІВ ДЕРЖАВНОГО РЕЄСТРУ УКРАЇНИ ОСІБ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ В КОРОСТЕНСЬКОМУ РАЙОНІ ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Мета дослідження. Розробка еколого-дозиметричної моделі реконструкції індивідуалізованих доз опромінення суб'єктів Державного реєстру України (ДРУ) осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи і проживають на радіоактивно забрудненій території Коростенського району Житомирської області, та розрахунок доз опромінення для цих осіб.

Матеріали та методи дослідження. У роботі представлено еколого-дозиметричну модель, розроблену з метою індивідуалізації доз опромінення жителів Коростенського району Житомирської області, що зареєстровані у ДРУ. Модель базується на результатах радіоекологічного та дозиметричного моніторингів, які мали місце у 1986–2013 рр. на території північних областей України. Річна доза за кожний післяаварійний рік складається з двох компонентів: річної ефективної дози зовнішнього гамма-опромінення (за рахунок радіоактивних випадіння на ґрунті) і внутрішнього опромінення всього тіла (за рахунок споживання забруднених радіоактивними ізотопами продуктів харчування). Для 1986 року доза внутрішнього опромінення вираховується від усіх основних радіонуклідів радіоактивного аварійного викиду, а після 1987 р. – лише від радіоізотопів цезію (¹³⁴Cs та ¹³⁷Cs). При параметризації моделі враховується попередній досвід з розробки комплексу еколого-дозиметричних моделей для оцінки референтних доз опромінення населення України.

Результати та висновки. Індивідуалізовані дози зовнішнього і внутрішнього опромінення (річні та накопичені) оцінені для населення різних вікових груп, яке проживає у населених пунктах (НП) Коростенського району (всього близько 100 НП). Окремо представлено дози для сільських НП району і для м. Коростень за кожний рік післяаварійного періоду 1986–2016 рр. Наведені оцінки доз, накопичених за перші 15 післяаварійних років, за період 2000–2016 рр. та за 30-річний період після аварії. Середня доза, накопичена за 30 років після аварії на ЧАЕС жителями сільських НП Коростенського району, оцінена на рівні 19,8 мЗв, а для мешканців м. Коростень – 20,9 мЗв. При умові постійного проживання у районі жителі ~ 66 % НП Коростенського району отримали накопичені за 30 років після аварії дози у інтервалі 5–20 мЗв. Для жителів ~ 25 % НП накопичена доза лежить у інтервалі 20–50 мЗв, а для 7 % НП – перевищує 50 мЗв.

Ключові слова: медико-дозиметричний реєстр, еколого-дозиметрична модель, індивідуалізовані дози опромінення, реконструкція доз опромінення, доза зовнішнього опромінення, доза внутрішнього опромінення, Чорнобильська катастрофа.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 126–146.

✉ Іванова Ольга Миколаївна, e-mail: iolgagm@gmail.com

O. M. Ivanova¹✉, S. V. Masiuk¹, Z. N. Boiko¹, M. I. Chepurny¹, V. B. Gerasymenko¹,
G. V. Fedosenko¹, V. V. Vasylenko¹, L. O. Lytvynets¹, V. O. Pikta¹, L. M. Kovgan², N. S. Zhadan²,
S. O. Tereshchenko³, I. G. Kravchenko³, G. I. Kortushin³, O. D. Marcenjuk³, A. G. Kukush⁴

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²Ukrainian Radiation Protection Institute of the Academy of Technological Sciences of Ukraine, Melnykov str., 53, PO Box 52, Kyiv, 04050, Ukraine

³State Institution «Ukrainian Centre of Information Technologies and National Register» of Ministry of Health of Ukraine, Kramskogo str., 21a, Kyiv, 03115, Ukraine

⁴Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska str., 60, Kyiv, 01033, Ukraine

Reconstruction of individualized doses of subjects from the Ukrainian State Register – of Persons that Affected due to Chornobyl accident and reside in Korosten raion of Zhytomyr oblast

Study objective. To elaborate an ecological-dosimetric model of reconstruction individualized exposure doses of subjects from the State Register of Ukraine (SRU) – of persons, affected due to Chornobyl accident and reside at the radioactive contaminated territory of Korosten raion of Zhytomyr Oblast, and to calculate exposure doses for those persons.

Materials and methods. In the paper, an ecological-dosimetric model is presented which is elaborated in order to individualize exposure doses of people who reside in Korosten raion of Zhytomyr Oblast and are registered in SRU. The model is based on the results of radio-ecological and dosimetric monitoring held in the period of 1986–2013 at the territory of northern oblasts of Ukraine. Annual dose over each post-accidental year consists of the two components: (a) annual effective dose of external gamma exposure (due to radioactive fallout on the ground), and (b) internal exposure of the whole body (due to consumption of meal contaminated by radioactive isotopes). For 1986, the dose of internal exposure is evaluated out of all main radionuclides of radioactive accidental fallout, and after 1987 only for radioisotopes of caesium (¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs). The parameterization of the model is based on the previous experience in working out a complex of ecological-dosimetric models for estimation of referent exposure doses of Ukrainian population.

Results and conclusions. Individualized doses of external and internal exposure (annual and accumulated) are estimated for the population of various age groups that resides in the settlements of Korosten raion (totally about 100 settlements). Separately the doses are presented for rural settlements of the raion and for the city of Korosten for each year of the post-accidental period of 1986–2016. Estimates of doses are given that were accumulated: (a) during 15 years just after the accident, (b) for the period of 2000–2016, and (c) for 30 year period after the accident. Mean dose accumulated for 30 years after the Chornobyl accident by residents of rural settlements of Korosten raion is estimated as 19.8 mSv, and for inhabitants of the Korosten city as 20.9 mSv. On condition of permanent residence in the raion, residents of about 66 % settlements of Korosten raion accumulated the doses in the interval 5–20 mSv during 30 years after the accident. For the residents of about 25 % settlements the accumulated dose is in the interval 20–50 mSv, and for 7 % of settlements it exceeds 50 mSv.

Key words: Chornobyl accident, dose of external exposure, dose of internal exposure, ecological-dosimetric model, individualized exposure doses, medical-dosimetric register, reconstruction of exposure doses.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 126–146.

ВСТУП

Коростенський район Житомирської області належить до північного регіону України (західний слід), який найбільш постраждав внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Середня щільність випадіння ¹³⁷Cs чорнобильського походження у населених пунктах (НП) району в 1986 р. становила 117 кБк·м². Найбільш забрудненими були села Вороневе та Чигири

INTRODUCTION

Korosten raion of Zhytomyr Oblast belongs to northern part of Ukraine (western footprint) that mostly suffered after the Chornobyl accident. Mean density of ¹³⁷Cs fallout of Chornobyl origin in inhabited settlements of the raion in 1986 constituted 117 kBq·m². The most contaminated were the villages Voroneve and Chygyri (~560 kBq·m²), and the less contami-

(~ 560 кБк·м²), а найменш забрудненими — села Купеч, Рудня та Олександрівка (~ 25 кБк·м²). Щільність випадінь ⁹⁰Sr в НП району у 1986 році коливалась в межах 1,5–16 кБк·м² (середнє значення 8,1 кБк·м²).

У період 1991–2013 рр. в Коростенському районі в рамках програми Загальнодозиметричної паспортизації [1] проводився щорічний моніторинг молока і картоплі приватних господарств на вміст радіоізо-топів цезію та стронцію, а також моніторинг вмісту радіоцезію в організмі жителів з використанням лічильників випромінювання людини (ЛВЛ) [2], розраховувалась паспортна доза НП [3, 4]. Вимірювання проводились практично у всіх НП району. У таблиці 1 представлено для порівняння паспортні дози НП Коростенського району і всіх НП України, включених у програму Загальнодозиметричної паспортизації.

Зазначимо, що паспортні дози, які є середньозваженими за професійно-віковою структурою мешканців НП, враховують середньостатистичний режим поведінки населення, але не враховують вік особи, її приналежність до соціально-професійної групи та інші особисті характеристики. Ці дози мають достатньо високий рівень консервативності і призначені виключно для підтримки рішень, що приймаються державними органами згідно з діючим законодавством. Враховуючи принципово неіндивідуалізований характер цих доз, використання їх у епідеміологічних дослідженнях неприпустимо.

У Державному Реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ), що функціонує в Україні з 1992 р., накопичується інформація щодо стану здоров'я мешканців радіоактивно забруднених територій України. Поряд з медичними даними зберігаються дані про місце про-

nated were the villages Kupech, Rudnya, and Oleksandrivka (~25 кБк·м²). The density of ⁹⁰Sr fall-out in settlements of the raion in 1986 varied in the range 1.5–16 кБк·м², with mean 8.1 кБк·м².

In the period of 1991–2013 in Korosten raion in the frame of the general dosimetric passportization Program [1], the annual monitoring of the content of cesium and strontium radioisotopes in the milk and potato from private farms, as well as the monitoring of radiocesium content in the body of inhabitants with usage of whole body counters (WBC) were held [2], and a passport dose for the settlements was calculated [3, 4]. Measurements were performed almost in all settlements of the raion. Table 1 compares all passport doses for the settlements of Korosten raion and for all Ukrainian settlements included in the general dosimetric passportization Program.

Notice that passport doses, which are weight-average according to professional-age structure of settlements' residents, take account for typical behavioral regime of the population but do not take into account an age of a person, his/her belonging to a social-professional group and other personal characteristics. The doses are rather conservative and intended solely for support of decisions taken by state authorities according to the acting legislation. Due to essentially non-individualized nature of those doses, its usage in epidemiological investigations is inadmissible.

In the State Register of Ukraine of persons affected due to Chornobyl accident (SRU), which is acting in Ukraine since 1992, the information is accumulated concerning level of health of residents in radioactively contaminated territories of Ukraine. Together with medical data, the data are preserved

Таблиця 1
Відносний (%) розподіл НП, де проводився радіоекологічний і дозиметричний моніторинг в рамках програми Загальнодозиметричної паспортизації за інтервалами паспортних доз.

Table 1
Relative (in %) distribution of settlements, where the radio-ecological and dosimetric monitoring was held in the frame of the general dosimetric passportization Program, by intervals of passport doses.

Рік	НП Коростенського району Settlements of Korosten raion				Всі паспортизовані НП України All Ukraine settlements			
	Інтервал паспортних доз, мЗв / interval of passport doses, mSv							
	≤ 0,5	0,5–1	1–5	>5	≤ 0,5	0,5–1	1–5	>5
Відносна (%) кількість НП / relative (in %) number of settlements								
1991	36,6	45,4	18,0	–	51,4	15,5	30,6	2,5
1996	88,4	7,1	4,5	–	59,5	15,4	24,8	0,3
2001	91,0	4,5	4,5	–	66,7	14,3	18,8	0,2
2006	90,2	5,3	4,5	–	82,0	14,4	3,5	0,1
2011	94,2	4,8	1,0	–	93,6	5,1	1,3	–

живання особи, її вік і соціальний статус, історію проходження диспансеризацій. Так, наприклад, у Коростенському районі Житомирської області на сьогодні зареєстровано 35,2 тис. осіб, більшість з яких (~94 %) було прийнято на облік ще у 1996 р. У період 1987–2010 рр. щорічно більше 50 % зареєстрованих осіб Коростенського району проходили медичні огляди, під час яких встановлювалась група обліку, за якою можна визначити, чи продовжує особа перебувати на обліку, чи вона знята з обліку (з причини зміни місця проживання або смерті). На теперішній час накопиченої у ДРУ інформації достатньо для розрахунку індивідуалізованих доз населення, яке мешкає у НП Коростенського району.

З іншого боку, в лабораторії радіологічного захисту ННЦРМ з 1986 р. функціонує Центральний еколого-дозиметричний реєстр (ЦЕДР), де зберігаються дані радіоекологічного і дозиметричного моніторингу, який проводився у Коростенському районі в 1986–2013 рр. За цей час було виконано приблизно 15 тис. і 3,5 тис. вимірів радіоцезію у молоці та картоплі, відповідно. Кількість вимірів вмісту радіостронцію становить приблизно 1,1 тис. ЛВЛ-вимірювання виконані у ~ 31,5 тис. осіб, які мешкають в сільських НП району та у 29 тис. осіб, які проживають у місті Коростень. Ця інформація дозволяє отримати референтні оцінки параметрів моделей розрахунку індивідуалізованих доз жителів Коростенського району.

У попередніх роботах [5,6] було представлено структуру та параметризацію еколого-дозиметричних моделей, розроблених для реконструкції індивідуалізованих доз суб'єктів ДРУ дев'яти радіоактивно-забруднених районів північних областей України. Моделі зовнішнього і внутрішнього опромінення населення Коростенського району, що розглядаються у даному повідомленні, враховують попередній досвід індивідуалізації доз та специфіку умов проживання та життєдіяльності мешканців зазначеного району.

При індивідуалізації доз суб'єктів ДРУ було використано результати, представлені у [7–13]. У роботі використовувалися дозові коефіцієнти та періоди біологічного напіввиведення радіонуклідів з організму людини, рекомендовані Публікацією МКРЗ 67 [14].

Підходи, моделі та їх параметри, що використовувалися для індивідуалізації доз опромінення осіб з ДРУ Коростенського району Житомирської області є районно-специфічними і визначаються, якістю та

about residence of a person, his/her age and social status, and history of undergoing prophylactic medical examination. E.g. in Korosten raion of Zhytomyr Oblast, for today it is registered 35.2 thousand persons, most of which (~94 %) were registered yet in 1996. Annually in the period of 1987–2010 more than 50 % of registered persons from Korosten raion had a medical examination. During the examination, a group of registration was established that indicated whether the person continued to be registered or he/she should be taken out of registration (because of changing the residence or death). Nowadays the information accumulated in SRU is enough to calculate individualized doses for the residents of the settlements of Korosten raion.

On the other side, since 1986 the Central Ecological-Dosimetric Register (CEDR) is functioning in the laboratory of radiological protection of NRCRM, where the data are stored of radio-ecological and dosimetric monitoring held in Korosten raion in 1986–2013. During that period ~15,000 and ~3500 of measurements of radiocesium were made in milk and potato, respectively. The number of measurements of radio-strontium content is about 1100. WBC measurements were made for ~31,500 persons residing in rural settlements of the raion and 29 thousand persons residing in the city of Korosten. This information makes it possible to get reference estimates of the model parameters for calculation of individualized doses for residents of Korosten raion.

In previous papers [5, 6] it was presented the structure and parameterization of ecological-dosimetric models elaborated for the reconstruction of individualized doses for subjects of SRU residing in nine radio-contaminated raions of northern oblasts of Ukraine. Models of external and internal exposure for the population of Korosten raion, which are considered in present communication, take account for the previous experience of the dose individualization and peculiarity of residence conditions and vital activity of inhabitants of the raion.

Results presented in [7–13] have been used for the dose individualization of the SRU subjects. In the present paper there were used the dose coefficients and periods of biological half-elimination of radionuclides from human body, that were recommended by ICRP Publication 67 [14].

Approaches, models and their parameters, which were used for the individualization of exposure doses for the SRU persons from Korosten raion of Zhytomyr Oblast, are raion-specific and

повнотою радіоекологічного і дозиметричного моніторингів, що проводилися на території району в період 1986–2013 рр.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробка еколого-дозиметричної моделі реконструкції індивідуалізованих доз опромінення суб'єктів ДРУ, які проживають на радіоактивно-забрудненій території Коростенського району Житомирської області, та розрахунок доз опромінення для цих осіб.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Загальні співвідношення моделі

індивідуалізації доз

Річна доза за T -й рік опромінення усього тіла $D_{i,j}^T$ (мЗв/рік) суб'єкта i , що проживає у j -му НП Коростенського району представляється у вигляді двох складових:

$$D_{i,j}^T = D_{i,j}^{ext,T} + D_{i,j}^{ing,T} \quad (1)$$

де $D_{i,j}^{ext,T}$ та $D_{i,j}^{ing,T}$ – річні ефективні дози зовнішнього гамма-опромінення (за рахунок радіоактивних випадінь на ґрунті) та внутрішнього опромінення всього тіла (за рахунок споживання забруднених радіоактивними ізотопами продуктів харчування). Доза зовнішнього опромінення у період 1986–2016 рр. і доза внутрішнього опромінення у 1986 р. вираховуються від усіх основних радіонуклідів радіоактивного аварійного викиду. Доза внутрішнього опромінення після 1986 р. оцінюється лише з урахуванням внеску від радіоізоотопів цезію (^{134}Cs та ^{137}Cs), оскільки внесок інших радіоізоотопів Чорнобильського викиду, зокрема ^{90}Sr , ^{106}Ru , $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$, у цей період є незначним порівняно з ^{134}Cs та ^{137}Cs [9, 13, 15–17].

Починаючи з 1987 р. річна доза $D_{i,j}^{ing,T}$ внутрішнього опромінення i -го суб'єкта, який проживав у j -му НП, представляється як сума доз від ^{134}Cs та ^{137}Cs , відповідно $D_{i,j}^{Cs7,T}$ та $D_{i,j}^{Cs4,T}$:

$$D_{i,j}^{ing,T} = D_{i,j}^{Cs7,T} + D_{i,j}^{Cs4,T} \quad (2)$$

Індивідуалізована доза опромінення i -го суб'єкта ДРУ Коростенського району у T -му році відповідає середній дозі, яку у НП проживання суб'єкта ДРУ отримують представники вікової (або гендерно-вікової) групи, до якої у даному році T належить цей суб'єкт ДРУ. Накопичена доза кожного суб'єкта ДРУ визначається як сума річних доз, розрахованих для цього суб'єкта за

settled by the quality and completeness of radio-ecological and dosimetric monitoring held at the territory of the raion in the period of 1986–2013.

OBJECTIVE

Elaboration of an ecological-dosimetric model for the reconstruction of individualized exposure doses for SRU subjects residing at the radioactively-contaminated territory of Korosten raion of Zhytomyr Oblast, and calculation of exposure doses for those persons.

MATERIALS AND METHODS

General relations of the model for the dose

individualization

Annual dose of the whole body exposure for year T $D_{i,j}^T$ (mSv/year) of subject i , which resides in the settlement j of Korosten raion is decomposed as

where $D_{i,j}^{ext,T}$ and $D_{i,j}^{ing,T}$ are annual effective doses of external gamma exposure (due to radioactive fallouts on the ground) and internal exposure of the whole body (due to consumption of meal contaminated by radioactive isotopes), respectively. The dose of external exposure in the period 1986–2016 and the dose of internal exposure in 1986 are calculated from all major radionuclides of accidental release. The dose of internal radiation after 1986 is estimated only taking into account the contribution from radioisotopes of cesium (^{134}Cs and ^{137}Cs), because the contribution of other radioactive isotopes of the Chernobyl release, in particular ^{90}Sr , ^{106}Ru , $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$, during this period is negligible compared to ^{134}Cs and ^{137}Cs [9, 13, 15–17].

Starting from 1987, annual dose $D_{i,j}^{ing,T}$ of internal exposure for subject i residing in settlement j is represented as a sum of doses from ^{134}Cs and ^{137}Cs , respectively $D_{i,j}^{Cs7,T}$ and $D_{i,j}^{Cs4,T}$:

The individualized exposure dose of SRU subject i from Korosten raion in year T corresponds to a mean dose, which get in the settlement of the residence of the subject the representatives of the age (or gender-age) group to which in the year T the subject belongs. Accumulated dose of each SRU subject is determined as a sum of annual doses calculated for this subject for the period of residence

період проживання у районі, і враховує результати радіоекологічного та дозиметричного моніторингів в цьому НП, або у районі за час (роки) можливого опромінення.

Моделі, що використовуються для реконструкції доз внутрішнього опромінення усього тіла у період 1987–2016 рр. є виражено районно-специфічними як за структурою, так і за параметрами. Це обумовлено тим, що починаючи з 1987 р., специфіка дозоутворення від внутрішнього опромінення для населення визначалася показниками, які мають суто районну специфіку, а саме: рівнями забруднення радіоцезієм продуктів харчування, проведенням сільськогосподарських контрзаходів, коефіцієнтом переходу ґрунт-рослинність-молоко.

Модель реконструкції дози зовнішнього опромінення

У загальному формалізованому вигляді доза зовнішнього опромінення за T -й рік ($D_{i,j}^{ext,T}$) суб'єкта i , що проживав у j -му НП Коростенського району [4, 9–11, 15] оцінюється за допомогою співвідношення:

$$D_{i,j}^{ext,T} = k_{dos}^{ext,a} \cdot K_{bih}^a \cdot \sigma_{Cs,j}^{86} \cdot \int_0^T \tilde{d}^{ext}(t) dt \quad (3)$$

де $k_{dos}^{ext,a}$ – залежний від віку (a) коефіцієнт переходу від потужності поглинутої дози у повітрі (ППД) до ефективної дози в тілі людини ($\text{Зв} \cdot \text{Гр}^{-1}$); K_{bih}^a – коефіцієнт режиму поведінки представників професійно-вікової групи a , до якої належить i -й суб'єкт (b/p); $\sigma_{Cs,j}^{86}$ – щільність випадінь ^{137}Cs на ґрунті для даного j -го НП, у 1986 р. ($\text{кБк} \cdot \text{м}^{-2}$); $\tilde{d}^{ext}(t)$ – референтна функція ППД від усіх r -х радіонуклідів, що присутні на момент часу T у випадіннях, нормована на одиницю щільності випадінь ^{137}Cs на ґрунті: ($\text{нГр} \cdot \text{с}^{-1}$ на $1 \text{ кБк} \cdot \text{м}^{-2}$).

Функція $\tilde{d}^{ext}(t)$ оцінюється для кожного радіонукліду Чорнобильського викиду на території України і враховує такі параметри та функції, як: відношення концентрації r -го радіонукліду до ^{137}Cs у випадіннях на ґрунті; ППД, що обумовлена одиницею випадінь r -го радіонукліду на ґрунт; стала радіоактивного напіврозпаду r -го радіонукліду, функція часової динаміки послаблення ППД від ^{137}Cs за рахунок вертикальної міграції радіоцезію у ґрунті. У таблиці 2 наведені числові значення функції $\tilde{d}^{ext}(t)$, розраховані для періоду 1986–2016 рр. з урахуванням зазначених параметрів [10, 11].

in the raion, and it takes account for results of radio-ecological and dosimetric monitorings in this settlement or in the raion for the years of possible exposure.

The models used to reconstruct the doses of internal exposure of the whole body in the period of 1987–2016 are considered as raion-specific both by the structure and by the parameters. This is because starting from 1987 the construction of internal exposure doses for the population was determined by indicators which has exclusively raion's peculiarity, namely as follows: level of meal contamination by radiocesium, conducting agricultural counteractions, transfer factor ground-vegetation-milk.

Model of external exposure dose reconstruction

In a general formalized form, the external exposure dose for year T ($D_{i,j}^{ext,T}$) of subject i residing in settlement j of Korosten raion [4, 9–11, 15] is estimated as

where $k_{dos}^{ext,a}$ is age-dependent (a) conversion factor from gamma dose in air to effective dose in human body ($\text{Sv} \cdot \text{Gy}^{-1}$); K_{bih}^a is the behavior factor for members of age-professional group a , to which subject i belongs (dimensionless); $\sigma_{Cs,j}^{86}$ is ^{137}Cs activity per unit area on the ground of the settlement j in 1986 ($\text{kBq} \cdot \text{m}^{-2}$); $\tilde{d}^{ext}(t)$ is reference gamma exposure rate in air function at a height of 1 m above an open area resulting from all radionuclides presented at the time moment T in the fallouts, which is normalized by ^{137}Cs activity per unit area on the ground ($\text{pGy} \cdot \text{s}^{-1}$ per $1 \text{ kBq} \cdot \text{m}^{-2}$).

The function $\tilde{d}^{ext}(t)$ is estimated for each radionuclide of the Chornobyl fallout at the territory of Ukraine and takes account for the following parameters and functions: deposition of radionuclide r relative to deposition of ^{137}Cs in fallouts on the ground; external gamma-exposure rate due to radionuclide r normalized to unit activity of radionuclide r on the ground; a radioactive decay constant for radionuclide r ; attenuation function of external gamma-exposure rate due deposited radionuclide r as the result of its vertical migration into the soil. Table 2 contains numerical values of the function $\tilde{d}^{ext}(t)$ calculated for the period of 1986–2016 taking into account abovementioned parameters [10, 11].

Таблица 2
Значення ППД у повітрі на одиницю активності ¹³⁷Cs на ґрунті $\tilde{d}^{ext}(t)$.

Table 2
External gamma-exposure rate in air to unit of ¹³⁷Cs activity on the ground $\tilde{d}^{ext}(t)$ values.

Рік / year	$\tilde{d}^{ext}(t)$ (мкГр·рік ⁻¹ на кБк·м ⁻²) (μGy·year ⁻¹ per kBq·m ⁻²)	Рік / year	$\tilde{d}^{ext}(t)$ (мкГр·рік ⁻¹ на кБк·м ⁻²) (μGy·year ⁻¹ per kBq·m ⁻²)
1986*	131	2002	6,3
1987	40	2003	6,0
1988	26	2004	5,8
1989	20	2005	5,6
1990	16	2006	5,4
1991	13	2007	5,2
1992	12	2008	5,1
1993	10	2009	4,9
1994	9,6	2010	4,8
1995	8,9	2011	4,6
1996	8,4	2012	4,5
1997	7,9	2013	4,3
1998	7,5	2014	4,1
1999	7,2	2015	4,0
2000	6,9	2016	3,9
2001	6,5		

Примітка. *Враховується інтервал часу з 26.04.86 до 31.12.86.
Note. *It is taken into account the time interval from 26.04.86 till 31.12.86.

Числове значення коефіцієнта режиму поведінки K_{bih}^a для *i*-го суб'єкту ДРУ у рівнянні (3) залежить від типу НП, де проживає особа з ДРУ (міський, сільський), її віку та соціально-професійної групи. Така інформація зберігається у відповідних полях бази даних ДРУ. У таблиці 3 наведені прийняті при розрахунках професійні групи дорослих і відповідні референтні значення коефіцієнтів режиму поведінки K_{bih}^a а також значення K_{bih}^a для п'яти вікових груп дітей окремо для мешканців сільських НП Коростенського району та для м. Коростень.

При визначенні коефіцієнтів режиму поведінки K_{bih}^a для тієї чи іншої особи з ДРУ згідно з таблицею 3 приймаються наступні припущення.

- Тип НП вважається міським, якщо особа проживала у місті. У інших випадках (сmt, село, селище) тип НП вважається сільським.
- Припускається, що в НП сільського типу жителі (дорослі і діти) проживають у дерев'яних будинках, а робітники, які працюють всередині приміщення працюють у цегляних будинках. У міських населених пунктах жителі проживають і працюють у цегляних будинках.
- Якщо професійна група особи формулюється як «студент», то використовуються значення коефіцієнтів режиму поведінки K_{bih}^a для вікової групи «діти 8–18 років».

Numerical value of the behavior factor K_{bih}^a for SRU subject *i* in equation (3) depends on the type of settlement (urban or rural), his/her age and social-professional group. Such information is preserved in the fields of the SRU database. Table 3 presents professional adult groups accepted in calculations and corresponding reference values of K_{bih}^a , and also the values of K_{bih}^a for five age groups of children, separately for residents of rural settlements of Korosten raion and for the city of Korosten.

In determining of behavior factors K_{bih}^a for a person from SRU according to Table 3, the following assumptions are made.

- A type of settlement is assumed urban if the person resided in a city. In other cases (urban community, village, or small village) a type of settlement is assumed rural.
- It is assumed that in rural settlements the inhabitants (adults and children) are living in wooden houses, and workers who are working inside, they are actually working in brick houses. In urban settlements the inhabitants are living and working in brick houses.
- If a professional group is stated as ‘student’ then the value of K_{bih}^a is used for the age group ‘children of age 8–18’.

Таблица 3
Значення коефіцієнтів режиму поведінки K_{bih}^a для різних професійних груп дорослих (особи старші 18 років) для НП сільського і міського типів Коростенського району [10, 11].

Table 3
Values of behavior factors K_{bih}^a for various professional groups of adults (i.e., persons older than 18) for settlements of rural and urban types of Korosten raion [10, 11].

№ / #	Професійна група / professional group	Коефіцієнт поведінки / behavior factor K_{bih}^a	
		село / rural	місто \ urban
1	Робітник / worker	0,26	0,14
2	С/г робітник / farm worker	0,40	0,23
3	Службовець / employee	0,26	0,14
4	Пенсіонер (за віком, за станом здоров'я) / pensioner (by age or level of health)	0,26	0,14
5	Домогосподарка / housewife	0,26	0,14
6	Особа вільної професії або група невідома / freelancer or group is unknown	0,28	0,13
7	Дитина у віці / a child in the age *	< 1 року / year	0,14 (0,16)
		1–2 роки / years	0,15 (0,18)
		3–7 років / years	0,17 (0,21)
		8–18 років / years	0,21 (0,23)

Примітка. *Для дитячих вікових груп розглядаються два часові періоди: 1986–1987 рр. і 1988–2016 рр. Значення для K_{bih}^a для другого періоду наведене у дужках.
Note. *For children's age groups, two time periods are considered: 1986–1987 and 1988–2016. The value of K_{bih}^a for second period is given in parenthesis.

► У випадку відсутності позначки про професійну групу в БД ДРУ, її відновлення відбувається наступним чином:

- якщо у поточний рік особа була молодша 18 років, використовуються дані таблиці 3;
- якщо у поточному році особа мала вік старше 18 років, то для проживаючих у селі вона розглядається як «с/г робітник», для проживаючих у місті – «робітник».

У таблиці 4 наведені коефіцієнти переходу від ППД у повітрі до ефективної дози на все тіло $k_{dos}^{ext,a}$ у (3) для п'яти вікових груп [10].

Таблица 4
Значення залежних від віку коефіцієнтів переходу від ППД у повітрі до ефективної дози у тілі людини $k_{dos}^{ext,a}$ (Зв·Гр⁻¹).

Table 4
Values of age-dependent conversion factor from gamma dose in air to effective dose in human body $k_{dos}^{ext,a}$ (Sv · Gy⁻¹).

Вік (роки) / age (years)	< 2	3–7	8–12	13–18	>18)
Зв.Гр-1	1	0.82	0.82	0.77	0.77

Модель реконструкції дози внутрішнього опромінення

Модель формування дози внутрішнього опромінення у 1986 р. детально представлена у [7–9, 15], тому у даному повідомленні нема потреби детально зупинитись на опису моделі. Зауважимо лише, що ефективні дози внутрішнього опромінення у 1986 р. були оцінені для 14 радіонуклідів аварійного викиду.

Model of internal exposure dose reconstruction

The model of forming internal exposure doses accumulated in 1986 is presented in detail in [7–9, 15]; therefore, there is no need to describe the model thoroughly. Notice only that effective internal exposure doses accumulated in 1986 were estimated for 14 radionuclides of the accidental fallout. The estimate of annu-

Оцінка річної ефективної дози внутрішнього опромінення усього тіла для дорослих на одиницю випадін¹³⁷Cs в НП (без урахування внеску ¹³¹I) складала 19,7 мкЗв на 1 кБк·м⁻² ¹³⁷Cs на ґрунті і приблизно на 90 % обумовлювалась радіонуклідами ¹³⁷Cs і ¹³⁴Cs. З урахуванням внеску в ефективну дозу опромінення від ¹³¹I, її оцінка становить 63 мкЗв на 1 кБк·м⁻² ¹³⁷Cs [15].

Модель реконструкції доз внутрішнього опромінення суб'єктів ДРУ починаючи з 1987 р.

Для реконструкції індивідуалізованої дози суб'єкта ДРУ, який проживає в *j*-му НП Коростенського району у *T*-й рік після аварії використовуються:

- НП-специфічна функція часової динаміки ¹³⁷Cs у молоці – $c_j^{milk}(t)$;
- абсолютний молочний еквівалент раціону для дорослих жителів Коростенського району $ARME^T$ (л/доба), який залежить від часу, що пройшов після Чорнобильської аварії, і визначається як кількість коров'ячого молока, споживання якого забезпечує таке ж надходження радіоцезію в організм жителів, як і весь раціон;
- відносне вік-залежне надходження ¹³⁷Cs з раціоном жителів району RRI_a , що визначається як відношення надходження радіоцезію з раціоном у представників вікової групи а до надходження радіоцезію з раціоном дорослих.

Параметри моделі та доза внутрішнього опромінення спочатку оцінюються для дорослих мешканців району. Після чого розраховується річна доза внутрішнього опромінення для дітей віку *a* ($D_j^{a,T}$) з використанням дози для дорослих $D_j^{ad,T}$:

$$D_j^{a,T} = D_j^{ad,T} \cdot RRI_a \cdot k_a^{dos} / k_{ad}^{dos} \quad (5)$$

де k_a^{dos} , k_{ad}^{dos} – доза на одиницю надходження (дозовий коефіцієнт) для вікової групи а або дорослих (таблиця 5), відповідно (Зв/Бк).

Таблица 5

Доза внутрішнього опромінення k_a^{dos} і k_{ad}^{dos} від ¹³⁷Cs та ¹³⁴Cs на одиницю надходження для різних вікових груп [9].

Table 5

Internal exposure dose k_a^{dos} and k_{ad}^{dos} from ¹³⁷Cs and ¹³⁴Cs on a unit of intake for various age groups [9].

Радіонуклід / radionuclide	k_a^{dos} , k_{ad}^{dos} (Зв·Бк ⁻¹) для вікової групи, роки / (Sv·Bq ⁻¹) for age group, years				
	0–2	3–7	8–12	13–17	> 18
¹³⁷ Cs	1,00E-08	8,30E-09	9,10E-09	1,20E-08	1,30E-08
¹³⁴ Cs	1,30E-08	1,10E-08	1,30E-08	1,70E-08	1,70E-08

Процедура відновлення дози $D_j^{ad,T}$ суттєво залежить від наявності та об'єму ЛВЛ- та молочного

al effective internal exposure dose of the whole body for adults on a unit of ¹³⁷Cs depositions in settlement (neglecting the contribution of ¹³¹I) constituted 19.7 μSv per 1 kBq · m⁻² of ¹³⁷Cs on the ground and it was up to ~ 90 % stipulated by radio nuclides ¹³⁷Cs and ¹³⁴Cs [15]. Taking into account the contribution to the effective exposure dose from ¹³¹I, its estimation is 63 μSv per 1 kBq · m⁻² of ¹³⁷Cs.

Model of internal exposure dose reconstruction for SRU subjects since 1987

To reconstruct individualized dose of SRU subject residing in the settlement *j* from Korosten raion in year *T* after the accident we use the following:

- settlement-specific function of time dynamics of ¹³⁷Cs in milk, $c_j^{milk}(t)$;
- absolute milk equivalent of diet for adult residents of Korosten raion, $ARME^T$ (L/day), which depends on time after the Chornobyl accident and is defined as such a quantity of cow milk that it supplies the same intake of radiocesium to inhabitant's organism as a total diet;
- relative age-dependent intake of ¹³⁷Cs with diet of residents of the raion, RRI_a , which is defined as a ratio of radio cesium intake with diet for representatives of children age group а to radiocesium intake with diet of adults.

The model parameters and the internal exposure dose are estimated for adult residents of the raion. After that it is calculated the annual internal exposure dose for children of age *a*, $D_j^{a,T}$, using the dose for adults, $D_j^{ad,T}$:

where k_a^{dos} , k_{ad}^{dos} (Sv/Bq) is the dose on a unit of intake (i.e. dose coefficient) for age group а or for adults (see Table 5), respectively.

The reconstruction procedure of the dose $D_j^{ad,T}$ depends significantly from the scope of WBC and

моніторингів в цьому НП. Так, при наявності достатньої кількості ЛВЛ-вимірювань $N_{ad,j}^{LWL,T}$ у *j*-му НП в *T*-му році у дорослих ($N_{ad,j}^{LWL,T} > 10$), доза $D_j^{ad,T}$ оцінюється безпосередньо за результатами ЛВЛ-вимірювань так, що:

$$D_j^{ad,T} = \bar{q}_j^{ad,T} \cdot k_{ad}^{dos} \cdot \Delta T \quad (6)$$

де $\Delta T = 365$ діб; $\bar{q}_j^{ad,T}$ – середнє значення надходження ¹³⁷Cs з раціоном у дорослих жителів *j*-го НП у *T*-му році (Бк/доба). У свою чергу:

$$\bar{q}_j^{ad,T} = \frac{1}{N_{ad,j}^{LWL,T}} \sum_i (Q_{i,j}^{ad,T} \cdot \lambda_{ad}^{Cs}) \quad (7)$$

У (7) $Q_{i,j}^{ad,T}$ – вміст ¹³⁷Cs у організмі *i*-го дорослого жителя *j*-го НП, виміряний у *T*-й рік (Бк); λ_{ad}^{Cs} – стала напіввиведення цезію із організму дорослого (доба⁻¹).

Якщо у *j*-му НП Коростенського району проживання суб'єкта ДРУ у *T*-й рік ЛВЛ-моніторинг не проводився, але мав місце моніторинг вмісту радіоцезію у молоці, то річна доза внутрішнього опромінення для дорослих $D_j^{ad,T}$ розраховується з використанням НП-специфічної «молочної» функції часової динаміки концентрації ¹³⁷Cs у коров'ячому молоці $c_j^{milk}(t)$ (Бк/л) за співвідношенням:

$$D_j^{ad,T} = c_j^{milk}(t) \Big|_{t=T} \cdot ARME^T \cdot k_{ad}^{dos} \cdot \Delta T \quad (8)$$

де $c_j^{milk}(t) \Big|_{t=T}$ – середня концентрація ¹³⁷Cs в молоці, розрахована за функцією $c_j^{milk}(t)$ у момент *t* = *T*.

При недостатньому обсязі та періодичності як ЛВЛ, так і молочного моніторингу в *j*-му НП для оцінки дози $D_j^{ad,T}$ передбачене застосування процедури встановлення параметрів функції $c_j^{milk}(t)$ з використанням результатів молочного моніторингу в довколишніх НП. Структурна схема моделі реконструкції, розроблена для індивідуалізації доз опромінення суб'єктів ДРУ Коростенського району, представлена на рисунку 1.

Функція $c_j^{milk}(t)$ апроксимувалась наступною математичною формою:

$$c_j^{milk}(t) = a_j^{milk} \cdot (b_j \cdot \exp(-\lambda_{j1}^{milk} \cdot t) + (1 - b_j) \exp(-\lambda_{j2}^{milk} \cdot t)) \quad (9)$$

де a_j^{milk} , b_j , λ_{j1}^{milk} та λ_{j2}^{milk} – параметри, що оцінюються методом найменших квадратів

Усього «молочна» функція була оцінена для 109 НП Коростенського району. У селах Беги, Жабче, Мединівка та Нивки потужність «молочного»

milk monitorings in the settlement. Thus, if there is enough number of WBC measurements, $N_{ad,j}^{LWL,T}$, at the settlement *j* in year *T* for adults ($N_{ad,j}^{LWL,T} > 10$), then the dose $D_j^{ad,T}$ is estimated directly by the results of WBC measurements, such as:

with $\Delta T = 365$ days; $\bar{q}_j^{ad,T}$ is mean intake of ¹³⁷Cs with ration for adults of the settlement *j* in year *T* (Bq/day). And

Here in (7) $Q_{i,j}^{ad,T}$ is content of ¹³⁷Cs in the body of adult person *i* from the settlement *j* measured in year *T* (Bq); λ_{ad}^{Cs} is a constant of half-removal of cesium from the body of adult (day⁻¹).

If in the settlement *j* of Korosten raion, where the SRU subject resides, in year *T* the WBC monitoring was not held but it took place the monitoring of radiocesium content in milk, then annual internal exposure dose for adults, $D_j^{ad,T}$, is calculated using settlement-specific ‘milk function’ of time dynamics of ¹³⁷CS concentration in cow milk, $c_j^{milk}(t)$ (Bq/L), as

where $c_j^{milk}(t) \Big|_{t=T}$ is mean concentration of ¹³⁷Cs in milk, which is evaluated by the function $c_j^{milk}(t)$ at moment *t* = *T*.

If the scope and periodicity of WBC are not sufficient, as well as of the milk monitoring in the settlement *j*, in order to estimate the dose $D_j^{ad,T}$ the special procedure of parameters reconstruction for the function $c_j^{milk}(t)$ is used. It is based on results of the milk monitoring in neighboring settlements. A structural scheme of the reconstruction model, which is elaborated for individualization of exposure doses for SRU subjects of Korosten raion, is presented in Picture 1.

The function $c_j^{milk}(t)$ was approximated by the formula

where a_j^{milk} , b_j , λ_{j1}^{milk} , and λ_{j2}^{milk} are parameters to be estimated by the Least Squares method.

Totally ‘milk function’ was estimated for 109 settlements of Korosten raion. In villages Behy, Zhabche, Medynivka, and Nyvky the power of

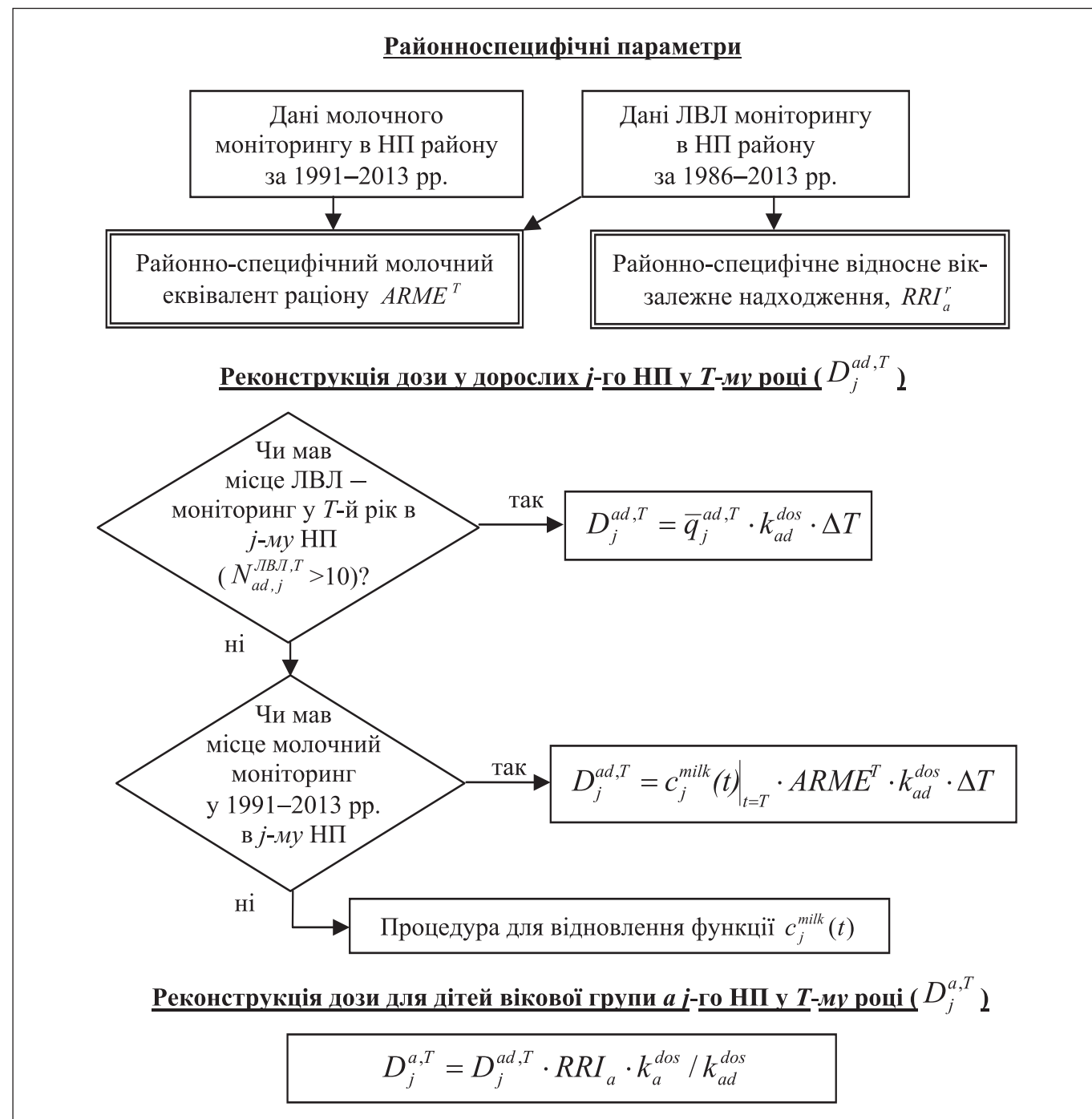


Рисунок 1. Загальна схема послідовності процедур в моделі реконструкції індивідуалізованих доз внутрішнього опромінення суб'єктів ДРУ, що проживають в НП Коростенського району.

моніторингу не задовольняла загальним умовам побудови функції $c_j^{milk}(t)$, і тому для кожного з цих НП функцію $c_j^{milk}(t)$ оцінювали з використанням результатів «молочного» моніторингу у прилеглих НП.

Чисельне значення абсолютного районного «молочного» еквіваленту раціону для дорослих жителів Коростенського району у поточному році T ($ARME^T$) визначається як середнє (зважене за кількістю ЛВЛ-вимірювань) значення молочних еквівалентів раціону для дорослих ($\bar{w}_{i,j}^{T,ad}$), розрахованих для окремих ЛВЛ-вимірювань за співвідношенням:

milk monitoring did not satisfy general conditions for reconstruction of the function $c_j^{milk}(t)$, and therefore, for each of these settlements the function $c_j^{milk}(t)$ was estimated based on results of milk monitoring in neighboring settlements.

Numerical value of absolute raion 'milk' equivalent of the diet for adults of Korosten raion in current year T , $ARME^T$, is defined as mean value (i.e., weighted over the number of WBC measurements) of milk equivalents of the diet for adults, $\bar{w}_{i,j}^{T,ad}$, namely

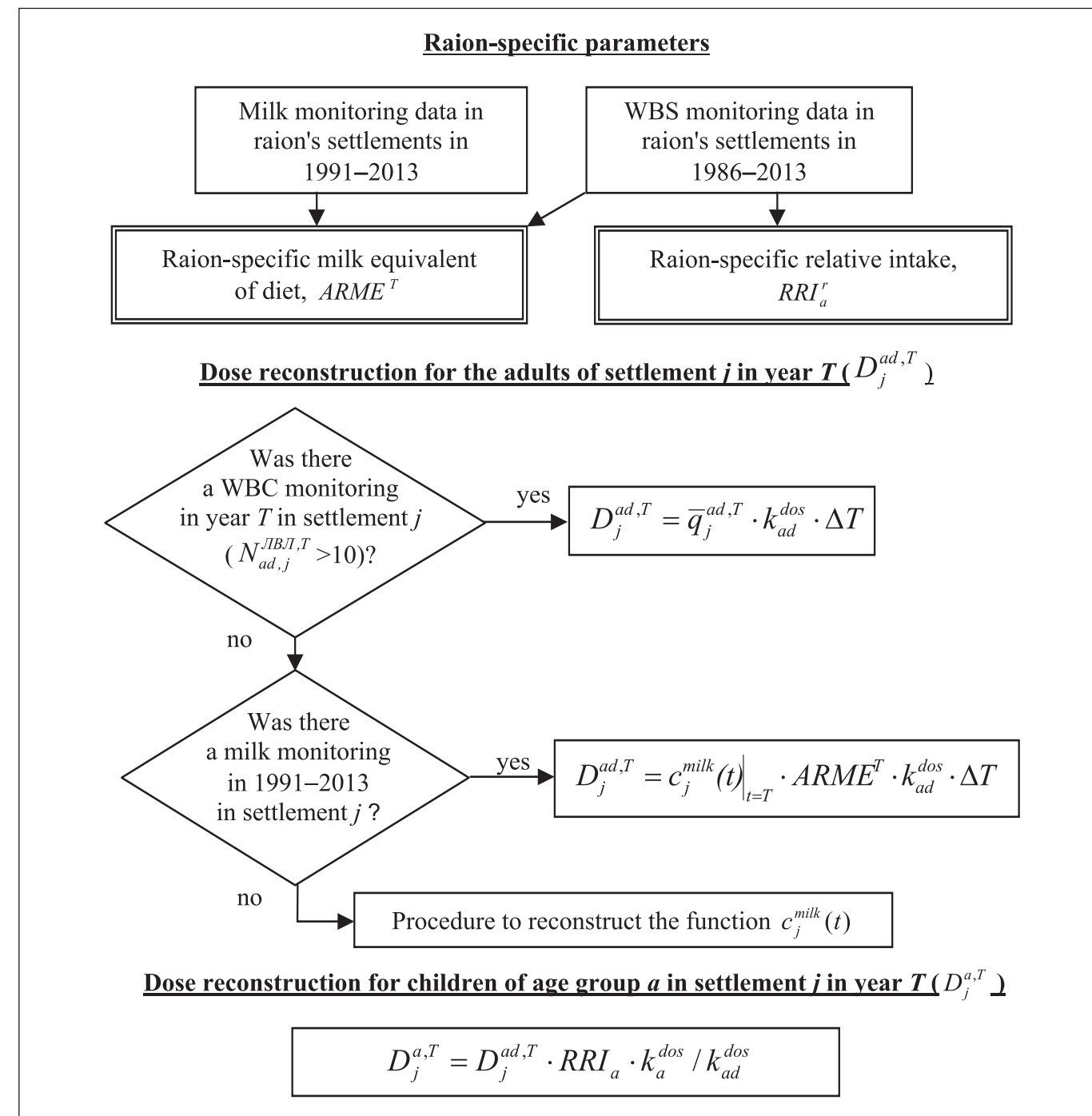


Figure 1. General scheme of a sequence of procedures in the model of reconstruction individualized internal exposure doses for SRU subjects residing in settlements of Korosten raion.

$$ARME^T = \frac{1}{N_{ad}^T} \sum_i \bar{w}_{i,j}^{T,ad} \quad (10)$$

де N_{ad}^T – кількість ЛВЛ-вимірювань в районі серед дорослих у поточний рік T . Значення $\bar{w}_{i,j}^{T,ad}$ оцінювалось як: where N_{ad}^T is the number of WBC measurements among adults of the raion in current year T . The $\bar{w}_{i,j}^{T,ad}$ was estimated as

$$\bar{w}_{i,j}^{T,ad} = \frac{(Q_{i,j}^{ad,T} \cdot \lambda_{ad}^{Cs})}{c_j^{milk}(t)|_{t=T}} \quad (11)$$

де $Q_{i,j}^{ad,T}$ – вміст ^{137}Cs в організмі i -го дорослого жителя j -го НП у поточному році T . where $Q_{i,j}^{ad,T}$ is ^{137}Cs content in organism of adult person i from settlement j in current year T .

При розрахунку брали до уваги дані моніторингу всіх НП розглядуваного району, незалежно від того, чи проживають у цих НП суб'єкти ДРУ. У таблиці 6 наведені статистичні характеристики параметру $ARME^T$, оцінені для жителів Коростенського району для кожного року з інтервалу 1987–2016 рр. Активність ^{137}Cs у організмі та концентрація ^{137}Cs у молоці, що подаються у таблиці 6, усереднені за роком, у який проводився ЛВЛ-моніторинг.

Таблиця 6

Числові значення середньорайонних абсолютних молочних еквівалентів раціону $ARME^T$, оцінені окремо для жителів сільських НП Коростенського району і міста Коростень у період 1987–2013 рр.

Table 6

Numerical values of mean raion absolute milk equivalents of diet, $ARME^T$, estimated separately for residents of rural settlements of Korosten raion and the city of Korosten in the period of 1987–2013.

Рік / year	Села Коростенського району / villages of Korosten raion				м. Коростень / the city of Korosten			
	К-сть ЛВЛ-вимірювань Numb. of WBC meas.	Активність ^{137}Cs в організмі, Бк ^{137}Cs activity in organism, Bq	Концентрація ^{137}Cs у молоці, Бк/л ^{137}Cs concentration in milk, Bq/L	$ARME^T$, л-доба $^{-1}$ / L-day $^{-1}$ ArM STD	К-сть ЛВЛ-вимірювань Numb. of WBC meas.	Активність ^{137}Cs в організмі, Бк ^{137}Cs activity in organism, Bq	Концентрація ^{137}Cs у молоці, Бк/л ^{137}Cs concentration in milk, Bq/L	$ARME^T$, л-доба $^{-1}$ // L-day $^{-1}$ ArM STD
1987	60	21.346	104	1.84 2.09	731	3.766	220	0.11 0.17
1988	407	9.541	66	1.05 1.03	*			0.16 0.46
1989	*			0.80 1.32	*			0.16 0.46
1990	*			0.60 0.99	*			0.16 0.46
1991	363	1.640	32	0.44 0.54	350	3.955	108	0.23 1.31
1992	*			0.50 0.82	*			0.16 0.46
1993	*			0.60 0.99	*			0.16 0.46
1994	217	1.966	55	0.70 0.28	780	1.311	88	0.09 0.27
1995	3,867	2.539	22	0.73 2.17	216	1.817	84	0.14 0.14
1996	819	3.930	21	1.14 2.17	410	2.834	81	0.22 0.20
1997	1,381	4.576	29	1.18 0.93	1,984	2.740	79	0.22 0.20
1998	570	6.165	35	1.39 1.46	1,892	2.069	77	0.17 0.82
1999	901	4.326	32	0.94 0.78	615	1.314	75	0.11 0.15
2000	421	5.956	43	1.17 1.53	*			0.12 0.35
2001	353	3.277	24	1.11 1.53	205	1.697	72	0.15 0.18
2002	*			0.95 1.57	*			0.12 0.35
2003	358	3.530	45	0.78 0.93	483	1.242	70	0.11 0.35
2004	308	3.442	41	0.71 0.51	414	1.089	68	0.10 0.51
2005	306	3.634	35	1.08 0.88	53	811	67	0.08 0.06
2006	270	3.997	30	1.35 1.00	586	516	66	0.05 0.08
2007	478	3.286	30	1.04 0.67	1,016	1.423	64	0.14 0.13
2008	512	3.558	31	1.13 1.21	81	671	63	0.07 0.04
2009	*			1.10 1.82	*			0.16 0.46
2010	*			1.10 1.82	*			0.16 0.46
2011	441	1.899	27	0.66 0.64	641	2.404	60	0.25 0.35
2012	488	3.473	27	1.18 0.98	288	2.308	59	0.25 0.10
2013	338	3.162	31	1.08 1.15	84	2.755	58	0.30 0.30
2014-2016	*			0.97 1.62	*			0.27 0.78

Примітка. *Кількість ЛВЛ-вимірювань менше 20, приймалося експертне рішення щодо величини $ARME^T$.
Note. *Number of WBC measurements was less than 20, and expert decision was taken concerning the value of $ARME^T$.

Для розрахунку параметрів таблиці 6 відбирали дані, які задовольняють наступним умовам:
➤ вік особи, у якої проводились ЛВЛ-вимірювання, ≥ 18 ;
➤ населені пункти, кількість ЛВЛ-вимірювань, у яких в поточний рік ≥ 20 ;
➤ середня по НП концентрація ^{137}Cs в молоці в поточному році більше 10 Бк/л.

При недостатній кількості ЛВЛ-вимірювань у поточному році (менше 20 вимірювань) використовували узагальнені експертні оцінки $ARME^T$.

Відносне районно-специфічне міжвікове надходження радіоцезію з раціоном (RRI_a)

Параметр RRI_a використовується для розрахунку доз внутрішнього опромінення від радіоцезію для різних дитячих вікових груп. Введення параметру RRI_a базується на припущенні, що відносне надходження радіоцезію з раціоном між різними віковими групами дітей і дорослих можна прийняти приблизно сталим для жителів усіх НП одного району.

Параметр RRI_a розраховується як усереднене по роках періоду 1986–2013 рр. значення параметру відносного (міжвікового) надходження $f_a^{Cs,T}$, який визначається за співвідношенням:

$$f_a^{Cs,T} = \frac{1}{n_{a,j}^{ЛВЛ,T}} \sum_j f_{a,j}^{Cs,T} \tag{12}$$

де $n_{a,j}^{ЛВЛ,T}$ – кількість НП, для яких було розраховано НП-специфічне відносне надходження, а параметр $f_{a,j}^{Cs,T}$ характеризує міжвікове надходження радіоцезію з раціоном для j -го НП у T -му році. Для вікової групи a :

$$f_{a,j}^{Cs,T} = \frac{\bar{q}_{a,j}^T}{\bar{q}_{ad,j}^T} = \frac{\lambda_a^{Cs} \cdot \bar{Q}_j^{a,T}}{\lambda_{ad}^{Cs} \cdot \bar{Q}_j^{ad,T}} \tag{13}$$

де λ_a^{Cs} , λ_{ad}^{Cs} – константи напіввиведення цезію (1/доба) з організму дітей віку a та дорослих відповідно; $\bar{Q}_j^{a,T}$ та $\bar{Q}_j^{ad,T}$ – середнє значення вмісту ^{137}Cs у організмі (Бк), зареєстровані при ЛВЛ-вимірюваннях у T -й рік у j -му НП як у дітей віку a , так і у дорослих.

Значення $f_{a,j}^{Cs,T}$ розраховували для чотирьох вікових груп дітей: ≤ 2 , 3–7, 8–12, 13–17 років. При розрахунку $f_{a,j}^{Cs,T}$ розглядали лише ті ЛВЛ-вимірювання активності ^{137}Cs у організмі жителів, які принаймні на 30 % перевищували МДА приладу.

У таблиці 7 наведені статистичні характеристики параметру RRI_a , встановлені для різних вікових груп дітей Коростенського району. Статистична дос-

For computation of parameters in Table 6, the data were selected satisfying the following conditions:

- age of a person, for which WBC measurements were made, ≥ 18 ;
- settlements, where the number of WBC measurements in current year, ≥ 20 ;
- mean over the settlement concentration of ^{137}Cs in milk in current year exceeds 10 Bq/L.

Under insufficient number of WBC measurements in current year (less than 20 measurements) generalized expert estimates $ARME^T$ were used.

Relative raion-specific intake of radiocaesium with diet for different age groups, RRI_a

The parameter RRI_a is used to evaluate doses of internal exposure from radiocaesium for various children’s age groups. Introduction of the parameter RRI_a is based on assumption that the relative radiocaesium intake with ration between various age groups of children and adults can be taken approximately constant for residents of all settlements of a single raion.

The parameter RRI_a is evaluated as a value of relative (inter-age) intake $f_a^{Cs,T}$, which is averaged in years of the period of 1986–2013:

where $n_{a,j}^{ЛВЛ,T}$ is the number of settlements, for which settlement-specific relative intake was evaluated, and the parameter $f_{a,j}^{Cs,T}$ characterizes inter-age intake of radiocaesium with ration for settlement j in year T . For age group a , it holds

where λ_a^{Cs} and λ_{ad}^{Cs} are constants of half-removal of caesium (1/day) from body of children of age a and of adults, respectively; $\bar{Q}_j^{a,T}$ and $\bar{Q}_j^{ad,T}$ are mean values of ^{137}Cs content in organism (Bq), which are measured in WBC in year T in settlement j for children of age a and adults, respectively.

The value $f_{a,j}^{Cs,T}$ was evaluated for four age groups of children: ≤ 2 , 3–7, 8–12, and 13–17 years. In evaluation of $f_{a,j}^{Cs,T}$, were considered only such WBC measurements of ^{137}Cs activity in organism of residents that at least at 30 % exceeded the MDA of device.

Table 7 presents statistical characteristics of the parameter RRI_a , established for various age groups of children of Korosten raion. Statistical signifi-

Таблица 7
Числові значення відносного міжвікового надходження радіоцезію з раціоном (RRI_a) для різних вікових груп дітей Коростенського району.

Table 7
Numerical values of relative inter-age radiocesium intake with diet, RRI_a , for various age groups of children from Korosten raion.

Вікова група <i>a</i> , років Age group <i>a</i> , years	Кількість НП N of settlements	<i>RRI_a</i>				
		ArM	STD	GM	GSD	Медіана / median
<i>Села Коростенського р-ну / villages of Korosten raion</i>						
0–7	85	1,24	0,66	1,12	1,6	1,08
8–12	124	0,98	0,42	0,92	1,4	0,94
13–17	121	0,87	0,23	0,84	1,3	0,86
≥ 18	207	1	0	1	1	1
<i>м. Коростень / City of Korosten</i>						
0–7	1	1,28	0,31	1,25	1,3	1,31
8–12	1	1,03	0,23	1,01	1,3	1,08
13–17	1	0,9	0,18	0,88	1,2	0,89
≥ 18	1	1	0	1	1	1

товірність параметрів розподілу RRI_a для зазначених вікових груп доведена з використанням статистичних тестів: Вілкоксона (непараметричний) та Стьюдента (параметричний).

Внесок ^{134}Cs у дозу внутрішнього опромінення
Радіоізотопи ^{134}Cs суттєво впливали на величину дози внутрішнього опромінення населення у перші роки після аварії. Для розрахунку внеску ^{134}Cs в дозу опромінення приймали, що відношення вмісту ^{134}Cs до ^{137}Cs у продуктах харчування на час аварії складало 0,5. Оскільки радіологічні характеристики цих двох радіонуклідів ідентичні, для оцінки дози від ^{134}Cs , дозу від ^{137}Cs ($D_{137}^{a,T}$) коригували з урахуванням фізичного періоду напіврозпаду ^{134}Cs (2,06 роки).
Сумарну дозу ($D^{a,T}$) розраховували за співвідношенням:

$$D^{a,T} = D_{137}^{a,T} (1 + 0.5 \cdot k_T \cdot k_a), \tag{14}$$

де k_T — коригуючий фактор, що враховує радіоактивний розпад ^{134}Cs , k_a — відношення дозових коефіцієнтів ^{134}Cs та ^{137}Cs для вікової групи a (таблиця 5).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ
Оцінку індивідуалізованих доз опромінення суб'єктів ДРУ Коростенського району проводили у 2 етапи.
1. Формування референтної «матриці доз», елементом якої є розраховані річні дози (зовнішнього, внутрішнього і сумарного) опромінення представників кожної вікової групи a для j -го НП у T -й рік із інтервалу 1986–2016 pp.

cance of the distribution parameters of RRI_a for abovementioned age groups is proven based on statistical tests: Wilkinson (nonparametric) and Student (parametric).

Contribution of ^{134}Cs in internal exposure dose
Radioisotopes ^{134}Cs made essential contribution to internal exposure dose of the population in first years after the accident. To evaluate the contribution of ^{134}Cs exposure to the dose it was assumed that the ratio of ^{134}Cs content to ^{137}Cs in meal at the moment of the accident constituted 0.5. Because radiological characteristics of those two radionuclides are identical, in order to estimate the dose from ^{134}Cs , the dose from ^{137}Cs , $D_{137}^{a,T}$, was corrected taking account for physical period of half-decay of ^{134}Cs (2.06 years).
The total dose $D^{a,T}$ was evaluated as

where k_T is correcting factor taking account for radioactive decay of ^{134}Cs , and k_a is ratio of dose coefficients of ^{134}Cs and ^{137}Cs for age group a (see Table 5).

RESULTS AND DISCUSSION
Estimation of individualized exposure doses of SRU subjects from Korosten raion was made in the next two stages.
1. Forming of the reference ‘dose matrix’, whose matrix elements are evaluated annual doses (of external, internal, and total) exposure for representatives of each age group a of settlement j in year T of the interval 1986–2016.

2. Встановлення для кожного суб'єкта ДРУ (на основі інформації «матриці доз») індивідуалізованої річної дози зовнішнього гама-опромінення та ефективної дози внутрішнього опромінення усього тіла в залежності від:
- поточного року з інтервалу 1986–2016 pp.;
 - вікової групи, до якої суб'єкт належав у поточному році;
 - НП проживання у поточному році;
 - соціальної групи у поточному році (якщо вона відома).

У таблиці 8 наведено середні значення річних індивідуалізованих доз зовнішнього, внутрішнього і сумарного опромінення дорослих жителів сільських НП Коростенського району та окремо міста Корос-

2. For each SRU subject, based on information in ‘dose matrix’, establishing the individualized annual dose of internal exposure of the whole body in dependence on:
- current year from the interval 1986–2016,
 - are group to which the subject belonged in current year,
 - settlement of residence in current year,
 - social group in current year if it is known.

Table 8 presents mean values of annual individualized doses of external, internal, and total exposure for adult residents of settlements of Korosten raion and separately of Korosten city. There are

Таблица 8
Індивідуалізовані дози сумарного (зовнішнього і внутрішнього) опромінення, реконструйовані для суб'єктів ДРУ сільських НП Коростенського району та міста Коростень.

Table 8
Individualized doses of total (external and internal) exposure, reconstructed for SRU subjects from rural settlements of Korosten raion and of Korosten city.

Рік (часовий інтервал) Year (or time interval)	Села Коростенського р-ну / villages of Korosten raion			м. Коростень / city of Korosten		
	Середня річна індивідуалізована доза, мЗв / mean annual individualized dose, mSv					
	зовнішня / external	внутрішня / internal	сумарна / total	зовнішня / external	внутрішня / internal	сумарна / total
1986	4.65	2.22	6.87	4.22	5.67	9.90
1987	1.43	0.93	2.36	1.28	0.17	1.44
1988	0.94	0.39	1.33	0.84	0.18	1.02
1989	0.71	0.22	0.93	0.63	0.14	0.77
1990	0.57	0.13	0.70	0.51	0.11	0.62
1991	0.48	0.08	0.56	0.43	0.13	0.56
1992	0.42	0.07	0.50	0.38	0.08	0.46
1993	0.38	0.07	0.45	0.34	0.08	0.41
1994	0.35	0.07	0.42	0.31	0.06	0.37
1995	0.32	0.07	0.39	0.29	0.06	0.35
1996	0.31	0.09	0.40	0.27	0.10	0.37
1997	0.29	0.08	0.37	0.26	0.08	0.34
1998	0.28	0.09	0.37	0.25	0.08	0.32
1999	0.26	0.06	0.32	0.23	0.04	0.28
2000	0.25	0.06	0.32	0.23	0.04	0.27
2001	0.24	0.05	0.30	0.22	0.05	0.27
2002	0.23	0.05	0.28	0.21	0.04	0.25
2003	0.22	0.03	0.26	0.20	0.04	0.24
2004	0.22	0.03	0.25	0.19	0.05	0.24
2005	0.21	0.04	0.25	0.18	0.03	0.21
2006	0.20	0.05	0.25	0.18	0.03	0.21
2007	0.19	0.04	0.23	0.17	0.04	0.21
2008	0.19	0.04	0.22	0.17	0.02	0.19
2009	0.18	0.04	0.22	0.16	0.05	0.21
2010	0.17	0.04	0.21	0.15	0.05	0.20
2011	0.17	0.02	0.19	0.15	0.07	0.22
2012	0.16	0.03	0.19	0.14	0.07	0.21
2013	0.15	0.03	0.18	0.14	0.08	0.22
2014	0.15	0.03	0.18	0.13	0.07	0.21
2015	0.14	0.02	0.17	0.13	0.07	0.20
2016	0.14	0.02	0.16	0.12	0.07	0.19
Середня накопичена індивідуалізована доза, мЗв / mean accumulated individualized dose, mSv						
1986–2000	11.6	4,6	16.2	10.5	7.0	17.5
2001–2016	2.96	0,55	3.51	2.65	0.83	3.47
1986–2016	14.6	5,2	19.8	13.1	7.8	20.9

тень. Представлено також оцінки доз, які б могли отримати дорослі жителі Коростенського району (при умові проживання на території району) за окремі періоди опромінення:

- перші 15 років після аварії (1986–2000 pp.);
- наступні 15 років (2001–2016 pp.);
- 30 років після аварії (1986–2016 pp.).

Опромінення жителів сільських НП Коростенського району та мешканців м. Коростень має деякі відмінності. Так, дози зовнішнього опромінення (як щорічні, так і накопичені), отримані сільськими жителями району, в середньому на 10 % більші, ніж дози мешканців м. Коростень. У той же час величина внутрішнього опромінення жителів м. Коростень в середньому більше на 50 % такої ж величини для жителів сільських населених пунктів Коростенського району.

Доза, накопичена за перші 15 років після аварії (1986–2000 pp.), має значний внесок у опромінення мешканців району (як сільських, так і міських). Її величина становить приблизно три чверті від дози, накопиченої за 30 років після аварії (1986–2016 pp.). Індивідуалізована доза, отримана мешканцями Коростенського району у 1986 р. дає найбільший внесок у накопичену за післяаварійні роки дозу опромінення. При цьому, якщо для жителів сільських НП району доза внутрішнього опромінення в 1986 р. оцінюється як величина у 2 рази менша від дози зовнішнього опромінення, то для жителів м. Коростень саме у 1986 р. внутрішнє опромінення було переважаючим. Починаючи з 1987 р., зовнішнє опромінення для всього населення Коростенського району було переважаючим у сумарній дозі опромінення. У таблиці 9 представлено відносний (%) розподіл населених пунктів Коростенського району Житомирської області та 9 інших районів [5, 6], де проживали суб’єкти ДРУ і для яких були розраховані індивідуалізовані дози опромінення, за інтервалами накопичених доз, які могли отримати дорослі жителі зазначених районів при умові проживання в районі протягом 30 років, починаючи з 1986 р. Методики, які використовувались для оцінки накопичених доз, враховували «референтне» для всієї території України співвідношення радіонуклідів у випадіннях та район- або НП-специфічні характеристики радіоактивного забруднення [5, 6, 10].

Як видно з таблиці 9, жителі ~ 66 % НП Коростенського району за 30 років після аварії (за умови постійного проживання в районі) могли отримати дози у інтервалі 5–20 мЗв. Для жителів ~ 25 % НП накопичена за 30 років доза оцінена в інтервалі 20–50 мЗв, а для 7 % НП цього ж району – як більша

also estimates of doses, which could obtain adult residents of Korosten raion (provided they lived at the territory of the raion) for various periods of exposure:

- first 15 years after the accident (1986–2000),
- next 15 years (2001–2016),
- 30 years after the accident (1986–2016).

Exposure of residents of rural settlements of Korosten raion and the residents of Korosten city have some difference. Thus, external exposure doses (both annual and accumulated), obtained by rural residents of the raion, in average are at 10% larger than the ones for residents of Korosten city. At the same time, internal exposure dose for residents of Korosten city is at 50 % larger than the one for rural residents of the raion.

The dose accumulated for the first 15 years after the accident (1986–2000) makes essential contribution in exposure of residents of the raion (both rural and urban). Its value constitutes about 3/4 of the dose accumulated for 30 years after the accident (1986–2016). Individualized dose obtained by residents of Korosten raion in 1986 makes the most contribution in accumulated exposure dose during all the post-accidental years. At the same time, if for residents of rural settlements of the raion the internal exposure dose in 1986 is estimated as a value which is twice less than external exposure dose, then for residents of Korosten city in 1986 internal exposure was prevalent. Starting from 1987, a component of external exposure has been prevalent for all the population of Korosten raion. Table 9 presents relative (in %) distribution of settlements of Korosten raion of Zhytomyr Oblast and of 9 other raions [5, 6], where SRU subjects resided and for which individualized exposure doses were evaluated, by intervals of accumulated doses, that adults of this raions could obtain, provided they resided in the raion for 30 years starting from 1986. The methods used to estimate the accumulated doses were taking into account the ‘reference’ ratio of radionuclides in precipitation and district-specific or NP-specific characteristics of radioactive contamination for the whole territory of Ukraine [5, 6, 10].

As seen from Table 9, residents of ~ 66 % settlements of Korosten raion for 30 years after the accident (considered they permanently resided in the raion) could obtain doses within 5–20 mSv. For residents of ~ 25 % settlements the dose accumulated for 30 years is estimated in the interval 20–50 mSv, and

Таблиця 9
Відносний розподіл НП районів індивідуалізації дози за інтервалами сумарної (зовнішньої і внутрішньої) дози опромінення усього тіла, яка могла бути накопичена дорослими жителями за 30 післяаварійних років.

Table 9
Relative distribution of settlements of the raion, where the dose was individualized, by intervals of total (external and internal) exposure dose of the whole body, which could be accumulated by adult residents for 30 post-accidental years.

Район Raion	Кількість НП N of settlements	Інтервал накопичених доз, мЗв / interval of accumulated doses, mSv				
		≤ 5	5–10	10–20	20–50	> 50
		відносна кількість НП (%) / relative number of settlements (%)				
Житомирська обл. / Zhytomyr Oblast						
Народицький	82	1,2	2,5	13,6	46,9	35,8
Овруцький	171	2,9	2,4	21,8	64,7	8,2
Олевський	63	-	3,2	50,8	41,3	4,8
Коростенський	115	2,6	29,8	36,0	24,6	7,0
Київська обл. / Kyiv Oblast						
Іванківський	90	13,5	36,0	42,7	7,9	-
Рівненська обл. / Rivne Oblast						
Дубровицький	61	-	3,4	37,3	54,2	5,1
Рокитнівський	46	2,3	4,7	30,2	55,8	7,0
Сарненський	72	1,5	40,6	49,3	8,7	-
Чернігівська обл. / Chernihiv Oblast						
Козелецький	113	74,3	22,1	3,5	-	-
Ріпкинський	128	65,6	21,1	7,8	4,7	0,8

за 50 мЗв. Порівнюючи накопичені за 30 років індивідуалізовані дози населення Коростенського району з іншими районами Житомирської області, можна бачити, що для жителів 83 % НП Народицького, 73 % НП Овруцького та 46 % НП Олевського районів ця величина знаходиться в інтервалі доз більше 20 мЗв. При цьому для ~ 36 % НП Народицького, 8 % НП Овруцького та 5 % НП Олевського районів вона є більшою 50 мЗв. Накопичена доза у інтервалі 5–20 мЗв оцінена для мешканців 16 % НП Народицького району, а також для жителів 24 та 54 % НП Овруцького та Олевського районів, відповідно. Тобто, дозове навантаження, яке отримали жителі Коростенського району за 30 років після аварії на ЧАЕС, нижче порівняно з іншими районами Житомирської області.

ВИСНОВКИ

Розроблено еколого-дозиметричну модель для індивідуалізації доз зовнішнього та внутрішнього опромінення суб’єктів ДРУ, що мешкають в НП Коростенського району Житомирської області. Модель базується на результатах радіоекологічного (грунт, продукти харчування) та дозиметричного моніторингів (ЛВЛ-вимірювання), який мав місце у 1986–2013 pp. на території північних областей Ук-

for 7 % settlements of the raion as > 50 mSv. Comparing accumulated for 30 years individualized doses of population of Korosten raion with other raions of Zhytomyr Oblast, one can see that for residents of 83 % of settlements from Narodytskyy raion, 73% of Ovrutskyy one, and 46 % of Olevskyy one this value is in the dose range over 20 mSv. At that for ~ 36 % of settlements of Narodytskyy raion, 8% of settlements of Ovrutskyy one, and 5 % of settlements of Olevskyy one it was > 50 mSv. Accumulated dose in the interval 5–20 mSv is estimated for residents of 16 % settlements of Narodytskyy raion, and also 24 % and 54 % for residents of Ovrutskyy and Olevskyy raion, respectively. Thus, exposure doses obtained by residents of Korosten raion for 30 years after the accident are lower vs. with other raions of Zhytomyr Oblast.

CONCLUSIONS

The ecological-dosimetric model is elaborated for individualization of external and internal exposure doses of SRU subjects residing in settlements of Korosten raion of Zhytomyr Oblast. The model is based on the results of radio-ecological monitoring (ground, meal) and dosimetric one (WBC measurements) that took place in 1986–2013 at the territory of northern oblasts of Ukraine in the

раїни в рамках програми Загальнодозиметричної паспортизації [1–4]. Інформація про результати цих моніторингів зберігається в базі даних Центрального еколого-дозиметричного реєстру лабораторії радіологічного захисту ННЦРМ.

Річна доза за кожний післяаварійний рік для мешканців НП Коростенського району представляється у вигляді двох складових: річної ефективної дози зовнішнього гамма-опромінення (за рахунок радіоактивних випадінь на ґрунті) і внутрішнього опромінення всього тіла (за рахунок споживання забруднених радіоактивними ізотопами продуктів харчування). Для 1986 року доза вираховується від усіх основних радіонуклідів радіоактивного аварійного викиду, а після 1987 р. — лише від радіоізотопів цезію (^{134}Cs та ^{137}Cs).

Дози зовнішнього і внутрішнього опромінення (річні та накопичені) оцінені для населення різних вікових груп, яке проживає у НП Коростенського району (близько 100 НП). Окремо представлено дози для сільських НП району та для м. Коростень за кожний рік з інтервалу 1986–2016 рр. Наведені оцінки накопичених доз за перші 15 післяаварійних років, за період 2000–2016 рр., та за 30-річний період після аварії. Середня доза, накопичена за 30 років після аварії на ЧАЕС, для жителів сільських НП Коростенського району оцінена на рівні 19,8 мЗв, а для жителів м. Коростень — 20,9 мЗв.

Проведене порівняння результатів розрахунку індивідуалізованих доз, накопичених за період 30 років після аварії (1986–2016 рр.), для мешканців Коростенського району і суб'єктів ДРУ, що проживають в дев'яти районах Житомирської, Київської, Рівненської та Чернігівської областей. Показано, що за цей період дозове навантаження жителів Коростенського району є нижчим порівняно з Народицьким, Овруцьким та Олевським районами Житомирської області.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ліхтарьов І. А., Ковган Л. М., Масюк С. В., Іванова О. М., Чепурний М. І., Бойко З. Н., Герасименко В. Б. Основні принципи та досвід проведення комплексної дозиметричної паспортизації населених пунктів України. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 75-103.
2. Василенко В. В., Пікта В. О., Ліхтарьов І. А., Нечаєв С. Ю., Циганков М. Я., Литвинець Л. О., Шпаченко В. І. Багаторічний комплексний моніторинг внутрішнього опромінення населення радіоактивно забруднених територій України після аварії на ЧАЕС. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки. Національна доповідь України. Київ, 2016. С. 20-25.

frame of general dosimetric passportization Program [1–4]. Information about the results of the monitorings is preserved in database of Central ecological-dosimetric register of Radiation Protection Laboratory of NRCRM.

Annual dose for each post-accidental year for residents of settlements of Korosten raion is decomposed in two components: (a) annual effective dose of external gamma exposure (die to radioactive depositions on the ground), and (b) internal exposure of the whole body (due to consumption of meal contaminated by radioactive isotopes). For 1986, the dose is evaluated from all main radionuclides of radioactive accidental fall-out, and after 1987 — only from radio isotopes of cesium, ^{134}Cs and ^{137}Cs .

External and internal exposure doses (annual and accumulated) are estimated for population of various age groups residing in settlements of Korosten raion (about 100 settlements). Separately are presented the doses for rural settlements of the raion and for the city of Korosten for each year of the interval 1986–2016. The estimates are presented for first 15 post-accidental years, for the period of 2000–2016, and for 30 year period after the accident. Mean dose accumulated for 30 years after the accident for residents of rural settlements of Korosten raion is estimated as 19.8 mSv, and for residents of Korosten city as 20.9 mSv.

A comparison is made of estimates of individualized doses accumulated for the period of 30 years after the accident (1986–2016) for residents of Korosten raion and for SRU subjects residing in nine raions of Zhytomyr, Kyiv, Rivne, and Chernihiv oblasts. It is shown that during this period the dose load of residents of Korosten raion is lower compared with the one for Narodytsky, Ovrutsky, and Olevsky raions of Zhytomyr Oblast.

REFERENCES

1. Likhtarov I. A., Kovgan L. M., Masiuk S. V., Ivanova O. M., Chepurny M. I., Boyko Z. N., Gerasymenko V. B. Basic principles and practices of integrated dosimetric passportization of the settlements in Ukraine. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:75-103.
2. Vasilenko W, Pikta VO, Lichtarov I. A., Nechaev SYu, Tsigankov MYa, Litvinets LO, Shpachenko VI. [Long-term integrated internal exposure monitoring of the population of radioactively contaminated territories of Ukraine after the Chornobyl accident]. In: Thirty years of the Chernobyl disaster: radiological and medical implications. National report of Ukraine. Kyiv, 2016. p. 20-5. Ukrainian.

3. Радіаційно-дозиметрична паспортизація населених пунктів території України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок аварії ЧАЕС, включаючи тиреодозиметричну паспортизацію. Інструктивно-методичні вказівки: «Методика-96» / Ліхтарьов І. А., Ковган Л. М., Табачний Л. Я. та ін. ; МОЗ України, Мінчорнобиль України, НЦРМ АМНУ, ІРЗ ТНУ. Київ, 1996. 74 с.

4. Реконструкція та прогноз доз опромінення населення, яке мешкає на територіях України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС (Методика-97) : інструктивно-методичні вказівки / за ред. І. А. Ліхтарьова. Київ, 1998. 76 с.

5. Лихтарев И. А., Ковган Л. Н., Масюк С. В., Иванова О. Н., Чепурной Н. И., Бойко З. Н., Герасименко В. Б., Терещенко С. А., Кравченко И. Г., Кортусин Г. И., Марценюк О. Д. Реконструкция индивидуализированных доз внутреннего облучения субъектов Государственного регистра Украины: Сообщение 1. Локально-специфические модели и дозы облучения жителей Рокитновского района Ровенской области, Овручского района Житомирской области и Иванковского района Киевской области. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 80-101.

6. Лихтарев И. А., Ковган Л. Н., Масюк С. В., Иванова О. Н., Чепурной Н. И., Бойко З. Н., Герасименко В. Б., Терещенко С. А., Кравченко И. Г., Кортусин Г. И., Марценюк О. Д. Реконструкция индивидуализированных доз внутреннего облучения субъектов Государственного регистра Украины: Сообщение 2. Локально-специфические модели и дозы облучения жителей Козелецкого и Репкинського районов Черниговской области. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 102-125.

7. Ковган Л., Ліхтарьов І. Чорнобиль-орієнтований комплекс еколого-дозиметричних моделей та узагальнені оцінки доз опромінення населення України в результаті Чорнобильської аварії (1986-2000 рр.). Ядерная и радиационная безопасность. 2004. Т. 7, вып. 3. С.13-25.

8. Muck K., Prohl G., Likhtarev I., Meckbach R, Golikov V. A consistent radionuclide vector after the Chernobyl accident. Health Physics. 2002. Vol.82, no. 2. P. 141-156.

9. Ковган Л. Н., Лихтарев И. А. Общее внешнее и внутреннее облучение населения Украины за 15 лет после чернобыльской аварии и прогноз рисков. Международный журнал радиационной медицины. 2002. Т. 4, № 1-4. С. 79-98.

10. Likhtarev I. A., Kovgan L. N., Jacob J. P., Anspaugh L. R. Chernobyl accident: Retrospective and prospective estimates of external dose of the population of Ukraine. Health Phys. 2002. Vol. 82, no. 3. P. 290-303.

11. Likhtariov I., Kovgan L., Novak D., Vavilov S., Jacob P., Paretzke H. G. Effective doses due to external irradiation from the Chernobyl accident for different population groups of Ukraine. Health Physics. 1996. Vol.70, no. 1. P. 87-98.

12. Likhtarev I. A., Kovgan L. N., Vavilov S. E., Gluvchinsky R. R., Perevoznicov O. N., Litvinets L. N., Anspaugh L. R., Kercher J. R., Bouville A. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by ^{137}Cs after the Chernobyl accident. Report 1. General model: Ingestion doses and countermeasure effectiveness for the adults of Rovno Oblast of Ukraine. Health Physics. 1996. Vol. 70, no. 3. P. 297-317.

3. Likhtarov LA, Kovgan LM, Tabachnyi Lya, et al.; Ministry of Health of Ukraine, Ministry of Affairs of Population Protection from the Consequences of Chornobyl Catastrophe of Ukraine, RCRM AMS of Ukraine, RPI ATS of Ukraine. Radiation and dosimetric passportization of the settlements of Ukrainian territory which suffered from radioactive contamination as a consequence of the Chornobyl accident, including thyroid dosimetric passportization. Instructions and practical policies: «Methods-96». Kyiv, 1996. 74 p. Ukrainian.

4. Likhtarov IA, editor. Instructive-methodical Documents «Reconstruction and Prognosis of the Irradiation Doses of Population Residing on the Ukrainian Radioactively Contaminated Area as a result of the Chernobyl Accident» (Methods-97). Kyiv, 1998. 76 p. Ukrainian.

5. Likhtarov I. A., Kovgan L. N., Masiuk S. V., Ivanova O. N., Chepurny M. I., Boyko Z. N., Gerasymenko V. B., Tereshchenko S. A., Kravchenko I. G., Kortushin G. I., Marcenjyk O. D. Individualized internal exposure doses reconstruction for the persons of Ukraine State Register: Report 1. Locally, specific models and doses of persons living in Rokytne raion of Rivne oblast, Ovruch raion of Zhytomyr oblast and Ivankiv raion of Kyiv oblast. Probl Radiac Med Radiobiol. 2014;19:80-101.

6. Likhtarov I. A., Kovgan L. N., Masiuk S. V., Ivanova O. N., Chepurny M. I., Boyko Z. N., Gerasymenko V. B., Tereshchenko S. A., Kravchenko I. G., Kortushin G. I., Marcenjyk O. D. Individualized internal exposure doses reconstruction for the persons of Ukraine State Register: Report 2. Locally, specific models and doses of persons living in Kozelets and Ripky raions of Chernihiv oblast. Probl Radiac Med Radiobiol. 2014;19:102-25.

7. Kovgan L, Likhtarev I. [Chornobyl-oriented complex of ecological and dosimetric models and generalized estimations of doses of radiation of the population of Ukraine as a result of the Chernobyl accident (1986-2000)]. Nuclear and Radiation Safety. 2004;7(3):13-25. Russian.

8. Muck K., Prohl G., Likhtarev I., Meckbach R, Golikov V. A consistent radionuclide vector after the Chernobyl accident. Health Physics. 2002;82(2):141-56.

9. Kovgan LN, Likhtarev IA. General external and General external and internal exposure of the population of Ukraine during 15 years after chernobyl accidebt and the prognosis of the risks. International Journal of Radiation Medicine. 2002;4(1/4):79-98.

10. Likhtarev IA, Kovgan LN, Jacob JP, Anspaugh LR. Chernobyl accident: Retrospective and prospective estimates of external dose of the population of Ukraine. Health Phys. 2002;82(3):290-303.

11. Likhtariov I, Kovgan L, Novak D, Vavilov S, Jacob P, Paretzke HG. Effective doses due to external irradiation from the Chernobyl accident for different population groups of Ukraine. Health Physics. 1996;70(1):87-98.

12. Likhtarev IA, Kovgan LN, Vavilov SE, Gluvchinsky RR, Perevoznicov ON, Litvinets LN, Anspaugh LR, Kercher JR, Bouville A. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by

13. Likhtarev I. A., Kovgan L. N., Vavilov S. E., Perevoznikov O. N., Litvinets L. N., Anspaugh L. R., Jacob P., Prohl G. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by ^{137}Cs after the Chernobyl accident. Report 2. Ingestion doses of the rural population of Ukraine up to 12 y after the accident (1986-1997). Health Physics. 2000. Vol. 79, no. 4. P.341-357.
14. ICRP Publication 67. Age-Dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2. Ingestion Dose Coefficients. Annals of the ICRP. 1994. Vol. 23, no. 3/4. 166 p.
15. Ковган Л. М. Еколого-дозиметричні моделі опромінювання населення у разі глобальної радіаційної аварії (за досвідом Чорнобильської катастрофи) : автореф. дис. ... д-ра техн. наук : 21.06.01 / Ковган Леоніла Миколаївна ; Ін-т пробл. безпеки атом. електростанцій. Київ, 2005. 39 с.
16. UNSCEAR 1988 Report. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Annex D: Exposures from the Chernobyl accident. New York : United Nations, 1988. 74 p.
17. Дозиметрическая паспортизация населенных пунктов Украины, подвергшихся радиоактивному загрязнению после Чернобыльской аварии. Сводные данные, июнь 1991 - март 1995 г. Сборник 5 / под ред. И. А. Лихтарева. Киев, 1995. 312 с.

- ^{137}Cs after the Chernobyl accident. Report 1. General model: Ingestion doses and countermeasure effectiveness for the adults of Rovno Oblast of Ukraine. Health Physics. 1996;70(3):297-317.
13. Likhtarev I.A., Kovgan L.N., Vavilov S.E., Perevoznikov O.N., Litvinets L.N., Anspaugh L.R., Jacob P., Prohl G. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by ^{137}Cs after the Chernobyl accident. Report 2. Ingestion doses of the rural population of Ukraine up to 12 years after the accident (1986-1997). Health Physics. 2000;79(4):341-57.
14. ICRP Publication 67. Age-Dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2. Ingestion Dose Coefficients. Annals of the ICRP. 1994;23(3/4). 166 p.
15. Kovgan L.M. [Ecological and dosimetric models of radiation of the population in the event of a global radiation accident (based on the experience of the Chernobyl disaster)] : the dissertation author's abstract ... of the doctor of technical sciences : 21.06.01. Kyiv: Institute of nuclear power plants safety problems, 2005. 39 p. Ukrainian.
16. UNSCEAR 1988 Report. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Annex D: Exposures from the Chernobyl accident. New York : United Nations, 1988. 74 p.
17. Likhtarev I.A., editor. [Dosimetric passportization of settlements of Ukraine exposed to radioactive contamination after the Chernobyl accident. Summary data, June 1991 - March 1995. Collection 5]. Kyiv, 1995. 312 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2017

Received: 28.06.2017

УДК 364.46+616-058:616-0.0128

В.А. Прилипко^{1✉}, Ю. Ю. Озерова¹, О. В. Коцюбинський², М. М. Морозова¹,
О. О. Петриченко¹, І. В. Бондаренко¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

²Державний заклад «Спеціалізована медико-санітарна частина № 3 Міністерства охорони здоров'я України», м. Вараш, Рівненської обл., 34400, Україна

СОЦІАЛЬНА ЗАХИЩЕНІСТЬ ТА МЕДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАЦЕЗДАТНОГО НАСЕЛЕННЯ ЗОНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ АТОМНИХ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЙ

Мета: вивчення стану задоволеності населення зони спостереження АЕС окремими складовими якості життя: соціальна захищеність, медичне забезпечення, соціально-економічна компенсація ризику.

Матеріали і методи. Проведено соціологічне дослідження з вивчення громадської думки щодо складових якості життя населення зони спостереження (ЗС) АЕС. Розроблена анкета, що мала самостійні блоки питань. При опитуванні населення був застосований безповторний імовірнісний відбір. Вибіркову сукупність розраховано, виходячи із загальної чисельності населення, яке мешкає в ЗС АЕС. Похибка вибірки не перевищує 7,0 %. Проведена порівняльна оцінка відповідей різних груп працездатного населення з питань соціальної безпеки, медичного забезпечення, соціально-економічної компенсації ризику та аналіз статистичних даних щодо ресурсного потенціалу медичного закладу міста-супутника АЕС за 2011–2015 роки.

Результати. Стан безпеки та захищеності оцінюється на рівні нижче за середній. Документи, що регламентують безпеку життя населення в ЗС АЕС, не надають їм впевненості у своїй захищеності. Оцінка ймовірності техногенних аварій вища у міського населення та залежить від рівня освіти. Стан державної охорони здоров'я за досліджуваними параметрами оцінений на низькому та середньому рівні. Серед видів медичної допомоги вимагають поліпшення: забезпечення необхідними медичними препаратами; профілактичні огляди, диспансеризація; робота швидкої медичної допомоги; медико-психологічна допомога. Ресурсний потенціал спеціалізованої медико-санітарної частини міста супутника АЕС за останні 5 років суттєво не змінився.

Висновки. Низька оцінка населенням ЗС ефективності роботи закладів охорони здоров'я визначається комплексом чинників, частина яких лежить у площині соціально-економічних проблем держави. Пріоритет вибору прямих субвенцій у населення ЗС залежить від місця проживання та професії. В Україні положення щодо соціальної безпеки, захищеності та медичного забезпечення населення зон спостереження АЕС, не співвідносяться з європейськими стандартами і вимагають доопрацювання.

Ключові слова: зона спостереження АЕС, соціальна безпека, медичне забезпечення, соціально-економічна компенсація ризику.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 147–161.

✉ Прилипко Валентина Антонівна, e-mail: basepril@i.ua

V.A. Prylipko¹✉, Yu.Yu. Ozerova¹, O.V. Kotsubinskij², M.M. Morozova¹, O.O. Petrychenko¹,
I.V. Bondarenko¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²State Institution «Specialized healthcare infirmary #3 of the Ministry of Health of Ukraine», Varash city, Rivno province, 34400, Ukraine

Social safety and medical maintenance of the labour pool in surveillance areas of the nuclear power plants

Objective. To study the contentment of population of NPP surveillance areas i.e. monitoring zones with specific components of quality of life, namely the social security, medical care, and socio-economic compensation of risk.

Materials and methods. A sociological study of public opinion about the specific components of quality of life has been conducted in population of the NPP monitoring zone. A questionnaire with independent question blocks was developed. A non-repeatable probabilistic selection was applied in population opinion poll. The sampled population was calculated on the basis of the total population living in the NPP monitoring zone. Sample error not exceeded 7.0%. A comparative assessment of the responses of various groups of the able-bodied population on issues of social security, medical care, socio-economic compensation of risk and analysis of statistical data for 2011–2015 on the resource potential of medical facility of the nuclear power plant overspill town has been conducted.

Results. The safety and security status is rated at below the average. Documents regulating the life safety of population of NPP monitoring zone provide them no confidence in their security. Probability estimates of man-made accidents are higher in urban population and depend on education level. The socialized health care is assessed on low and average levels according to the studied parameters. Among the types of medical care the providing of necessary medical goods, preventive examinations, scheduled medical examination service, ambulance activity, and medical-psychological aid need to be improved. There was no significant change in resource potential of specialized healthcare infirmary of NPP overspill town for the last 5 years.

Conclusion. Low rating by the monitoring zone population of work efficiency of health facilities is determined by a set of factors, some of which lies in the plane of state socio-economic problems. Choice priority of the direct subventions in population of monitoring zone depends on the place of residence and occupation. Provisions on social security, protection and medical care of population of the NPP monitoring zones in Ukraine do not correspond to European standards and require a revision.

Key words: NPP monitoring zone, social security, medical maintenance, socio-economic compensation of risk.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:147–161.

ВСТУП

Захист природного середовища, населення та безпека об'єктів критичної інфраструктури, зокрема атомних електростанцій (АЕС), є актуальним для більшості країн Європи. У Німеччині та Великобританії досліджуються проблеми, пов'язані з ризиком проживання в 10-км зоні АЕС [1], вивчається захворюваність дітей, які проживають поблизу АЕС [2], проводиться моніторинг ставлення громадськості щодо діяльності АЕС [3], досліджуються проблеми, пов'язані з ядерними і радіаційними ризиками АЕС [4].

В Україні проводяться дослідження з радіаційного навантаження на людину в районі АЕС і радіологічного ризику винесення радіонуклідів у довкілля з викидами та скидами АЕС [5], питань розробки науково-методологічних основ радіоекологічного моні-

INTRODUCTION

The environmental and public protection both with safety of critical infrastructure units and the nuclear power plants (NPPs) in particular is relevant for the most European countries. Problems related to the risk of living in a 10-km zone of NPPs [1], disease incidence in children living near the NPPs [2], issues of nuclear and radiation risks related to NPPs are studied and public attitudes towards the operating NPPs are monitored [3] in Germany and the United Kingdom [4].

Human radiation exposure in the vicinity of NPPs and radiological risk of environmental radionuclide releases with emissions and discharges from NPPs are studied in Ukraine[5]. Issues of scientific and methodological background development for radio-

торингу АЕС [6], оптимізації управлінської складової ризику здоров'я [7], системи нормування газоаерозольних викидів АЕС [8], вивчення громадської думки щодо оцінки екологічної ситуації в зоні спостереження АЕС, загальної готовності до дій в аварійних ситуаціях [9, 10].

Вступ України до Європейського Союзу потребує впорядкування стандартів якості життя населення в цілому і участі громадськості в питаннях забезпечення радіаційного, соціального, медичного захисту населення та навколишнього середовища територій поблизу АЕС.

МЕТА

Метою дослідження стало вивчення стану задоволеності населення зони спостереження АЕС окремими складовими якості життя: соціальна захищеність, медичне забезпечення, соціально-економічна компенсація ризику.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети науковцями лабораторії медико-соціальних досліджень ННЦРМ було проведено соціологічне дослідження з вивчення громадської думки населення зони спостереження (ЗС) Рівненської АЕС (РАЕС) щодо складових якості життя з використанням соціологічних, соціально-гігієнічних, статистичних та математичних методів. Для вивчення стану задоволеності складовими якості життя була розроблена анкета, що мала самостійні блоки питань: соціально-демографічні дані про респондента; оцінка складових якості життя [11]; оцінка існуючих і рейтинг бажаних пільг та субвенцій, що пов'язані з проживанням у зоні спостереження АЕС. Для оцінки показників умов життя застосовували 3- та 5-бальну шкали вимірювання, рейтинг пільг і компенсацій визначали за 3-бальною шкалою оцінки.

При опитуванні населення був застосований безповторний імовірнісний відбір. Вибіркову сукупність розраховано, виходячи із загальної чисельності населення, яке мешкає в ЗС РАЕС, вона складає 232 людини, похибка вибірки не перевищує 7,0 %. Опитування проведено на виробничих підприємствах приватної і державної форм власності у місті-супутнику Вараш та 17 селищах Володимирецького району ЗС РАЕС. У зв'язку з суттєвими відмінностями умов і стилю життя, кількість опитаних умовно було розподілено на міське та сільське населення, яке можна порівняти за статтю, віком і окремими професійними група-

ecological monitoring of NPPs [6], optimization of managerial component of health risk [7], regulation of gas-aerosol emissions from NPPs [8], public opinion on assessment of environmental situation in the NPP monitoring zone, and overall preparedness for action in emergency situations are of concern [9, 10].

Ukraine's accession to the European Union requires to harmonize the standards of quality of life of population as a whole and public participation in the issues of radiation, social, medical protection of population and environment of the territories near NPPs.

OBJECTIVE

Evaluation of satisfaction state in population of the NPP monitoring zone with separate components of the quality of life i.e. social security, medical care, and socio-economic compensation of risk.

MATERIALS AND METHODS

To achieve the stated objective a sociological study was conducted by the staff of Laboratory of Sociomedical Sciences of NRCRM on public opinion of monitoring zone of the Rivne NPP on the components of quality of life using sociological, socio-hygienic, statistical, and mathematical methods. To study the satisfaction state with the components of quality of life a questionnaire was developed with independent blocks of questions, namely the socio-demographic data about a respondent, assessment of components of quality of life [11], assessment of existing and rating of desirable privileges and subventions related to residence in the NPP monitoring zone. To assess the living conditions the 3-point and 5-point scales of measurement were used. Rating of benefits and compensations was determined on a 3-point scale.

A non-repeat probabilistic selection was applied in the population survey. The sampling frame (n=232) was calculated against the total population living in the Rivne NPP (RNPP) monitoring zone (MZ) where the sampling error does not exceed 7.0%. The survey was conducted at the production enterprises of private and state ownership in overspill town of Varash and in 17 villages of Volodymyrets district of the RNPP MZ. Due to significant differences in living conditions and lifestyle the number of respondents was provisionally divided into urban and rural population groups, that could be compared by gender, age, and individual

ми. Статевий розподіл респондентів майже ідентичний: серед містян – 42,4 % чоловіків і 57,6 % жінок, серед сільського населення – 43,2 % чоловіків та 56,8 % жінок. Розподіл за віком опитаних серед міського та сільського населення наступний: 20–29 років – 22,2 % та 16,2 % відповідно, 30–39 років – 29,7 % та 27,0 %, 40–49 років – 17,1 % та 28,4 %, 50–59 років – 24,1 % та 21,6 %, старше 60 років – 7,0 % та 6,8 %. У процесі дослідження було використано методи: соціологічні (стандартизоване опитування); статистичні та математичні методи (відносні величини, середні; достовірність парних відмінностей за критерієм Ст'юдента (t); вияв взаємодії факторів між собою за допомогою парної кореляції (r)).

Проаналізовано офіційні статистичні дані про ресурси і діяльність спеціалізованої медико-санітарної частини № 3 (СМСЧ № 3) міста-супутника РАЕС за 2011–2015 роки, надані адміністрацією. Вивчали ресурсний потенціал (чисельність лікарів і середнього медичного персоналу, забезпечення лікарень ліжками, план виконання ліжко-днів та інше), якість стаціонарної допомоги, впровадження пріоритетних форм забезпечення медичною допомогою, профілактичну роботу.

РЕЗУЛЬТАТИ

Одним з основних принципів у сфері захисту населення і територій від надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру є принцип безумовного надання переваги раціональній і превентивній безпеці – стаття 4 Закону України «Про захист населення і територій від надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру» [12]. Населення зони спостереження, згідно із Законом України «Про використання ядерної енергії та радіаційну безпеку», має право на створення і підтримання у справному стані об'єктів спеціальної соціальної інфраструктури, а місцеві органи виконавчої влади та органів місцевого самоврядування, згідно з 20 статтею, здійснюють контроль за забезпеченням безпеки населення та охороною навколишнього природного середовища на своїй території [13].

Оцінка населенням факторів, що впливають на екологічну ситуацію території проживання, внаслідок діяльності РАЕС, складає 3,73 бала, при цьому загальна оцінка більшості критеріїв стану безпеки не перевищує середній бал (табл. 1). Стан захищеності довкілля і здоров'я людини має низькі оцінки як серед міського (2,72 бала), так і серед сільського населення (2,39 бала).

Спостерігаються достовірні відмінності у задоволеності станом безпеки довкілля і здоров'я людини,

occupation. The gender distribution of respondents was almost equal; namely there were 42.4 % males and 57.6 % females among city dwellers vs. 43.2 % and 56.8 % respectively among countryfolk. The age group pattern of interviewed urban and rural population was the following: 22.2 % and 16.2 % of 20–29 years old, 29.7 % and 27.0 % of 30–39 years old, 17.1 % and 28.4 % among 40–49 years old, 24.1 % and 21.6 % among 50–59 years old, and 7.0 % and 6.8 % in those over 60. Sociological approach i.e. the standardized interview both with statistical and mathematical tools, namely relative values, means, significance of paired differences according to the Student's t-test, and identification of factor interaction through the pair correlation (r).

The official statistics for 2011–2015 on resources and activities of the medical institution of the RNPP overspill town are analyzed. Data were provided by the town administration. The resource potential (number of physicians and nursing staff, number of hospital beds, inpatient day plan fulfillment, etc.), quality of in-patient care, implementation of priority forms of healthcare provision, and preventive work were studied.

RESULTS

Principle of unconditional preference to rational and preventive safety is a main approach in the field of protecting the population and territories from man-made and natural emergencies being stated in Article #4 of the Law of Ukraine «On protection of population and territories against the man-made and natural emergencies» [12]. In accordance with the Law of Ukraine «On the use of nuclear energy and radiation safety» the population of MZ has a right to create and maintain in a proper condition the special-purpose social infrastructure objects, while local executive bodies and local self-government bodies in accordance with Article # 20 execute a control over the security of population and protection of environment on its territory [13].

The population estimation of factors influencing an ecological situation of the territory of residence as a result of the RNPP activity is at 3.73 points, while general assessment of the most safety criteria does not exceed an average score (Table 1). The state of environmental and human health protection has low ratings both among urban (2.72 points) and rural population (2.39 points).

There are significant differences in satisfaction with the safety of environment and human health,

Таблиця 1
Оцінка задоволеності станом безпеки населення зони спостереження Рівненської атомної електростанції залежно від місця проживання та статі (бали)¹.

Table 1
Rating of satisfaction with safety by population of monitoring zone of the Rivne nuclear power plant depending on place of residence and gender (points)¹.

Критерії стану безпеки та захищеності Safety and security status criteria	Місце проживання / place of residence											
	м. Вараш / Varash town						Володимирецький р-н / Volodymyrets district					
	чоловік/male		жінка/female		загалом/overall		чоловік/male		жінка/female		загалом/overall	
	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
Захищеність довкілля і здоров'я людини Environmental and human health protection	2,78	0,11	2,68	0,10	2,72 ²	0,07	2,45	0,15	2,36	0,14	2,39	0,10
Можливі техногенні аварії Possible man-made accidents	2,84	0,13	3,14	0,10	3,01 ³	0,08	2,59	0,14	2,43	0,15	2,49	0,10
Можливі природні стихійні лиха Possible natural disasters	2,79	0,11	2,91	0,10	2,86	0,07	2,76	0,13	2,67	0,14	2,70	0,10
Безпека на робочому місці Safety at a workplace	3,97	0,10	3,77	0,08	3,85 ³	0,07	3,14	0,19	3,33	0,15	3,25	0,12
Захищеність від безробіття Protection from unemployment	2,19	0,10	2,32	0,10	2,27	0,07	2,59	0,18	2,12	0,13	2,31	0,11
Можливість грошового відшкодування по безробіттю Availability of monetary compensation for unemployment	2,94	0,47	2,59	0,09	2,74	0,20	2,79	0,14	2,45	0,15	2,59	0,11
Загроза тероризму Terrorism threat	2,67	0,12	2,87	0,10	2,78	0,08	2,66	0,19	2,45	0,14	2,54	0,11

Примітки. ¹Шкала вимірювання від 1 до 5. ²Статистично значуща різниця (p ≤ 0,05) між показниками міського та сільського населення. ³Статистично значуща різниця (p ≤ 0,01) між показниками міського та сільського населення.
Notes. ¹Rating scale from 1 to 5. ²Statistically significant difference (p≤0.05) between urban and rural population. ³Statistically significant difference (p≤0.01) between urban and rural population.

безпекою на випадок техногенної аварії, а також безпекою на робочому місці у населення міста-супутника РАЕС порівняно з сільським населенням. Безпека на робочому місці забезпечується найкраще, оцінки респондентів усіх груп коливаються від 3,14 до 3,77 бала. Безпеку за можливості природного стихійного лиха, загрози тероризму оцінили нижче за середній бал в усіх соціально-демографічних групах.

Аналіз матеріалів дослідження свідчить, що ряд законів та нормативних документів, що регламентують безпеку життя населення ЗС, не надають йому впевненості у своїй захищеності. Оптимістичні настрої щодо поліпшення ситуації залежать від віку (r = 0,231, p ≤ 0,01) та рівня добробуту (r = 0,217, p ≤ 0,01).

Система охорони здоров'я є однією з основних ланок безпеки життя і здоров'я населення ЗС як у повсякденній діяльності АЕС, так і за умови виникнення ядерної аварії. Аналіз рівнів кадрового ресурсного забезпечення населення міста-супутника РАЕС за даними звітних форм спеціалізованої медико-санітарної частини (СМСЧ № 3) свідчить, що показники суттєво не змінилися за досліджуваний період (табл. 2). Число лікарів та середнього медперсоналу протягом 2011–2015 рр. знизилось на 1,2 і 4,1 %

safety in the event of industrial disaster, as well as safety at a workplace among population of the RNPP overspill town as compared to the rural population. Safety at a workplace is provided best, as assessments of respondents in all groups range from 3.14 to 3.77 points. Safety under either possible natural disasters or threat of terrorism was rated lower than average score in all socio-demographic groups.

Study data review indicate that a number of laws and statutory documents regulating the security of life of the MZ population give people no confidence in their security. Optimistic mood for situation improvement depends on age (r = 0.231 p ≤ 0.01) and wellbeing (r = 0.217 p ≤ 0.01).

The healthcare system is one of the main components of life and health safety of the MZ population both in NPP daily activities and in the event of NPP accident. Analysis of the levels of personnel resources of population of the RNPP overspill town according to the reporting forms from Specialized healthcare infirmary #3 (SHCI #3) indicates no significantly changes of values during the study period (Table 2). The number of doctors and nursing staff during 2011–2015 decreased by 0.36 and

Таблиця 2
Показники ресурсного забезпечення СМСЧ № 3 у 2011–2015 рр.

Table 2
Resources provision of SHCI #3 in 2011–2015.

Назва показника / parameter	Одиниця вимірювання / unit	2011	2012	2013	2014	2015
Забезпеченість лікарями Doctors medical service density	На 10 тис. населення	33,5	32,8	33,7	35,0	32,3
Забезпеченість середніми медпрацівниками Nursing staff medical service density	На 10 тис. населення	83,3	85,5	84,8	85,2	79,2
Забезпеченість лікарень ліжками Bed/population ratio	На 100 тис. населення	70,5	70,0	69,5	70,2	70,0
Кількість днів роботи ліжка Number of days of bed work	Дні	324,2	335,6	342,2	336,0	323,1
Середній термін перебування хворого на ліжку Average inpatient stay	Дні	11,1	11,3	11,2	11,5	11,5
Оборот ліжка Bed turnover	Абс.	29,1	29,7	30,6	29,3	28,2
План виконання ліжко-днів Inpatient days plan	%	101,3	103,3	103,4	101,5	97,61

відповідно на 10 тисяч населення. Показник забезпеченості лікарень ліжками (на 100 тис. населення), середній термін перебування хворого на ліжку практично не змінилися. На 3,7 % зменшився план виконання ліжко-днів.

Якість та доступність медичної допомоги з роками не зазнали змін (табл. 3). Показник рівня госпіталізованих в стаціонари зменшився на 4,0 %. Хірургічна активність стаціонару хірургічного профілю, лікування летальність знаходяться на одному рівні. В динаміці 2011–2014 рр. на 59,0 % збільшилась питома вага виїздів швидкої медичної допомоги, проте в 2015 р. цей підрозділ був вилучений із структури СМСЧ.

В межах перебудови системи охорони здоров'я протягом останніх 5 років серед впровадження

0.49% respectively per 10 thousand people. Neither provision of hospital beds (per 100 thousand population) nor average length of stay of patient on a bed virtually changed. The plan of inpatient days decreased at that by 3.7%.

There was no change in quality and availability of medical care over the years (Table 3). The rate of hospitalized patients dropped by 4.0%. Surgical activity of the in-patient department of the surgical profile and hospital mortality are on the same level. The share of emergency medical care missions increased by 59.0% in 2011–2014, but in 2015 this unit was removed from the structure of the SHCI.

Within framework of reorganization of the healthcare system over the past 5 years there is a

Таблиця 3
Показники якості медичної допомоги СМСЧ № 3 у 2011–2015 рр.

Table 3
Quality characteristics of medical care provided by the SCHI #3 in 2011–2015.

Назва показника / parameter	Одиниця вимірювання / unit	2011	2012	2013	2014	2015
Рівень госпіталізованих в стаціонари Share of hospitalized patients	На 100 мешканців	20,5	20,7	21,3	20,4	19,7
Хірургічна активність стаціонару хірургічного профілю Surgical activity of in-patient department of surgery	%	48,0	39,5	45,9	48,1	48,2
Лікарняна летальність Hospital mortality	%	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5
Питома вага виїздів швидкої медичної допомоги до хворих з хронічними захворюваннями Share of emergency medical care missions to the patients with chronic diseases	%	8,6	10,7	11,3	13,7	–

Таблиця 4
Показники впровадження пріоритетних форм забезпечення медичною допомогою у 2011–2015 рр.

Table 4
Indices of implementation of priority forms of healthcare in 2011–2015.

Назва показника / parameter	Одиниця вимірювання / unit	2011	2012	2013	2014	2015
Забезпечення населення ліжками в денних стаціонарах Providing of population with beds in day-care clinics	На 100 тис. населення	35,7	35,6	35,3	35,7	35,6
Проліковано хворих в денних стаціонарах поліклінік Patients treated in day-care clinics	На 100 тис. населення	1078,1	1358,1	1469,5	1511,3	1463,3
Кількість посад сімейних лікарів Number of family doctor's positions	На 100 тис. населення	4,8	4,8	9,4	9,5	11,9
Укомплектованість фізичними особами посад сімейних лікарів Staffing of family doctors	%	100	100	100	100	100

пріоритетних форм забезпечення медичною допомогою відмічають тенденцію до зростання даних про чисельність пролікованих хворих в денних стаціонарах поліклінік (на 35,7 %) та в 2,5 раза – кількості посад сімейних лікарів на 100 тис. населення, а також стовідсоткову укомплектованість фізичними особами посад сімейних лікарів (табл. 4).

За статистичними даними, наданими СМСЧ № 3, за п'ять останніх років показники профілактичної роботи, такі як своєчасне проведення первинної вакцинації дітям до 1 року, охоплення туберкуліновою діагностикою дитячого населення та охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ, різко знизились (табл. 5), що обумовлено недоліками в діяльності МОЗ протягом останніх років. На 24 % зменшилась кількість обстежених флюорографічно. При цьому протягом досліджуваного періоду профілактичними оглядами було охоплено 100,0 % працівників основних підприємств, зокрема РАЕС.

trend among introduction of priority forms of medical care to increase the data scope on the number of treated patients in day-care clinics (by 35.7%) and 2.5-fold increase of the number of family doctor's positions per 100 thousand population, as well as one hundred percent complete staffing of family doctors (Table 4).

According to the statistics provided by SHCI #3 in the last five years the indicators of preventive work, such as timely vaccination of children under 1 year old, coverage of tuberculin diagnostics of children, and coverage of newborns with BCG vaccination have sharply decreased (Table 5), which is due to the activities of the Ministry of Health in recent years. The number of X-ray fluorography examinations decreased by 24%. At that during the study period 100.0% of employees of the main enterprises with RNPP in particular were covered by preventive surveys.

Таблиця 5
Показники профілактичної роботи СМСЧ № 3 у 2011–2015 рр.

Table 5
Indices of preventive activities of SHCI #3 in 2011–2015.

Назва показника / parameter	Одиниця вимірювання / unit	2011	2012	2013	2014	2015
Охоплення профоглядами працівників основних підприємств Percentage of health examination coverage among employees of the main enterprises	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Своєчасність проведення первинного вакцинального комплексу дітям до 1 року Timeliness of primary vaccination in children under 1 year old	%	60,4	76,2	65,8	35,9	6,4
Охоплення туберкуліновою діагностикою дитячого населення Coverage of tuberculin diagnostics of pediatric population	На 1 000 дітей, що підлягають обстеженню	939,0	667,5	915,3	117,1	3,5
Охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ Coverage of newborns with BCG vaccination	На 100 народжених живими	58,3	74,4	64,4	39,1	9,6
Кількість обстежених флюорографічно Number of persons examined with X-ray fluorography	На 1 000 населення	628,5	655,4	511,4	562,5	541,6

За даними вивчення громадської думки, оцінки складових системи державної охорони здоров'я в 2016 році – нижче середніх та на рівні середніх (табл. 6). Найнижчі оцінки отримала складова можливості купівлі необхідних ліків «за доступними цінами» – 2,22 бала як для міського, так і для сільського працездатного населення.

На другому місці як у міського, так і сільського населення – оцінки отримання якісної медичної допомоги у ФАП, на третьому – оцінки наявності спеціалістів. Міське працездатне населення оцінило нижче середнього лікування в СМСЧ № 3 за місцем проживання і професійність лікарів. Дещо вище, на рівні 3 балів (середня оцінка), оцінено лікування в спеціалізованих установах, клініках, науково-дослідних інститутах та організаційні питання медичного забезпечення. Серед сільського населення більшість показників, зокрема лікування в СМСЧ № 3, у стаціонарах району, в спеціалізованих установах оцінено посередньо. Показник професійності лікарів оцінено у 2,9 бала. Ймовірність покращання стану здоров'я завдяки кращому медичному обслуговуванню населення оцінило в 3,1 бала без надії на покращання.

Таблица 6
Оцінка працюючим населенням показників стану системи охорони здоров'я залежно від місця проживання ($M \pm m$)¹.

Table 6
Ratings of healthcare system state by the working population depending on place of residence ($M \pm m$)¹.

Показники стану системи охорони здоров'я Healthcare system quality indicators	Міське населення (без медиків) Urban population (no healthcare staff included)	Сільське населення (без медиків) Rural population (no healthcare staff included)
Отримання медичної допомоги у ФАП Receiving medical assistance at the nursing-midwife (first aid) stations	2,47 ± 0,07	2,66 ± 0,10
Отримання медичної допомоги в спеціалізованій МСЧ Receiving medical assistance at the specialized HCI	2,85 ± 0,07	2,91 ± 0,11
Отримання якісного лікування в стаціонарах за місцем проживання Receiving proper hospital management at a place of residence	2,88 ± 0,07	3,02 ± 0,11
Отримання медичної допомоги в спеціалізованих установах Receiving medical assistance at the specialized institutions	3,00 ± 0,07	2,90 ± 0,11
Можливість купівлі необхідних ліків в аптеках за доступними цінами Possibility to purchase the required medications in pharmacies at acceptable prices	2,22 ± 0,08	2,22 ± 0,13
Наявність спеціалістів Specialty care providers availability	2,73 ± 0,07	2,55 ± 0,11
Професійність лікарів Doctors' professionalism	2,87 ± 0,07	2,91 ± 0,13
Організаційні питання медичного забезпечення (режим роботи, віддаленість закладу) Organizational issues of medical assistance (working pattern, distance to the institution)	3,07 ± 0,08	3,16 ± 0,11
Ймовірність покращання стану здоров'я завдяки кращому медичному обслуговуванню Probability of health improvement due to a better medical assistance	3,11 ± 0,08	3,10 ± 0,11

Примітка. ¹Шкала від 1 до 5 балів.
Note. ¹1 to 5 points rating scale.

According to the study results of public opinion the estimates of state health system components in 2016 were either at or below the average level (Table 6). The lowest estimates (2.22 points) were given to availability of purchasing the necessary medications at acceptable prices for both urban and rural working-age populations.

Assessment rates of obtaining a high-quality medical care at the SCHI #3 were at the second place, and of availability of required healthcare specialists were at the third one both in urban and rural population. The urban able-bodied population rated treatment at the SHCI #3 at a place of residence and professionalism of doctors below the average level. Treatment at the specialized institutions, clinics, research institutes, and organizational issues of medical support were estimated somewhat higher, namely at the level of 3 points (average score). Among rural population the most of indicators, in particular treatment at the SHCI #3, district hospitals, and specialized institutions were rated mediocre. The professionalism of doctors was rated at 2.9 points, and probability of improving health due to better medical care was estimated at 3.1 points with no hope for improvement.

Низька оцінка діяльності системи державної охорони здоров'я вимагає її поліпшення. Структура відповідей респондентів щодо необхідних змін близька у всіх групах опитаних (рис. 1). На першому місці – забезпечення необхідними медичними препаратами. Це відмітили 90,6 % хворих та 73,0 % працюючого населення. На другому місці – профілактичні огляди, диспансеризація, на третьому – швидка медична допомога. Близько третини працюючого міського населення та часто хворіючих осіб вказують на необхідність поліпшення медико-психологічної допомоги.

Медичні огляди, профілактичні заходи повинні здійснюватися відповідно до Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», проте з передачею функцій санітарно-епідеміологічної служби іншим структурам на більшості виробничих об'єктів і установ профілактичні огляди були припинені. У динаміці оптимізації Закону України «Про використання ядерної енергії та радіаційну безпеку» було виведено позицію про медичні огляди населення, яке мешкає в ЗС [14, 13].

Зареєстрований у ВР України законопроект «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо покращення умов соціально-економічної компенсації ризику населення, що проживає в зоні спостереження» (реєстр № 2107а), положення якого спрямовані на поліпшення медичного обслуговування шляхом медичного страхування мешканців зони спостереження, не був реалізований.

Low rating of activity of the state healthcare system means the requirement of its improvement. Structure of respondents' responses on the necessary changes is close in all groups of interviewees (Figure 1). Issue of providing the necessary medical products at the first place here was noted by 90.6% of the patients and by 73.0% of the working population. Concept of preventive and scheduled examinations is at the second place, and emergency medical service is at the third position. About one third the working urban population both with sickly and chronic persons point to the need of medical and psychological care improvement.

Medical examinations and preventive measures should be carried out in accordance with the Law of Ukraine «On ensuring the sanitary and epidemiological well-being of population», however, with the transfer of functions of the sanitary and epidemiological service to other structures, the preventive surveys at the majority of production facilities and establishments have been discontinued. Along with optimization of the Law of Ukraine «On the use of nuclear energy and radiation safety» the position on medical examinations of population living in the monitoring zones was excluded [14, 13].

There is a bill registered in the Verkhovna Rada of Ukraine «On amendments to certain legislative acts of Ukraine on improving the conditions of socioeconomic compensation for the risk of population living in monitoring zone» (Reg. #2107a) the provisions of which are focused at improving of medical service through a medical insurance of residents of monitoring zones.

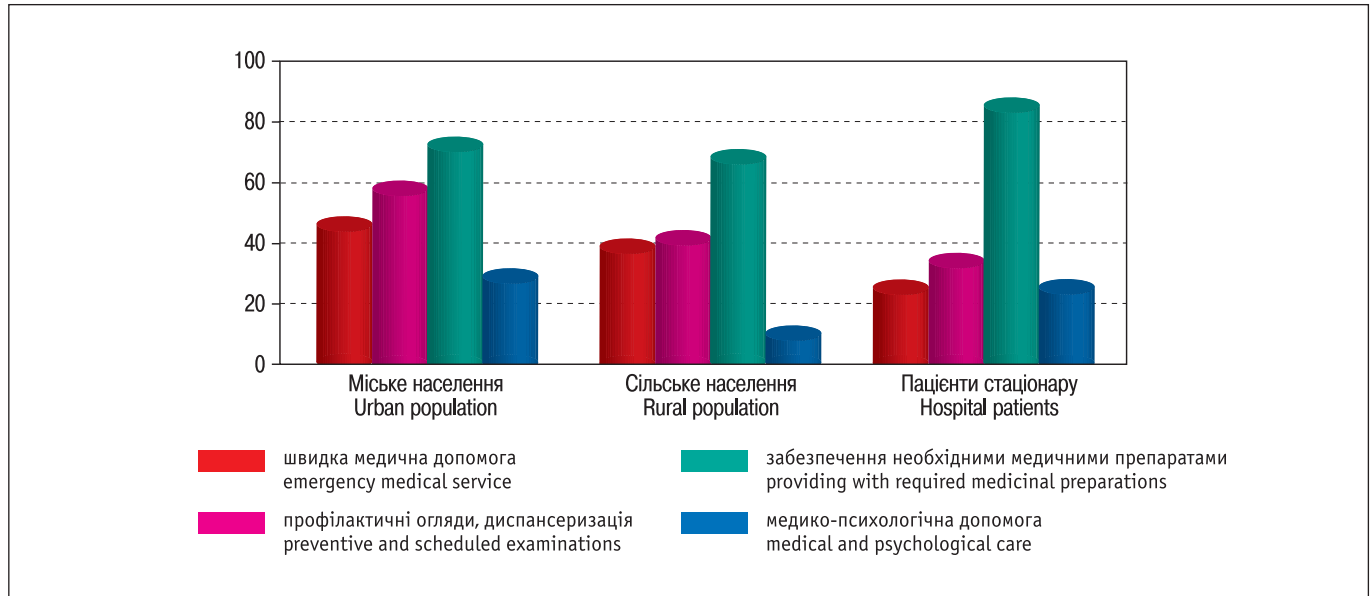


Рисунок 1. Розподіл населення щодо видів медичної допомоги, які потребують покращання (%).

Figure 1. Types of healthcare requiring improvement in the opinion of population groups (%).

Аналіз даних вивчення думки різних професійних груп засвідчив, що найбільш активними щодо пропозицій поліпшення медичної допомоги є група респондентів, які працюють на РАЕС. Вони зосереджують свою увагу на профілактичних оглядах, диспансеризації, наданні лікувальної допомоги (66,3 %) і наданні швидкої медичної допомоги (60,0 %). Серед них найвищий відсоток тих, хто вказує на необхідність поліпшення медико-психологічної допомоги – 36,7 %. Більшість респондентів-освітян висловилися про необхідність оптимізації купівлі необхідних ліків (64,0 %), лікувально-профілактичної допомоги (64,0 %). Близько третини опитаних (36,0 %) вважають необхідними оптимізацію роботи швидкої медичної допомоги, а також поліпшення медико-психологічної допомоги (28,6 %). Управлінці органів виконавчої влади і органів місцевої адміністрації, порівняно з іншими професійними групами, найменш активні щодо поліпшення складових медичної допомоги, маючи таку ж саму структуру: ліки, лікувально-профілактична, швидка медична і медико-психологічна допомога. Медичні працівники, які надають медичну допомогу сільському населенню, крім необхідних ліків, вважають за необхідне оптимізувати роботу швидкої медичної допомоги (63,6 %) і можливість надання лікувально-профілактичної допомоги (45,5 %).

У медичних працівників викликає стурбованість стан медико-санітарного забезпечення населення на випадок надзвичайних ситуацій на АЕС. Медичні і соціально-психологічні наслідки можливих аварій на АЕС залежатимуть, в першу чергу, від ступеня готовності медико-санітарних частин МОЗ України. Медичні працівники до 3 балів (при шкалі від 1 до 5 балів) оцінюють наявність на балансі СМСЧ № 3 техніки, медичного майна і профілактичних медичних препаратів, необхідних для використання на випадок надзвичайних ситуацій, що не відповідає Закону України «Про захист населення і територій від надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру» і Постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) «Про затвердження плану реагування на надзвичайні ситуації державного рівня» від 16.11.2001 р. № 1567 [12, 15].

Населення ЗС має право на соціально-економічну компенсацію ризику від діяльності АЕС. Фінансування заходів соціально-економічної компенсації ризику населення, яке проживає на території ЗС, здійснюється із спеціального фонду Державного бюджету України за рахунок збору на соціально-еко-

Study data of the opinion of various occupational groups showed that the respondents working at the RNPP are the most active ones regarding the proposals for improvement of medical care. They focus on preventive and scheduled examinations, medical treatment and emergency care providing (66.3% and 60.0% respectively). Those who point to the need to improve medical and psychological assistance are of a highest percentage among them – 36.7%. The majority of respondents-educators spoke about the need to optimize the purchase of necessary medications (64.0%), treatment and preventive care providing (64.0%). About a third of respondents (36.0%) consider it is necessary to optimize the work of emergency care, as well as to improve medical and psychological care (28.6%). Managers of executive governing bodies and local administrations are least active in comparison with other occupational groups in their opinion about the improving of medical care components, having however the same structure: medicines, medical and preventive care, emergency medical and medical-psychological aid. Medical workers who provide healthcare to the rural population in addition to the issue of availability of required medicines consider necessary to optimize the work of emergency care (63.6%) and the possibility of provision of medical and preventive care (45.5%).

Healthcare workers are concerned about the state of medical-sanitary care of population in the event of emergency at the NPP. Both medical and socio-psychological consequences of possible accidents at the NPP will depend, first of all, on a degree of readiness of the medical and sanitary units (healthcare infirmaries) of the Ministry of Health of Ukraine. Medical staff rate up to 3 points (1 to 5 points rating scale) the presence of equipment, medical supplies and prophylactic medical products necessary for use in the event of emergencies that are in inventory of the SHCI #3. The mentioned above does not comply with the Law of Ukraine «On the protection of population and territories from emergency situations of man-made and natural character» and the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine (CMU) «On approval of the emergency response plan at the state level» #1567 dated November 16, 2001, [12, 15].

Population of the MZ has a right to social and economic compensation of the risk from operation of the NPP. Funding of measures on socio-economic compensation of risk to population living on the territory of MZ is provided from the special fund of the State Budget of Ukraine at the expense

номічну компенсацію ризику населення, яке проживає на території ЗС. Постановою КМУ «Порядок та умови надання субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на фінансування заходів соціально-економічної компенсації ризику населення, яке проживає на території зони спостереження», визначається механізм надання та розподілу субвенції [16].

Вивчення громадської думки щодо соціально-економічної компенсації ризику засвідчило, що через субвенції населення прагне вирішити головні питання у житті даного міста чи села (табл. 7). Існуючою проблемою і першочерговим завданням її вирішення для працюючого населення міста-супутника РАЕС є якісне медичне обслуговування та забезпечення діагностичним обладнанням поліклінічних відділень.

Таблиця 7

Пріоритет спрямування прямих субвенцій, які хоче мати населення у зв'язку з проживанням в ЗС РАЕС, залежно від місця проживання (% дуже важливі) (ранг).

Table 7

Target priority of transferring the direct subventions that people want to have due to their residence in the RNPP MZ, depending on their place of residence (% of very important) (rank).

Шляхи реалізації субвенцій	м. Вараш Varash city		Володимирецький р-н Volodymyrets district	
	%	Ранг / rank	%	Ранг / rank
Постійне медичне спостереження за станом здоров'я населення (диспансеризація) Continuous medical survey of population (scheduled examinations)	64,9	5	52,1	9
Можливість за необхідності звертатись до СМСЧ №3 (сільське населення) і спеціалізованих медичних закладів Availability to refer to the SHCI #3 (rural population) and specialized healthcare institutions	65,6	4	52,1	9
Якісне обслуговування і забезпечення діагностичним обладнанням поліклінічних відділень Quality care and provision of diagnostic equipment to outpatient clinics	76,0	1	62,0	4
Страховання на випадок надзвичайних ситуацій для населення Public insurance on emergency	51,9	11	47,9	10
Забезпечення шкіл централізованим водозабезпеченням і каналізацією Providing schools with centralized water supply and canalization	57,1	9	66,2	2
Забезпечення шкіл і дошкільних закладів сучасними системами зв'язку та оповіщення Providing schools and preschools with modern tools of communication and information supply	60,4	7	59,2	6
Забезпечення укриттями протирадіаційного захисту шкіл і дошкільних закладів в селах Providing rural schools and preschools with anti-radiation shelters	66,2	3	57,7	7
Мати пільги при оплаті за постачання гарячої води та опалення Having privileges in payment for the hot water supply and central heating	63,6	6	64,8	3
Благоустрій автомобільних доріг та контроль за ними Road improvement and control	69,5	2	77,5	1
Збереження в задовільному стані комунікаційних об'єктів житлово-комунального господарства Maintenance of communication objects of housing and communal services in a satisfactory condition	63,6	6	59,2	6
Забезпечення закладами культури, фізкультури і спорту Providing the cultural, physical culture and sports facilities	55,2	10	56,3	8
Постійне інформування населення з питань радіаційного контролю, екологічного стану довкілля, стану здоров'я населення Continuous public informing on radiation monitoring issues, environmental ecological status, and health of population	59,1	8	60,6	5

У міського населення в першу п'ятірку дуже важливих увійшли три позиції щодо медичного забезпечення (ранги 1, 4, 5), побудова доріг (2-й ранг) і забезпечення укритами шкіл і дошкільних закладів на випадок НС на АЕС (3-й ранг).

Для сільських населених пунктів Володимирецького району — це, перш за все, благоустрій автомобільних доріг (1-й ранг), забезпечення шкіл централізованим водозабезпеченням (2-й ранг), пільги при оплаті за постачання гарячої води та опалення (3-й ранг), якісне обслуговування і забезпечення діагностичним обладнанням поліклінічних відділень (4-й ранг), постійне інформування населення з питань радіаційного контролю, екологічного стану довкілля, стану здоров'я населення (5-й ранг). Для сільського населення в умовах сьогодення більш важливим є вирішення комунально-побутових проблем в порівнянні з міським. Разом з тим і міське, і сільське населення усвідомлюють проблеми цінності здоров'я і безпеки за умови проживання в ЗС РАЕС (3-й і 5-й ранги, відповідно).

Найменший відсоток, незалежно від місця проживання, набрала пропозиція страхування на випадок надзвичайних ситуацій для населення, що обумовлено відсутністю інформації з цього питання і недовірою до органів державної влади.

Аналіз даних опитування професійних груп підтверджує ті ж шляхи витрат субвенцій. До першої групи дуже важливих пільг відносяться: постійне медичне спостереження, забезпечення діагностичним обладнанням, можливість звернення до спеціалізованих медичних установ — для всіх досліджуваних професійних груп.

Обласні, районні та міські ради повинні звітувати перед населенням про використання коштів соціально-економічної компенсації ризику із спеціальних фондів відповідних місцевих бюджетів шляхом публікації звітів у періодичних виданнях органів місцевого самоврядування. Проведений контент-аналіз друків і матеріалів офіційних сайтів, що поширювалися в ЗС РАЕС впродовж 2013–2015 років, показав, що про субвенції та їх використання були друки лише в газеті «Енергія», «Рівне Вечірне», на сайті «Новини Волині», всього 16 друків, що складало близько 1,0 % від усіх матеріалів. На шпальтах офіційної газети «Вісті Рівненщини» ні повідомлень, ні обговорення субсидій не було. В окремих друках наведені дані про обсяг субвенцій, що були надані ЗС РАЕС. Разом з тим, інформація про оновлення 9 ФАП, ремонт дитячого відділення, реконструкцію лікувального корпусу поліклініки ЦРЛ та 2 протирадіаційних ук-

There were 3 positions featuring medical care providing (ranks 1, 4, 5), construction of roads (rank 2), and provision of shelters for schools and preschools in case of emergency at the NPP (rank 3) within 5 most important issues in the opinion of urban population.

For rural settlements of Volodymyrets district there are important, first of all, the road improvement (1 rank), provision of schools with centralized water supply (2 ranks), privileges for payment for the supply of hot water and heating (3 ranks), quality maintenance and provision of diagnostic equipment to outpatient clinics (4 ranks), constant informing of population on radiation control issues, environmental ecological status, and health status of population (5 ranks). For rural people in comparison with urban ones the solution of household problems nowadays is more important. At the same time both urban and rural populations are aware of problems of health and safety values under residence within the RNPP MZ (3 and 5 ranks respectively).

An offer of emergency insurance for the population has received the smallest percentage rating, regardless of the place of residence, due to the lack of information on this issue and distrust to the state authorities.

The professional group survey data confirms the same ways of subventions spending. The very important privileges for all occupational groups under study include constant medical supervision, provision of diagnostic equipment, possibility of applying to the specialized medical institutions.

Oblast, district and city councils should report to the public on the use of social and economic compensation of risk from special funds of relevant local budgets by publishing the reports in periodicals of local self-government bodies. The content analysis of printed materials and materials of the official sites distributed to the RNPP MZ during 2013–2015 showed that the subventions and their use were presented only in the «Energia» and «Rivne Vechirnee» newspapers, and at the «Novyny Volyni» web-site. There were only 16 publications, accounting for about 1% of all the materials. There were neither reports, nor discussion of subsidies on the pages of «Vesti Rivnenschiny» official newspaper. Amount of subventions assigned to the RNPP MZ appeared however in separate printed issues. At the same time, no information had reached the population on the update of first aid station #9, repair of pediatric department, reconstruction of therapeutic building of the central regional hospital

риттів у смт Володимирці за період 2011–2016 роки до населення не дійшла. Це вимагає оптимізації інформаційної стратегії з урахуванням базових цінностей населення та рівня освіченості з радіаційно-гігієнічних знань.

ВИСНОВКИ

Ряд законів та нормативних документів, що регламентують безпеку життя, стан захищеності довкілля і здоров'я людини не надають їм впевненості у своїй захищеності. Рівень достатності в сфері соціальної безпеки у населення надзвичайно низький.

Низька оцінка населенням ЗС ефективності роботи закладів охорони здоров'я визначається комплексом чинників, частина яких лежить у площині соціально-економічних проблем держави (застаріле діагностичне обладнання поліклінічних відділень, відсутність профілактичних оглядів, проблеми зі швидкою медичною допомогою, якість доріг). Можливість лікування населення, зокрема закупівля необхідних ліків, залежить від його фінансової спроможності, що викликає високий рівень незадоволеності населення та бажання змінити ситуацію.

Субвенції, що пов'язані з компенсацією ризику проживання у 30-км ЗС АЕС, пересічне населення розглядає як додаткове фінансування на поліпшення якості життя і вирішення найбільш актуальних проблем громади. Пріоритет вибору прямих субвенцій у населення ЗС залежить від місця проживання та професії. Для міського населення м. Вараш — це якісне медичне забезпечення, для сільського населення — благоустрій доріг, централізоване водозабезпечення і медичне забезпечення. Забезпечення умов безпеки в школах на випадок надзвичайних ситуацій є пріоритетним у освітян. Для управлінців пріоритетними є збереження комунальних об'єктів житлово-комунального господарства. Основне спрямування субвенцій, яке повинно гарантувати безпеку населення на випадок надзвичайних ситуацій на АЕС, відходить на останнє місце.

В Україні питання якості життя, соціальна безпека і захищеність населення зон спостереження АЕС, не співвідносяться з Європейськими стандартами і вимагають доопрацювання, в першу чергу, з позицій радіаційного захисту населення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gordelier S. Allemagne, Grande Bretagne : Le risque de leucemie croit a proximite de centrales nucleaires.. l'Universite de Mayence en collaboration avec le registre allemand des cancers infantiles, 15 december 2011. URL:

and 2 anti-radiation shields in the Volodymyrtsy village for the period of 2011–2016 years. This requires optimization of the information strategy taking into account basic values of population and the level of knowledge on radiation and hygiene.

CONCLUSIONS

A number of laws and governing/reference documents regulating the safety of life, state of environmental protection, and human health give no any confidence to the people in their security. Level of sufficiency in the field of social security in population is extremely low.

The low rating by MZ population of the effectiveness of healthcare facilities' work is due to a set of factors, some of which are in the scope of state socio-economic problems e.g. the out-of-date diagnostic equipment at outpatient departments, no preventive examinations, problems with emergency medical aid, poor quality of roads. Availability of medical aid to population, in particular to purchase the necessary medications, depends on and is limited by the public financial capacities resulting in a high level of public dissatisfaction with a desire to change the situation.

Subventions related to compensation of risk of residence in the 30-km MZ of NPP are perceived by the average population as an additional funding to improve the quality of life and solve the most urgent problems of the community. Priority in choosing of direct subventions in population of the MZ depends on place of residence and occupation. For the urban population of Varash city this is a good-quality medical maintenance, for the rural population it means road repair, centralized water supply, and medical care. Providing the security conditions for schools in case of emergency is a priority for educators. For managers the priority is to preserve the communal utilities. The main direction of subventions, which should guarantee the safety of population in the case of emergency at a NPP, goes here to the last place.

Issues of quality of life, social security, and protection of population of the NPP MZ in Ukraine do not correspond to European standards and require revision, first of all, from the point of view of radiation protection of population.

REFERENCES

1. Gordelier S. Allemagne, Grande Bretagne : Le risque de leucemie croit a proximite de centrales nucleaires.. l'Universite de Mayence en collaboration avec le registre allemand des can-

- http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/habiter-pres-d-une-centrale-nucleaire-favoriserait-la-leucemie-chez-l-enfant_1070801.html.
2. Bach P. Centrale nucleaire et leucemie enfantine. l'Inserm et de l'Institut de radioprotection et de surete nucleai, 14 janvier 2012. URL: <http://www.gauchemip.org/spip.php?article17955>.
3. Kovacs P., Gordelier S. L'energie nucleaire et l'opiion publique. Faits et opinions, AEN Infos. 2009. № 27.1.
4. Rocrelle D. Rapport d'information sur la surete nucleaire et la radioprotection du site de Romans. Ce rapport est redige au titre de l'article 21 de la loi de transparence et securite en matiere nucleaire. Edition 2012. URL: http://www.ladrome.fr/sites/default/files/9-fbfc_rapport_annuel_snr_2011.pdf.
5. Григорьева Л. И. Радиационная нагрузка на человека в районе АЭС. Ядерна та радіаційна безпека. 2010. № 1 (45). С. 19-24.
6. Барбашев С. В. Система комплексного радіоекологічного моніторингу районів розташування АЕС України : автореф. дис. ... д-ра техн. наук: спец. 05.14.14 "Теплові та ядерні енергоустановки". Одеса, 2009. 36 с.
7. Таралло В. Л. Технологія системного аналізу здоров'я населення для формування управлінських рішень щодо його збереження, охорони і розвитку. Довкілля та здоров'я. 2008. № 4. С. 35-37.
8. Бончук Ю. В., Ратиа Г. Г., Каспаров А. В. Выбросы при нормальной эксплуатации АЭС и облучение населения. Ядерна та радіаційна безпека. 2009. № 1. С. 12-17.
9. Прилипко В. А., Петриченко О. О. Соціально-екологічні чинники у формуванні здоров'я населення зони спостереження атомних електростанцій. Український радіологічний журнал. 2014. № 2. С. 11-15.
10. Прилипко В. А., Шевченко К. К. Стан радіаційного захисту населення зони спостереження АЕС за оцінками експертів в разі надзвичайної ситуації. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 216-228.
11. Петрушина Т., Саєнко Ю. Якість життя - головний критерій стану суспільства. Соціологія: теорія, методи, маркетинг. 2013. № 2. С. 117-141. URL: http://i-soc.com.ua/files/j2013/j2013_2_ua.pdf.
12. Закон України "Про захист населення і території від надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру" від 24.09.2008 р. № 587-17-ВР. - Режим доступу : <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1809-14>.
13. Закон України "Про використання ядерної енергії та радіаційну безпеку" від 8 лютого 1995 року N 39/95-ВР. - Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/39/95-%D0%B2%D1%80>.
14. Закон України "Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення" від 24.02.1994 р. № 4004-XII. - Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/4004-12..>
15. Постанова КМ України "Про затвердження Плану реагування на надзвичайні ситуації державного рівня" від 16 листопада 2001 р. N 1567 Київ. - Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1567-2001-%D0%BF/conv>
16. Постанова КМ України "Порядок та умови надання субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на фінансування заходів соціально-економічної компенсації ризику населення, яке проживає на території зони спостереження" від 15 лютого 2012 р. № 91 із змінами, вне-

- cers infantiles, 15 december 2011. - Available from: http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/habiter-pres-d-une-centrale-nucleaire-favoriserait-la-leucemie-chez-l-enfant_1070801.html.
2. Bach P. Centrale nucleaire et leucemie enfantine. l'Inserm et de l'Institut de radioprotection et de surete nucleai, 14 janvier 2012. Available from: <http://www.gauchemip.org/spip.php?article17955>.
3. Kovacs P., Gordelier S. L'energie nucleaire et l'opiion publique. La Division du development nucleaire de l'AEN, AEN Infos 2009;(27.1).
4. Rocrelle D. Rapport d'information sur la surete nucleaire et la radioprotection du site de Romans Ce rapport est redige au titre de l'article 21 de la loi de transparence et securite en matiere nucleaire. Available from: http://www.ladrome.fr/sites/default/files/9-fbfc_rapport_annuel_snr_2011.pdf.
5. Grigoryeva LI. [Radiation load on human in the NPP zone]. Nuclear and radiation safety. 2010;(1):19-24. Russian.
6. Barbashev SV. [System for complex radioecological monitoring of the regions of NPP in Ukraine][[doctor's degree in technique dissertation abstract: specialty code 05.14.14 «Thermal and nuclear power installations»]. Odessa: National Polytechnical University; 2009. 36 p. Ukrainian.
7. Tarrallo VL. [Technology of system analysis of public health for the formation of management decisions on its preservation, protection and development]. Dovkillya ta Zdorovya. 2008;(4):35-37. Ukrainian.
8. Bonchuk YuV, Ratya GG, Kasparov AV. [Emissions in the normal operation of the NPP and exposure to population]. Nuclear and radiation safety. 2009;(1):12-17. Russian.
9. Prylypko VA, Petrichenko OO. [Socio-ecological factors in the formation of the population's health in the monitoring zone of nuclear power plants]. Ukrainian Radiological Journal. 2014;(2):11-15. Ukrainian.
10. Prylypko VA, Shevchenko KK. The state of radiation protection of population of monitoring zone of NPP according to expert estimates in the event of an emergency. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:216-28.
11. Petrushina T, Saenko Yu. [Quality of life as the main criterion for the state of society]. Sociology: theory, methods, marketing. 2013;(2):117-41. Available from: http://i-soc.com.ua/files/j2013/j2013_2_ua.pdf.
12. [On protection of population and territory against emergencies of man-made and natural nature]. The Law of Ukraine of 2008. Publ. L. No. 587-17-VR (Sept 24, 2008). Available from: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1809-14>. Ukrainian.
- 13.[On the use of nuclear energy and radiation safety]. The Law of Ukraine of 1995. Publ. L. No. 39/95-VR (Febr 8, 1995). Available from: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/39/95-%D0%B2%D1%80>. Ukrainian.
14. [On ensuring sanitary and epidemiological well-being of the population]. The Law of Ukraine of 1994. Publ. L. No. 4004-XII

сеними згідно з Постановами КМ № 42 від 30.01.2013, № 906 від 11.12.2013, № 284 від 29.04.2015, № 925 від 11.11.2015, № 412 від 06.07.2016)- Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/91-2012-%D0%BF>.

(Febr 24, 1994). Available from: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/4004-12>. Ukrainian.

15. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the National emergency response plan. Act of 2001, Nov 16. No. 1567. Kyiv. Available from: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1567-2001-%D0%BF/conv>. Ukrainian. Ukrainian.

16. Cabinet of Ministers of Ukraine. [Procedure and conditions for subvention from the state budget to local budgets to finance measures for socio-economic compensation of the risk of population living on the territory of the monitoring zone]. Act of 2013, Febr 15, 2012. No. 91 as amended in accordance with the Act of C. M. U. No. 42 from 30.01.2013, No. 906 from 11.12.2013, No. 284 from 04.29.2015, No. 925 from 11.11.2015, No. 412 from 06.07.2016. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/91-2012-%D0%BF>. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2017

Received: 15.05.2017

УДК 613:614.876:340.13(477)

І. М. Хоменко¹, Н. В. Закладна^{2,1}✉, Н. М. Орлова¹¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна²Токмацький міжрайонний відділ ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України», вул. Гоголя, 44, м. Токмак, 71708, Україна

СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ ЗОНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗАПОРІЗЬКОЇ АТОМНОЇ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ ЯК СКЛАДОВА ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

Мета: оцінити стан здоров'я дорослого населення зони спостереження об'єктів атомної енергетики України на прикладі Запорізької АЕС.

Матеріали та методи. Системно-оглядовий, бібліографічний, аналітичний, соціологічного опитування та статистичний методи.

Результати. Встановлено зростання захворюваності дорослого населення м. Нікополь Дніпропетровської області, що входить до зони спостереження Запорізької АЕС, на хвороби органів травлення. Найбільше зростання рівнів захворюваності відзначалося на виразку шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрити і дуоденіти, холецистити, холангіти на 340 %, 305 % та на 83 %, відповідно.

Висновки. У зв'язку з проживанням у промислово-розвинутому районі і подовження роботи діючих АЕС після закінчення проектного терміну їх експлуатації в Україні, можливим впливом шкідливих чинників на здоров'я населення зон спостереження, зростанням захворюваності дорослого населення на хвороби органів травлення, стан його здоров'я потребує постійного спостереження та детального вивчення.

Ключові слова: атомні електростанції, радіаційний фактор, зона спостереження, громадське здоров'я.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 162–171.

І. М. Khomenko¹, N. V. Zakladna^{2,1}✉, N. M. Orlova¹¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112²Tokmak International Department of the State Institution «Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine», 44 Hohol Str., Tokmak, Ukraine, 71708

Population morbidity in the Zaporizhzhia Nuclear Power Plant observation zone as an integral part of public health

Objective. To evaluate the health status of adult population living in the Ukrainian nuclear power industry observation zone on the example of Zaporizhzhia Nuclear Power Plant.

Materials and methods. System review, analytic, sociological survey and statistical methods.

Results. There was established an increase in the incidence of digestive diseases among adult population in Nikopol of Dnipropetrovsk region, which is included in the Zaporizhzhia NPP observation zone. The highest increase was observed in the incidence of peptic ulcer, gastritis and duodenitis, cholecystitis and cholangitis by 340 %, 305 % and 83 %, respectively.

Conclusions. In connection with the residence in industrially developed region and NPP life extension in Ukraine, the possible influence of harmful factors on health status of the population of observation zones, an increase in the incidence of digestive diseases among adult population, there is required continuous monitoring and detailed study of public health.

Key words: nuclear power plants, radiation factor, observation zone, public health.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:162–171.

✉ Закладна Наталія Валеріївна, e-mail: n.zakladnaya@gmail.com

ВСТУП

Складовою стабільного розвитку сучасного суспільства є постійне збільшення його енергозабезпеченості, важливе місце в якій займають джерела електроенергії, що працюють на атомній сировині. Будівництво та експлуатація атомних електростанцій (АЕС), супроводжуються як специфічним радіаційним, так і нерадіаційним впливом на навколишнє середовище і, як правило, призводять до зміни якісних показників умов життя населення. Занепокоєння населення можливістю впливу радіаційного фактору на здоров'я та навколишнє середовище особливо загострилось після аварій на Чорнобильській АЕС та АЕС Фукусіма-1. Всім цим обумовлена необхідність постійного вивчення стану здоров'я населення, яке мешкає на прилеглих до АЕС територіях. Особливої актуальності ці питання набирають в умовах реформування профілактичної медицини в Україні і створення системи громадського здоров'я.

В сучасних умовах в Україні одна з найактуальніших проблем — захист здоров'я населення і забезпечення безпеки навколишнього середовища. Це пов'язано зі стрімким розвитком промисловості та сільського господарства. Науковці багато уваги приділяють дослідженням стану довкілля та впливу різних антропогенних чинників, у тому числі і АЕС, на стан здоров'я населення [1]. Адже здоров'я населення, як і створення сприятливих умов для його зміцнення та збереження, є однією з найбільших цінностей, необхідною умовою для соціально-економічного розвитку країни. На державному рівні Концепцією розвитку системи громадського здоров'я (розпорядження Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 р. № 1002-р) питання екологічної безпеки нашої країни було визнано серед проблемних, які потребують розв'язання [2].

За даними Міжнародного агентства з атомної енергії (МАГАТЕ) станом на 31.12.2016 р. в світі експлуатується 448 реакторів, потужністю 391 ГВт, які виробляють близько 11 % усієї електроенергії. Це є найвищим показником за весь період історії розвитку атомної енергетики. Ці факти підтверджують важливу роль атомної енергетики для людства у зв'язку зі збільшенням попиту на енергоносії в усьому світі [3].

Відомо, що в процесі експлуатації АЕС у довкілля можуть потрапляти радіоактивні речовини, що чинять вплив на здоров'я людини [4]. Це продукти розпаду урану, торію або нейронів, радіоактивні ізотопи (¹³¹I, ⁵⁴Mn, ^{58,60}Co, ⁹⁰Sr, ^{134,137}Cs), які можуть призводити до підвищення рівня захворюваності, насамперед

INTRODUCTION

An integral part of the stable development of modern society is the constant increase of its energy supply, in which the electricity sources working on atomic raw materials play an important role. The construction and operation of nuclear power plants (NPPs) is accompanied by both specific radiation and non-radiation effects on the environment and as a rule lead to the changes in qualitative indicators of living conditions of the population. The public's concern about the impact of radiation factor on the health and the environment became more acute after the Chernobyl NPP and the Fukushima-1 NPP accidents. Consequently, there is a need to continually study the health of population living on the adjacent to NPPs areas. These issues are particularly important due to the reform of preventive medicine in Ukraine and the public health system implementation.

In the present context in Ukraine one of the most important problems is the population health protection and environmental safety. This is due to the rapid development of industry and agriculture. The scientists pay much attention to the study of environmental health and the influence of different anthropogenic factors, including NPP, on the population health [1]. After all, the population health, as well as the creation of favorable conditions for its strengthening and preservation, is one of the greatest values, the prerequisite for socio-economic development of the country. At the state level in the Public Health System Development Concept (the Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine No.1002-p from 30/11/2016), the issue of environmental safety in our country was among the problems that need solving [2].

According to the International Atomic Energy Agency (IAEA), as at 31.12.2016, 448 reactors with a capacity of 391 GW operated in the world, producing about 11 % of the total electricity. This is the highest indicator for the entire period of the history of nuclear energy development. These facts confirm the important role of nuclear energy for humanity due to the increasing demand for energy around the world [3].

It is known that the NPP in operation releases radioactive substances in the environment which have an impact on human health [4]. These are products of decay of uranium, thorium or neptunium, radioactive isotopes (¹³¹I, ⁵⁴Mn, ^{58,60}Co, ⁹⁰Sr, ^{134,137}Cs), which can lead to an increase in the morbidity rate

онкологічної [5, 6]. Але цей факт потребує більш детального вивчення та аналізу.

Запорізька АЕС була споруджена в регіоні, де в останні 55 років відбулися суттєві антропогенні зміни (створення водосховища на річці Дніпро, спорудження теплоелектростанції (ТЕС) «Дніпроенерго»). Окрім ТЕС «Дніпроенерго», в зоні спостереження (ЗС) Запорізької АЕС на правому березі Каховського водосховища (в Дніпропетровській області) розташований промисловий вузол Нікополь-Марганець (підприємства сталепрокатної та трубопрокатної промисловості) [7, 8]. Таким чином, населення прилеглих до АЕС територій може зазнавати впливу різноманітних чинників техногенно забрудненого навколишнього середовища [9].

До ЗС Запорізької АЕС входять 24 населених пункти Запорізької області, 26 – Дніпропетровської та 2 населених пункти Херсонської області.

МЕТА

Оскільки стан захворюваності дорослого населення окремих районів ЗС Запорізької АЕС, що входять до Запорізької області, нами вивчався раніше [10], метою роботи було оцінити стан здоров'я дорослого населення ЗС Запорізької АЕС, що розташована у Дніпропетровській області.

Об'єктом дослідження стала захворюваність на всі хвороби та хвороби органів травлення дорослого населення Дніпропетровської області, яке мешкає в ЗС Запорізької АЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили у двох напрямках: аналіз захворюваності за матеріалами державної статистичної звітності та соціологічного опитування мешканців ЗС.

В якості критерію можливого впливу за умов проживання в ЗС вивчали захворюваність на всі хвороби та захворюваність на хвороби органів травлення (ХОТ). Адже система органів травлення є найбільш вразливою внаслідок дії іонізуючого випромінювання, бо саме через шлунково-кишковий тракт можуть надходити шкідливі речовини разом із харчовими продуктами та питною водою.

За Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) це класи A00–T98 – всі хвороби, K00–K93 – хвороби органів травлення та найбільш поширені серед хвороб даного класу: виразка шлунку (K25.0–K25.8) та дванадцятипалої кишки (K26.0–K26.7), гастрит і дуоденіт (K29) й холецистит (K81). Досліджуваним населенням були дорослі у віці 18 років і старше.

of diseases, primarily oncological [5, 6]. But this fact requires more detailed study and analysis.

The Zaporizhzhia NPP was constructed in the region where during the last 55 years there had been significant anthropogenic changes (creation of water reservoirs of the Dnipro River, construction of the Dniproenergo combined heat and power station (CHPS)). In addition to the Dniproenergo CHPS, in the Zaporizhzhia NPP observation zone on the right bank of the Kakhovka Reservoir (in Dnipropetrovsk region) there is the Nikopol-Marhanets industrial hub (enterprises of the rolling mill and pipe rolling industry) [7, 8]. Thus, the population of adjacent to NPP areas can be affected by various factors of technogenic environmental pollution [9].

The Zaporizhzhia NPP observation zone includes 24 settlements of Zaporizhzhia region, 26 ones of Dnipropetrovsk region and 2 ones of Kherson region.

OBJECTIVE

Since the adult population morbidity in certain districts of the Zaporizhzhia NPP observation zone in Zaporizhzhia region has been studied before [10], the research objective was to evaluate the health status of adult population of observation zone of Zaporizhzhia NPP which is located in Dnipropetrovsk region.

The research object was the incidence of all diseases and incidence of diseases of the digestive system among Dnipropetrovsk region adult population living in the Zaporizhzhia NPP observation zone.

MATERIALS AND METHODS

The research was conducted in two directions: the morbidity analysis based on the data of the state statistical reporting and sociological survey of residents of the observation zone.

The incidence of all diseases and incidence of diseases of the digestive system were employed as possible criteria of exposure resulting from the conditions of living in the observation zone. After all, the digestive system is most vulnerable to ionizing radiation, because it is the gastrointestinal tract through which harmful substances can enter with food and drinking water.

According to the International Classification of Diseases (ICD-10), the above conditions refer to classes A00–T98 (all diseases) and K00–K93 (digestive system diseases, including the most common conditions of this class: stomach ulcer (K25.0–K25.8), duodenum ulcer (K26.0–K26.7), gastritis and duodenitis (K29) and cholecystitis (K81)). Population under the

Термін спостереження – 13 років (2003–2015 рр.). Контролем було населення Петриківського району (Дніпропетровська область), який знаходиться за межами ЗС.

Інформаційною базою для проведення аналізу була державна статистична звітність за формою МОЗ України № 12 «Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу». Її узагальнювали за районами, по Дніпропетровській області та Україні в цілому.

Соціологічне дослідження проведено у 2016 році за спеціально розробленою авторами анкетой. Опитано 385 жителів Дніпропетровської області ($\Delta = 0,05$, де Δ – допустима ймовірність похибки вибіркового показника). Вибірка була якісно та кількісно репрезентативна по відношенню до населення, яке проживає в частині ЗС Запорізької АЕС, що розташована у Дніпропетровській області.

Статистична обробка матеріалів дослідження включала: розрахунок первинних статистичних показників; виявлення відмінностей між групами порівняння за допомогою параметричних (t Ст'юдента) і непараметричних (χ^2 Пірсона) критеріїв; розрахунок відносного ризику (RR) та довірчого інтервалу (CI). Статистично вірогідними визнавали відмінності в рівнях захворюваності при ймовірності безпомилкового прогнозу 95 % і більше (тобто, при ймовірності помилки менше 5 %, $p < 0,05$) [11]. Обробка та аналіз даних проводились у програмних пакетах Apache Open Office (Base, Calc, Writer, Draw, Math), програмному забезпеченні з відкритим вихідним кодом, використання якого регламентується ліцензією GPL (General Public License).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

До ЗС Запорізької АЕС, розташованої на території Дніпропетровської області, входять м. Нікополь, м. Марганець та 24 населених пункти двох районів (Нікопольського і Томаківського). Кількість мешканців в ній сягає майже 130 тис. осіб.

Проведені нами раніше дослідження свідчать, що в процесі експлуатації ЗАЕС відбувається викид радіонуклідів в навколишнє середовище. Вміст ^{137}Cs і ^{90}Sr в сільськогосподарській продукції і продуктах харчування не перевищує «нульового фону», але їх рівні нерівномірні та мають територіальну відмінність: вони більш виразні у Дніпропетровській області, тоді як АЕС розташована в Запорізькій області [12].

study included adults aged 18 years and over. The observation period is 13 years (2003–2015). Residents of Petrivsk district (Dnipropetrovsk oblast) located outside of the observation zone, were used as controls.

The state statistical reporting data included into the form of the Ministry of Health of Ukraine No.12 «Report on the Diseases Registered in Patients Living in the Area Served by the Treatment and Prophylactic Establishment» were the information base for the analysis. The data were generalized by districts, Dnipropetrovsk region and overall by Ukraine.

A sociological survey was conducted in 2016 by a special questionnaire designed by the authors. Three hundred and eighty five residents of Dnipropetrovsk region were interviewed ($\Delta = 0.05$, where Δ is the permissible sampling error). The sample was qualitatively and quantitatively representative in relation to the population living in that part of the observation zone of Zaporizhzhia NPP which is located in Dnipropetrovsk region.

Statistical processing of the study materials included calculation of primary statistical values; identification of differences between comparison groups by the use of parametric (Student's t) and non-parametric (Pearson χ^2) criteria; relative risk (RR) and confidence interval (CI) calculation. Differences in the rates of morbidity with the probability of an error-free prediction of 95% or more (that is, with a probability of error less than 5%, $p < 0.05$) were found to be statistically significant [11]. Apache Open Office software packages (Base, Calc, Writer, Draw, Math), an open source software were employed for data processing and analysis. The use is governed by the GPL (General Public License).

RESULTS AND DISCUSSION

The Zaporizhzhia NPP observation zone, located in Dnipropetrovsk region, includes Nikopol, Marganets and 24 settlements of two districts (Nikopol and Tokmak). Approximately 130 thousand people live on its territory.

Our previous studies show that the radionuclides are released into the environment from the Zaporizhzhia NPP as a result of its operation. The content of ^{137}Cs and ^{90}Sr in agricultural and food products does not exceed the «zero background» but their levels vary depending on the territory. So the level of released radionuclides occurs to be higher in Dnipropetrovsk region, though the Zaporizhzhia NPP is located in Zaporizhzhia region [12].

Встановлено, що захворюваність дорослого населення в населених пунктах та окремих районах Дніпропетровської області, що входять до ЗС Запорізької АЕС, не характеризувалась тенденцією до зростання, окрім м. Нікополь. Так, в 2003–2015 рр. захворюваність населення у м. Нікополь зросла на 46,58 % (з 58 662 у 2003 р. до 85 984 на 100 тис. осіб у 2015 р.). У решті досліджених територій захворюваність навпаки мала тенденцію до зниження, а саме: у м. Марганець впродовж 2003–2015 рр. вона знизилась на 44,14 % (з 90 019 до 50 288 на 100 тис. осіб), у Томаківському районі – на 11,71 % (з 40 706 у 2003 р. до 33 825 на 100 тис. осіб у 2015 р.), у Нікопольському – на 6,94 % (з 48 779 у 2003 р. до 45 396 на 100 тис. осіб у 2015 р.). В Петриківському (контрольному) районі вона теж знижувалася (табл. 1). За нашими даними у Нікопольському і Томаківському районах показники захворюваності у 2003–2015 роках були вірогідно вищими, ніж у контрольному районі ($p < 0,05$).

Як видно з даних рис. 1 та табл. 2, рівні захворюваності на ХОТ в населених пунктах і окремих районах Дніпропетровської області, що входять до ЗС Запорізької АЕС, характеризувались тенденцією до зниження (Нікопольський та Томаківський райони і м. Марганець). Так, рівень захворюваності на ХОТ у м. Марганець знизився на 66,93 % (з 2156 у 2003 р. до 713 у 2015 р. на 100 тис. осіб), у Томаківському районі – на 47,25 % (з 2019 у 2003 р. до 1065 у 2015 р. на 100 тис. осіб), а у Нікопольському районі лише на 7,76 % (з 1302 у 2003 р. до 1201 у

The adult population morbidity was established to have no tendency to increase in settlements and separate districts of Dnipropetrovsk region, included in the Zaporizhzhia NPP observation zone, except for the city of Nikopol. Thus, in the period of 2003–2015, the adult population morbidity in the city of Nikopol increased by 46.58 % (from 58,662 in 2003 to 85,984 per 100 thousand people in 2015). In the rest of studied territories, the morbidity rate tended to decrease, namely, in the period of 2003–2015, it decreased by 44.14 % in the city of Marganets (from 90019 to 50,288 per 100 thousand people), by 11.71 % in Tokmak district (from 40,706 in 2003 to 33,825 per 100 thousand people in 2015), by 6.94 % in Nikopol district (from 48,779 in 2003 to 45,396 per 100 thousand people in 2015). Also, it was decreasing in Petrykivskyi district (control area) (Table 1). According to our data, in the period of 2003–2015, the morbidity rates in the Nikopol and Tokmak districts were significantly higher than in the control area ($p < 0.05$).

The data in Figure 1 and Table 2 show the decrease in the incidence of digestive diseases in settlements and a number of districts of Dnipropetrovsk region, included in the Zaporizhzhia NPP observation zone (Nikopol and Tokmak districts and the city of Marganets). Thus, the incidence of digestive diseases in the city of Marganets decreased by 66.93 % (from 2,156 in 2003 to 713 in 2015 by 100 thousand people), by 47.25 % in Tokmak district (from 2,019 in 2003 up to 1,065 in 2015 by 100 thousand people), and only by 7.76 % in Nikopol district (from 1,302

Таблиця 1

Рівні захворюваності дорослого населення ЗС Запорізької АЕС, 2003–2015 рр., на 100 тис. осіб.

Table 1

Adult population morbidity rates in the Zaporizhzhia NPP observation zone in 2003–2015 (per 100 thousand people).

Території / territories	Захворюваність / morbidity rates				Середнє значення Mean value M±m, p	Зміни 2015 р. до 2003 р. Changes from 2015 to 2003 %
	2003	2015	min	max		
м. Нікополь / Nikopol city	58 662,0	85 984,0	58 053 / 2004*	85 984,0 / 2015	67 402,2 ± 1 503,8 p > 0,05	46,58
м. Марганець / Marganets city	90 019,0	50 288,0	51 072,0 / 2012	101 887,0 / 2009	75 401,1 ± 3 745,3** p < 0,05	-44,14
Нікопольський район Nikopol district	48 779,0	45 396,0	28 099,0 / 2011	55 356,0 / 2013	40 005,8 ± 1 877,6** p < 0,001	-6,94
Томаківський район Tokmak district	38 310,0	33 825,0	33 698,0 / 2014	46 223,0 / 2006	40 554,6 ± 837,1** p < 0,001	-11,71
Петриківський район (контроль) Petrykivsky district (control area)	66 828,0	42 459,1	44 834,0 / 2015	73 079,0 / 2004	63 226,2 ± 1 638,3	-32,91

Примітка. * – в знаменнику показано рік, у якому зафіксовано значення; ** – різниця статистично достовірна в порівнянні з контрольним районом.
Note. * – the year of the value fixed is showed in the denominator; ** – the difference is statistically significant compared to the control area.

2015 р. на 100 тис. осіб), і це зниження було статистично значущим ($p < 0,05$).

Тенденцією до зростання характеризувалась захворюваність на ХОТ в м. Нікополі (більше ніж у 2 рази, з 1401 у 2003 р. до 3995 на 100 тис. осіб у 2015 р.).

Встановлено, що у структурі захворюваності на ХОТ найбільшу частку складали гастрити і дуоденіти, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, холецистити

in 2003 to 1,201 in 2015 by 100 thousand people). Such decrease was statistically significant ($p < 0.05$).

The increase in digestive diseases incidence was observed in Nikopol (nearly twice higher, from 1,401 in 2003 to 3,995 per 100 thousand people in 2015).

There was established the frequent occurrence of such digestive diseases as gastritis and duodenitis, peptic ulcer, cholecystitis and cholangi-

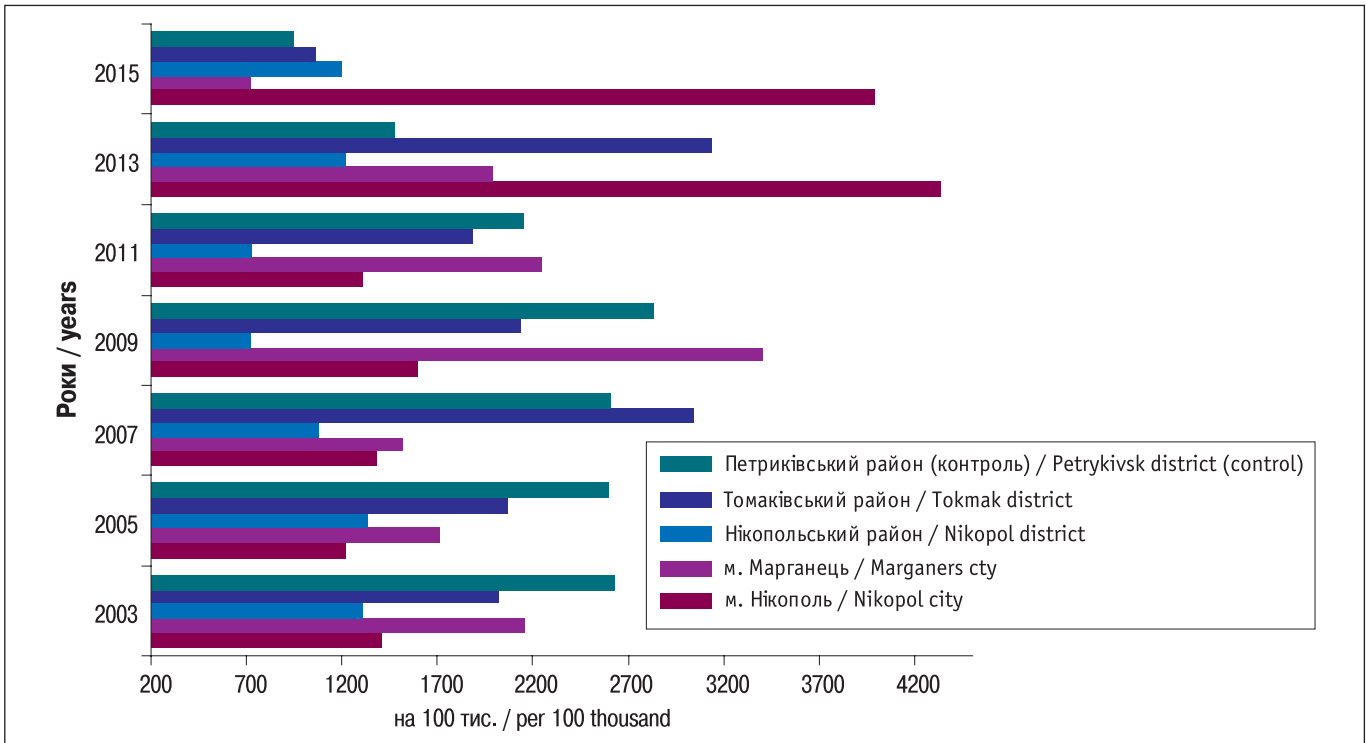


Рисунок 1. Захворюваність дорослого населення ЗС Запорізької АЕС та Петриківського району (контроль) на ХОТ, 2003–2015 рр., на 100 тис. осіб.

Figure 1. Incidence of digestive diseases among the adult population of the Zaporizhzhia NPP observation zone and Petrykivsk district (control area) in 2003–2015 (per 100 thousand people).

Таблиця 2

Захворюваність дорослого населення ЗС Запорізької АЕС та Петриківського району (контроль) на ХОТ, 2003–2015 рр., на 100 тис. осіб.

Table 2

Incidence of digestive diseases among the adult population of the Zaporizhzhia NPP observation zone and Petrykivskyi district (control area) in 2003–2015 (per 100 thousand people).

Території / territories	2003	2005	2007	2009	2011	2013	2015	Зміни 2015 р. до 2003 р. Changes from 2015 to 2003 %
м. Нікополь / Nikopol city	1401,0	1214,0	1375,0	1594,0	1307,0	4328,0	3995,0	185,15
м. Марганець / Marganets city	2156,0	1709,0	1508,0	3403,0	2240,0	1988,0	713,0	-66,93
Нікопольський район / Nikopol district	1302,0	1330,0	1078,0	715,0	727,0	1213,0	1201,0	-7,76*
Томаківський район / Tokmak district	2019,0	2064,0	3041,0	2137,0	1883,0	3131,0	1065,0	-47,25
Петриківський район (контроль) Petrykivsky district (control area)	2625,0	2595,0	2609,0	2829,0	2146,0	1474,0	947,0	-63,92

Примітка. * – статистично вірогідно ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольним районом.
Note. * – statistically significant ($p < 0.05$) compared to the control area.

та холангіти. Саме тому дані нозологічні форми ХОТ були обрані для подальшого динамічного аналізу, здійсненого серед дорослого населення Дніпропетровської області, яка входять до ЗС Запорізької АЕС.

Аналіз динаміки захворюваності на виразку шлунку та дванадцятипалої кишки засвідчив її зниження у контрольному Петриківському районі за період дослідження (на 21,74%, з 115 у 2003 р. до 90 на 100 тис. осіб у 2015 р.). Знизилась вона також у Томаківському (на 4,43 % з 158 у 2003 р. до 151 у 2015 р. на 100 тис. осіб) і це зниження було статистично вірогідним ($p < 0,05$) та у Нікопольському (на 50 % з 178 у 2003 р. до 89 у 2015 р. на 100 тис. осіб) районах та м. Марганець (на 35,59 % з 177 у 2003 р. до 114 у 2015 р. на 100 тис. осіб). В той же час відзначалося зростання рівнів захворюваності на цю патологію у м. Нікополь (майже у 4,5 раза, з 111 у 2003 р. до 489 на 100 тис. осіб у 2015 р.).

У м. Нікополь виявлені також найвищі рівні захворюваності на гастрити і дуоденіти (табл. 3).

На 63,19 % знизився рівень захворюваності дорослого населення на гастрити та дуоденіти й у м. Марганець (з 182 у 2003 р. до 67 на 100 тис. осіб у 2015 р.), в Нікопольському (з 271 у 2003р. до 134 на 100 тис. осіб у 2015 р.) та Томаківському (з 383 у 2003 р. до 249 на 100 тис. осіб у 2015р.) районах ($p < 0,05$).

Стан здоров'я населення ЗС Запорізької АЕС оцінювали також за результатами соціологічного опитування, проведеного шляхом анкетування. Окремим блоком анкети були представлені питання щодо самооцінки опитуваними стану свого здоров'я. Наявність хронічних захворювань органів травлення

tis among the adult population of the Dnipropetrovsk region. That is why the following nosological forms were selected for further dynamic analysis.

According to the data the incidence of peptic ulcer decreased in the control Petrykivsk district during the studied period (by 21.74 %, from 115 in 2003 to 90 per 100 thousand people in 2015). Also, a statistically significant decrease ($p < 0.05$) was in Tokmak district (by 4.43 % from 158 in 2003 to 151 in 2015 by 100 thousand people) as well as in Nikopol (50 % of 178 in 2003 to 89 in 2015 by 100 thousand people) and in the city of Marganets (by 35.59 % from 177 in 2003 to 114 in 2015 by 100 thousand people). At the same time, an increase in the incidence of this pathology was observed in the city of Nikopol (almost 4.5 times higher, from 111 in 2003 to 489 per 100 thousand people in 2015).

More so, in Nikopol there was reported the highest incidence of gastritis and duodenitis (Table 3).

The data show a decrease in the incidence of gastritis and duodenitis among the adult population by 63.19 % in Marganets (from 182 in 2003 to 67 per 100 thousand people in 2015), in Nikopol district (from 271 in 2003 to 134 per 100 thousand persons in 2015) and Tokmak district (from 383 in 2003 to 249 in 100 thousand in 2015) ($p < 0.05$).

To evaluate the state of health of the adult population of the Zaporizhzhia NPP observation zone there was also conducted the sociological survey through questionnaires. A separate block of the questionnaire included the respondents' self-report of medical history items. According to the results, chronic digestive

Таблиця 3
Рівні захворюваності дорослого населення ЗС Запорізької АЕС на гастрити та дуоденіти, 2003–2015 рр., на 100 тис. осіб.

Table 3
Incidence of gastritis and duodenitis among the adult population of the Zaporizhzhia NPP observation zone in 2003–2015 (per 100 thousand people).

Території / territories	2003	2005	2007	2009	2011	2013	2015	Зміни 2015 р. до 2003 р. Changes from 2015 to 2003 %
м. Нікополь / Nikopol city	237	182	200	251	161	1114	960	305,06
м. Марганець / Marganets city	182	74	110	364	218	220	67	-63,19*
Нікопольський район / Nikopol district	271	144	166	91	137	243	134	-50,55*
Томаківський район / Tokmak district	383	411	480	335	319	178	249	-34,99*
Петриківський район (контроль) Petrykivsky district (control area)	577	536	742	1082	617	458	248	-57,02

Примітка. * – статистично вірогідно ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольним районом.
Note. * – statistically significant ($p < 0.05$) compared to the control area.

відзначили ($41,7 \pm 0,54$) % опитаних, хронічних хвороб системи кровообігу – ($34,4 \pm 0,55$) %, захворювань ендокринної системи – ($13,6 \pm 0,46$) %. В останньому класі захворювань переважають жінки. Наявність інших захворювань вказала майже третина опитаних – ($32,7 \pm 0,55$) %. Майже половина респондентів відмітила наявність двох хронічних захворювань.

Відомо, що серед факторів, що впливають на скорочення середньої тривалості життя, одне з перших місць належить надлишковій масі тіла та ожирінню. В той же час харчування є одним із факторів, що впливає на масу тіла. У групі опитаних ($46,8 \pm 0,51$) % мали нормальну масу тіла, а майже половина – ($49,8 \pm 0,5$) % – мали надлишкову масу тіла або ожиріння (згідно з критеріями ВООЗ).

У нашому дослідженні встановлено, що ризик виникнення захворювань органів травлення при $IMT > 30,0$ зростає у 1,7 рази ($RR = 1,7$; 95 % CI: 1,5–2,1; $\chi^2 = 26,8$; $p < 0,001$), ризик розвитку хвороб системи кровообігу при наявності ожиріння збільшується майже у 2 рази ($RR = 1,9$; 95 % CI: 1,5–2,4; $\chi^2 = 29,9$; $p < 0,001$). Статистично вагомої залежності між надлишковою масою тіла й ендокринними та іншими захворюваннями не виявлено.

Близько половини респондентів – ($48,1 \pm 0,51$) % – оцінили стан захисту здоров'я при проживанні в зоні дії об'єкту атомної енергетики негативно, ($45,6 \pm 0,51$) % – не змогли визначитись. Лише ($5,3 \pm 0,31$) % опитаних оцінили його позитивно.

Слід додати, що Законом України «Про внесення змін до деяких законів України щодо соціального захисту населення, яке проживає в зонах спостереження» від 02.10.2006 р. № 232-V на Кабінет Міністрів України було покладено розробку положення щодо медичного захисту мешканців ЗС до 2007 р., в тому числі порядку проведення медичних оглядів, проте до часу цього не зроблено.

ВИСНОВКИ

- Встановлено, що з 2003 по 2015 рік відзначається зростання захворюваності дорослого населення м. Нікополь Дніпропетровської області, що входить до зони спостереження Запорізької АЕС на хвороби органів травлення.
- З усіх досліджуваних нозологічних форм у дорослого населення м. Нікополь Дніпропетровської області найбільше зростання рівнів захворюваності відзначалося на виразку шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрити та дуоденіти, холецистити, холангіти на 340 %, 305 % та на 83 %, відповідно. Зростання рівнів захворюваності

diseases were reported by (41.7 ± 0.54) % of respondents, (34.4 ± 0.55) % of respondents reported chronic circulatory diseases, endocrine system disorders were reported by (13.6 ± 0.46) % of respondents (predominantly females). Other diseases were reported by nearly one third of the respondents – (32.7 ± 0.55) %. Almost half of respondents reported that they had two chronic diseases.

Some of the main factors reducing the average life expectancy are considered to be overweight and obesity. Meanwhile, one of the factors affecting the body weight is nutrition. Among the respondents, (46.8 ± 0.51) % of them had normal body mass and (49.8 ± 0.5) % of the participants were overweight or suffered from obesity (according to WHO criteria).

Our study findings show that the risk for developing digestive diseases at $IMT > 30.0$ increases by 1.7 times ($RR = 1.7$; 95 % CI: 1.5–2.1; $\chi^2 = 26.8$; $p < 0.001$), the risk for developing circulatory diseases in patients with obesity increases by almost 2 times ($RR = 1.9$; 95 % CI: 1.5–2.4; $\chi^2 = 29.9$; $p < 0.001$). There is no statistically significant relationship between overweight and endocrine system disorders or other diseases.

About half of respondents – (48.1 ± 0.51) % – assessed health protection of the people living near nuclear power plants as negative and (45.6 ± 0.51) % of respondents had no option. Only (5.3 ± 0.31) % gave a positive assessment.

It should be noted that according to the Law of Ukraine «On Amendments to Some Laws of Ukraine on Social Protection of the People Living in the Observation Zones» (from Oct 02, 2006, No. 232-V) the Cabinet of Ministers was entrusted with developing a provision on medical protection, including medical examinations, for residents of observation zones until 2007, but the document has not emerged yet.

CONCLUSIONS

- It was established that, from 2003 to 2015, there was an increase in the incidence of digestive diseases among the adult population in Nikopol, Dnipropetrovsk region, included in the Zaporizhzhia NPP observation zone.
- Of all the studied nosological forms in the adult population of Nikopol, the highest increase was observed in the incidence of peptic ulcer, gastritis and duodenitis, cholecystitis and cholangitis by 340 %, 305 % and 83 %, respectively. The increase in the incidence of cholecys-

на холецистити та холангіти було статистично вірогідним ($p < 0,05$). За даними соціологічного опитування наявність хронічних захворювань органів травлення відзначають ($41,7 \pm 0,54$) % опитаних мешканців ЗС.

3. При здійсненні комплексної оцінки стану здоров'я дорослого населення ЗС необхідно враховувати факт його проживання в промислово-розвинутому районі, де Запорізька АЕС — не єдине підприємство, що здійснює викиди у навколишнє середовище. Надмірна увага до радіаційного фактору без урахування негативного впливу на здоров'я населення і навколишнє середовище інших антропогенних чинників може призвести до значної деформації сприйняття екологічної ситуації та визначення ризиків для здоров'я населення.

4. Впровадження Концепції громадського здоров'я в умовах дії перерахованих факторів сприятиме оцінці дійсних потреб населення ЗС у медичному забезпеченні та поліпшенню стану його здоров'я шляхом реалізації специфічних заходів профілактики.

5. Отримані дані свідчать про необхідність подальшого здійснення медичного спостереження за станом здоров'я мешканців зон спостереження АЕС для накопичення нових знань у зв'язку із здійсненням заходів захисту, що передбачені законодавством про зони спостереження.

Подяка

Автори висловлюють щиру вдячність доктору медичних наук, професору М. І. Омелянцю за консультативну і методичну допомогу під час підготовки статті.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вороненко В. В., Скалецький Ю. М., Торбін В. Ф. Порівняльна оцінка впливу радіаційних і нерадіаційних антропогенних чинників на стан здоров'я населення України. Медичні перспективи. 2011. Т. XIV, № 3. С. 77-82.
2. Концепція розвитку системи громадського здоров'я. URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1002-2016-%D1%80>.
3. Nuclear Power Reactors in the World. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2017. Reference Data Series No. 2, IAEA-RDS-2/37, ISBN 978-92-0-104017-6, ISSN 1011-264. URL: http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/RDS_2-37_web.pdf.
4. Скалецький Ю. М., Савицький В. Л., Печиборщ В. П., Насвіт О. І., Гущенко І. В. Проблеми йодної профілактики в Україні на випадок радіаційної аварії на атомній електростанції. Вісник проблем біології і медицини. 2014. Вип. 3. Т.1 (110). С. 321-324.
5. Дець Т. І., Дмитрів О. П. Особливості впорядкування території 30-кілометрової зони спостережень атомних електричних станцій (на

titis and cholangitis was statistically significant ($p < 0.05$). According to the sociological survey, (41.7 ± 0.54) % of the respondents reported chronic digestive diseases.

3. The comprehensive health evaluation of the adult population from the observation zones should involve the fact of living in the industrial area, where the Zaporizhzhia NPP is not the only enterprise that releases emissions into the environment. The excessive attention to the radiation factor without considering the negative impact on human health and the environment of other anthropogenic factors can lead to significant misunderstanding of the ecological situation and risks factors for the population health.

4. Implementing the Public Health Concept under the above-mentioned factors will contribute to evaluating the needs in medical service for the population from the observation zone and improving health care by taking specific preventive measures.

5. The obtained data show there should be conducted further health monitoring of people living in the nuclear power plant observation zones to acquire new knowledge on the protection measures as provided by the existing legislation regarding the observation zones.

Acknowledgements

The authors express their sincere appreciation to Professor M. I. Omelianets, Doctor of Medical Sciences, for providing him consulting assistance and methodical support throughout the study.

REFERENCES

1. Voronenko W, Skaletskyi YuM, Torbin VF. [Comparative Evaluation of Radioactive and Non-Radioactive Anthropogenic Factors Impact on Ukrainian Population Health]. Medychni perspektvy. 2011;14(3):77-82. Ukrainian.
2. Public Health System Development Concept [Internet]. 2016. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1002-2016-%D1%80>. Ukrainian.
3. Nuclear Power Reactors in the World. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2017. Reference Data Series No. 2, IAEA-RDS-2/37, ISBN 978-92-0-104017-6, ISSN 1011-2642 [Internet]. Available from: http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/RDS_2-37_web.pdf. English.
4. Skaletskyi YuN, Savitskyi VL, Pechyborshch VP, Nasvyt OI, Gudsenko IV. [Nuclear accident iodine deficiency prevention in Ukraine]. Visnyk problem biologii i medytyny. 2014;3,1(110): 321-24. Ukrainian.

прикладі Хмельницької АЕС). Геодезія, картографія, аерофотознімання. 2014. Вип. 75. С. 121-126.

6. Бази́ка Д. А., Присяжнюк А. Є., Романенко А. Ю., Федоренко З. П., Гудзенко Н. А., Фузík М. М., Хухрянська О. М., Троцюк Н. К., Гулак Л. О., Горох Є. Л., Сумкіна О. В. Частота злоякісних новоутворень у мешканців України з радіаційно-небезпечним виробництвом. Довкілля та здоров'я. 2012. № 2. С. 17-22.

7. Звіт про екологічну оцінку. Основний звіт. URL: http://www.chrome-extension://ecnpnlgnajanjnkcmpancdjoidceilk/content/web/viewer.html?file=http%3A%2F%2Fwww.energoatom.kiev.ua%2Fupload%2Fattach_old%2FEAR0112.pdf.

8. Нетехнічне резюме. Матеріали обґрунтування безпеки продовження терміну експлуатації енергоблоків № 3, 4 ВП «Запорізька АЕС» у пролонгований строк. 2016р. URL: http://www.npp.zp.ua/Content/docs/prolong/ntr_znpp_34_20170217_ukr.pdf.

9. Національна доповідь про стан техногенної та природної безпеки в Україні у 2012 році. URL: http://www.mns.gov.ua/files/prognoz/report/2012/3_1_2012.pdf.

10. Хоменко І. М., Закладна Н. В. Оцінка стану здоров'я дорослого населення зони спостереження Запорізької атомної електростанції. Journal of Education, Health and Sport. 2016. Т. 6(2). С. 77-86.

11. Александров О. О., Ольвінська Ю. О. Статистичний аналіз захворюваності населення України. Статистика - інструмент соціально-економічних досліджень : матеріали конф. 2014-2015 рр. Одеса : ОНЕУ, 2015. С. 32-36.

12. Хоменко І. М., Козярін І. П., Закладна Н. В. Гігієнічна оцінка фактичного харчування працездатного населення зони спостереження Запорізької атомної електростанції. Довкілля та здоров'я. 2017. № 1. С. 55-58.

5. Dets TI, Dmytriv OP [30-kilometer radiation control area improvement special aspects (the case of Khmelnytsky NPP)]. Geodeziia, cartografiia, aerofotografiia. 2014;75:121-26. Ukrainian.

6. Bazyka DA, Prsyazhnyuk AYe, Romanenko AYe, Fedorenko ZP, Gudzenko NA, Fuzik NN, et al. [Occupational radiation-induced cancer incidence among Ukraine's population]. Dovkillia ta zdorov'ia. 2012;2:17-22. Ukrainian.

7. Environmental impact report. Main statement [Internet]. Available from: http://www.chrome-extension://ecnpnlgnajanjnkcmpancdjoidceilk/content/web/viewer.html?file=http%3A%2F%2Fwww.energoatom.kiev.ua%2Fupload%2Fattach_old%2FEAR0112.pdf. Ukrainian.

8. Non-technical summary. Zaporizhzhia NPP Power Unit No. 3, 4 Life extension safety case materials [Internet]. 2016 p. Available from: http://www.npp.zp.ua/Content/docs/prolong/ntr_znpp_34_20170217_ukr.pdf. Ukrainian.

9. National report on technotronic and natural security in Ukraine in 2012. Available from: http://www.mns.gov.ua/files/prognoz/report/2012/3_1_2012.pdf. Ukrainian.

10. Khomenko IM, Zakladna NV. [Zaporizhzhia Nuclear Power Plant Control Area Adult Health Assessment]. Journal of Education, Health and Sports. 2016;6(2):77-86. Ukrainian.

11. Aleksandrov OO, Olvinska YuO. [Ukraine's Population Morbidity Statistical Analysis]. In: Statistics is a Social and Economic Research Tool : Proceedings of the conference. 2014-2015. Odessa: ONEU; 2015. p. 32-6. Ukrainian.

12. Khomenko IM, Koziarin IP, Zakladna NV. [Zaporizhzhia Nuclear Power Plant control area working population factual nutrition hygienic assessment]. Dovkillia ta zdorov'ia. 2017;1:55-8. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2017

Received: 22.08.2017

УДК 616.007.7:612.014.3:616.441:599.23:614.876

О. А. Бойко¹, Г. Й. Лавренчук¹✉, А. І. Липська², В. В. Талько¹, В. С. Асмолкова³¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна²Інститут ядерних досліджень Національної академії наук України, проспект Науки, 47, 03680, м. Київ, Україна³Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України, вул. Леонтовича, 9, 01601, Київ, Україна

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У ПЕРВИННІЙ КУЛЬТУРІ КЛІТИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НАЩАДКІВ ЩУРІВ, ПРЕНАТАЛЬНО ОПРОМІНЕНИХ РАДІОІЗОТОПОМ ЙОДУ-131

Мета: дослідити морфологічні зміни в первинній культурі клітин щитоподібної залози новонароджених щурів, батьки яких були пренатально опромінені радіоізотопом йоду-131.

Матеріали і методи: отримання та культивування первинних культур клітин із тканин щитоподібної залози новонароджених щурів, цитологічні (отримання та аналіз препаратів культур клітин для оптичної мікроскопії), біофізичні (протокова цитофлюориметрія), статистичні.

Результати: було показано, що в первинній культурі клітин щитоподібної залози нащадків щурів, пренатально опроміненіх радіоізотопами йоду-131, спостерігали ознаки деструктивно-дегенераційних змін, які були найбільш виражені при опроміненні тварин обох статей. Збільшення кількості дво- і триядерних клітин та індукція перснеподібних клітин свідчать про істотні генотоксичні порушення і вказують на нестабільність геному у нащадків тварин, опроміненіх радіоізотопом йоду-131.

Висновки. Аналіз та кількісна характеристика морфофункціональних показників у первинній культурі клітин щитоподібної залози новонароджених щурів, батьки яких були опромінені пренатально радіоізотопами йоду-131, показала, що під впливом опромінення щитоподібна залоза зазнає деструктивних змін на клітинному рівні навіть у нащадків другого покоління і призводить до порушення її функцій.

Ключові слова: радіоізоотоп йоду-131, культура клітин щитоподібної залози щурів, мітоз, проліферація, апоптоз.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 172–183.

✉ Лавренчук Галина Йосипівна, e-mail: hl20071956@ukr.net

О. А. Boiko¹, H. Yo. Lavrenchuk¹✉, A. I. Lypska², V. V. Talko¹, V. S. Asmolkov³¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine²Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Prospect Nauky, 47, 03680, Kyiv, Ukraine³Institute of Biochemistry named after O. V. Palladin of the National Academy of Sciences of Ukraine, Leontovycha str., 9, 01601, Kyiv, Ukraine

Features of morfological changes in primary thyroid gland CTLL cultures of rats descendants prenatally exposed by radioisotopes of iodine-131

Objective: to investigate morphological changes in the primary thyroid cell culture of rat infants whose parents were prenatally exposed by radioisotope iodine-131.

Materials and methods: obtaining and culturing of thyroid tissue primary cell cultures of newborn rats, cytological (receipt and analysis of cell cultures agents for optical microscopy), biophysical (flow-cytometry), statistics.

Results. It was shown that cells in thyroid primary culture of offspring rats prenatally exposed by radioisotopes of iodine-131 signs of destructive-degenerative changes were observed mostly when animals of both sexes were irradiated. Increased number of two- and three nuclear cells and induction of ring-like cells is an evidence of significant genotoxic violation and points to the genome instability in offspring of animals exposed by radioisotope iodine-131.

Conclusions. Analysis and quantitative morphological parameters of cells in thyroid primary culture of newborn rats whose parents were exposed prenatally by radioisotopes of iodine-131 showed that upon exposure to radiation thyroid undergoes destructive changes at the cellular level and, even in the second generation of offspring, leads to disruption of its functions.

Key words: radioisotope iodine-131, thyroid cell culture of rat, mitosis, proliferation, apoptosis.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:172–183.

Особливостями радіаційних інцидентів на об'єктах атомної промисловості та енергетики є висока ймовірність викиду в довкілля радіоактивних продуктів поділу ядерних матеріалів. Серед них найбільш небезпечними є тиреотропні ізотопи йоду, які за відносно невеликої кількості здатні формувати великі поглинені дози у щитоподібній залозі (ЩЗ), враховуючи малі фізичні розміри останньої. Ці ізотопи у випадку аварії домінують серед інших як у формуванні дозових навантажень, так і медико-біологічних наслідків опромінення, що наочно продемонструвала Чорнобильська катастрофа. Епідеміологічні дослідження віддалених наслідків аварії на ЧАЕС, проведені в країнах СНД, виявили достовірне підвищення ризику раку ЩЗ серед дітей [1–7]. Протягом 25 років захворюваність на рак ЩЗ у опроміненіх в дитячому віці осіб залишається значно підвищеною. Ризик раку ЩЗ був у шість разів вищий у дітей, які отримали дозу радіації більше 1 Гр, порівняно з дозою менш ніж 0,3 Гр [8]. Рак ЩЗ частіше виникав у дітей, які зазнали впливу радіації у віці до п'яти років. При цьому латентний період між впливом радіації і розвитком раку був надзвичайно коротким [7, 8].

Radiation incidents at nuclear power industry lead to a high probability of radioactive fission products of nuclear materials into the environment. Among the most dangerous are thyrotropic isotopes of iodine that in relatively small number are able to form large absorbed dose in thyroid gland (TG), taking into account the small physical size of the latter. These isotopes in an emergency dominate among others as the formation of doses, and medical and biological effects of radiation, which the Chernobyl disaster demonstrated. Epidemiological studies of long-term effects of the Chernobyl accident were conducted in the CIS countries and showed a significant increased risk of thyroid cancer among children [1–7]. For 25 years the incidence of thyroid cancer of exposed in infancy is greatly increased. The risk of thyroid cancer was six times higher in children who received a radiation dose of more than 1 Gy, compared with a dose of less than 0.3 Gy [8]. Thyroid cancer occurred more frequently in children who were exposed to radiation up to five years. This latent (hidden) period between exposure to radiation and cancer was very short.

Як свідчать клінічні дослідження, внутрішньоутробний вплив іонізуючих випромінювань може мати тератогенні, канцерогенні чи мутагенні наслідки [9, 10]. Серед проблем, що виявились після Чорнобильської катастрофи, однією з найважливіших можна вважати проблему передачі ефекту нестабільності геному через опромінені гамети батьків першому поколінню їх нащадків, що підтверджено і клінічними, і експериментальними дослідженнями [11–13].

На сьогодні дослідженню віддалених наслідків аварії на ЧАЕС у поколіннях приділяється багато уваги. Водночас експериментальних досліджень із застосуванням моделі, що виключає вплив нейроендокринної системи організму та факторів нерадіаційної природи, спрямованої на вивчення *in vitro* морфофункціональних змін у клітинах ЩЗ нащадків у опромінених радіоізотопом йоду-131, практично немає.

МЕТА РОБОТИ

Дослідити морфологічні зміни в первинній культурі клітин щитоподібної залози новонароджених щурів, батьки яких пренатально були опромінені радіоізотопом йоду-131.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконані на первинно трипсинізованих культурах клітин ЩЗ новонароджених нащадків щурів, опромінених радіоізотопом йоду-131. Створення моделі опромінення тварин здійснено в Інституті ядерних досліджень НАН України [14].

Статевозрілим щурам віком 4 міс. вводили одноразово перорально через зонд розчин натрію йодиду у дистильованій воді з активністю радіонукліда 27,35 кБк, що формувало дозу на ЩЗ у самок 5,8 Гр, у самців – 3,75 Гр. Розраховані згідно з методикою [14] поглинені дози у ЩЗ плоду становили $(0,26 \pm 0,05)$ Гр, коефіцієнт переходу через плаценту – 0,046.

Контролем слугували новонароджені щури від неопромінених батьків; варіант досліду 1 – потомство від щурів, самка і самець яких зазнавали опромінення радіоізотопом йоду-131; варіант досліду 2 – потомство від щурів у випадку опромінення тільки самця; варіант досліду 3 – потомство від щурів, у яких опромінена була тільки самка.

Вилучення ЩЗ проводили в асептичних умовах з урахуванням відомих методів отримання органотипових культур клітин ЩЗ тварин [15, 16]. Дезагрегацію тканини проводили 0,25 % розчином трипсину (Gibco) впродовж 30–40 хв. Суспензію клітин відбирали в пробірки, центрифугували при 1500 об/хв.

According to clinical studies, prenatal exposure to ionizing radiation can have teratogenic, mutagenic or carcinogenic effects [9, 10]. Among the problems that appeared after the Chernobyl disaster, a major problem can be transfer of genomic instability effect through gametes of irradiated parents to the first generation of their descendants, which is confirmed by clinical and experimental studies [11–13].

Today, we pay a lot of attention to research of long-term effects of the Chernobyl accident in future generations. However, we do not have studies using experimental models excluding the impact of the neuroendocrine system of the body and non-radiation factors, mostly aimed at studying of *in vitro* morphological changes in the cells of the thyroid gland in offspring of parents exposed by radioisotope iodine-131.

OBJECTIVE

To investigate morphological changes in the thyroid primary cell culture of rat infants whose parents were prenatally exposed by radioisotope iodine-131.

MATERIALS AND METHODS

Studies were performed on thyroid cell cultures of newborn offspring of rats exposed by radioisotope iodine-131. Animal models of radiation were carried out at the Institute for Nuclear Research of Ukraine [14].

Sexually mature rats at the age of 4 months were treated orally once through a tube by sodium iodide in distilled water with radionuclide 27.35 kBq activity that formed the dose in the thyroid of females 5.8 Gy, in males – 3.75 Gy. Calculated according to the method [14] absorbed by thyroid dose in fetus was (0.26 ± 0.05) Gy conversion factor placenta – 0.046. Newborn rats of non-irradiated parents served as a control; 1 variant of the experiment – the offspring of rats where male and female were a subjected of irradiation by radioisotope iodine-131; option 2 of experiment – the offspring of rats where only male was exposed; 3 version of the experiment – the offspring of rats when only female was irradiated.

Removal of the thyroid gland was performed under aseptic conditions, taking into account the known methods for organ-alike thyroid cell cultures [15, 16]. Tissue disaggregation was performed using 0.25 % trypsin solution (Gibco) for 30–40 minutes. A suspension of selected cells was placed in test tubes, cen-

Супернатант зливали, а осад ресуспендували в середовищі RPMI-1640 (Gibco). Операцію повторювали 3–5 разів. Весь об'єм суспензії клітин центрифугували, осад ресуспендували в поживному середовищі складу: RPMI-1640 (Gibco) – 80 %, сироватки крові телят (Gibco) – 20 % і в кількості 50 тис. клітин/мл розсівали в пляшечки, що містили покривні скельця площею 9×18 (мм) та культивували впродовж 6–8 діб. Цитологічні дослідження проводили згідно з методиками, описаними Л. П. Дьяконовим (2009) [17]. Щоденно препарати фіксували у 70° етанолі, відмивали проточною водою і забарвлювали гематоксином та еозином. Під оптичним мікроскопом «Axioscop» (West Germany) при збільшенні у 200, 400 та 1000 разів аналізували морфологічний стан культури клітин, підраховували загальну кількість клітин, кількість мітозів і кількість двоядерних та апоптотичних клітин. Мітотичний індекс та індекс двоядерних клітин розраховували на 1000 клітин (%). Фото отримані при допомозі цифрової камери DIGITAL CAMERA for Microscope ScienceLab DCM320(USB 2.0), Resolution 3.5 Mpixels. У тих же культурах клітин, в яких досліджували проліферативну та мітотичну активність, визначали кількість апоптотичних клітин на протоковому цитофлюориметрі FACStar Plus фірми «Becton Dickinson» (США) [18]. Для цього клітини, які залишились на дні флакона після відбору покривного скла, промивали забуферним фізіологічним розчином (ЗФР), 10 хв витримували у розчині Версену для відкріплення їх від скла, потім заміщували його ЗФР, клітини ресуспендували і 1 мл суспензії клітин центрифугували у ЗФР (1500 об/хв протягом 5 хв). Супернатант зливали. Процедура відмивання повторювали 3 рази. Потім до осаду у пробірку додавали 1 мл розчину пропідію йодиду (5 мг PI, 0,1 % цитрату Na і 0,1 % Triton X-100) та інкубували протягом 1 год при температурі 4 °С.

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами з використанням *t*-критерію Ст'юдента і за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel та Biostat [19].

При виконанні експериментальних досліджень було проаналізовано 225 препаратів культур клітин.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальновідомо, що ЩЗ складається з клітин двох різних видів: фолікулярних і парафолікулярних. Останні значно менше, вони розпорошені між фолікулами і відрізняються від основної маси тиреоїдних (фолікулярних) клітин походженням, функцією і

trifuged at 1500 rev/min. The supernatant was poured, and the precipitate was resuspended in RPMI-1640 medium (Gibco). The operation was repeated 3–5 times. The entire volume of cell suspension was centrifuged, resuspended in nutrient medium: RPMI-1640 (Gibco) – 80%, calf serum (Gibco) – 20 %. Then every 50 thousand of cells in milliliter were placed in bottles containing cover lenses (measuring 9×18 (mm)) and cultured for 6–8 days. Cytological studies were performed according to the method described by L. P. Diakonov (2009) [17]. Every day preparations were fixed at 70° ethanol, washed with running water and stained with hematoxylin and eosin. Under an optical microscope «Axioscop» (West Germany) with an increase of 200, 400 and 1000-magnification we analyzed the morphological status of the cell culture, counted the total number of cell, mitosis number and the amount of dual-core and apoptotic cells. Mitotic index and the index of dual cells in 1000 cells (%) was also calculated. Photos were obtained with the help of a digital camera DIGITAL CAMERA for Microscope ScienceLab DCM320 (USB 2.0), Resolution 3.5 Mpixels. In the same cell cultures in which investigated the proliferative and mitotic activity we determined the number of apoptotic cells on ductal flow cytometer FACStar Plus by «Becton Dickinson» (USA) [18]. To do this, the cells remaining at the bottom of the bottle after selection of cover glass, were washed with buffered saline (PBS), then for 10 minutes kept in versen solution for detachment from the glass and then replaced with its PBS. Then cells were resuspended and 1 ml of cell suspension was centrifuged in PBS (1500 rev/min for 5 minutes). The supernatant was poured. Laundering procedure was repeated 3 times. Then 1 ml propidium iodide (PI 5 mg, 0.1% Na citrate and 0.1% Triton X-100) was added to the sediment in the tube and incubated for 1 h at 4 °C.

Experimental data was processed using conventional methods of Student *t*-test and using software packages Microsoft Excel and Biostat [19].

In carrying out experimental research we analyzed 225 cell culture preparations.

RESULTS AND DISCUSSION

It is well known that the thyroid gland is composed of two different types of cells: follicular and parafollicular. Latter are scattered between follicles and different from the bulk of the thyroid (follicular) cells by origin, function and mechanisms

механізмами регуляції. Фолікулярні клітини формують у залозі численні мікроскопічні фолікули, кожен з яких складається з центральної порожнини, заповненої колоїдом, і оточений одним шаром кубовидних епітеліальних клітин. Фолікулярні клітини звернені своїми верхівками у просвіт фолікула (колоїдну порожнину), а своїми основами прилягають до базальної мембрани капілярів. Величина цих клітин залежить не тільки від активності залози, але й від споживання йоду. В їх цитоплазмі виявляється безліч крапель колоїду діаметром до 2 мкм. Ядра зазвичай розташовані ближче до основи клітин. Фолікули ЩЗ зібрані в конгломерати, оточені мережею кровоносних судин, клітинами і волокнами сполучної тканини, плазматичними і опасистими клітинами. Ці конгломерати утворюють різного розміру часточки.

Аналіз цитологічних препаратів первинної культури клітин ЩЗ новонароджених щурів в контролі показав, що клітини в основному епітеліоподібного типу різних розмірів та форми: округла, циліндрична і полігональна (рис. 1, А-Д). Ядра великі овальної і округлої форми, містять 1–2 ядерця. Цитоплазма неоднорідна, більшість клітин мають вакуолі різного розміру. Рідко зустрічаються клітини з двома ядрами (рис. 1, Е). Спостерігали формування рівномірного суцільного моношару клітин з округлими ядрами (парафолікулярні) і напластування однотипових клітин, в яких ядра інтенсивніше забарвлені (рис. 1, А-В, Д). Ядра містили 1–2, рідше 3 ядерця. Ці структури нагадували «фолікули» тканин ЩЗ. На рис. 1, В та Д показано функціонуючі фолікули, порожнини яких заповнені колоїдом, а кубовидні епітеліоподібні клітини прилягають до своєрідної «базальної мембрани» (рис. 1, Г).

Дані літератури свідчать, що при опроміненні ЩЗ за рахунок інкорпорованих радіонуклідів йоду в невеликих дозах можливе збереження їх структури та функції. При значних дозах клітини втрачають здатність до розмноження і гинуть, що проявиться ознаками недостатності функції ЩЗ. Якщо уражені клітини не втрачають здатність до поділу, вони можуть стати причиною виникнення пухлин ЩЗ. Можливий розвиток аутоімунного тиреоїдиту. Клінічним проявам означеної патології можуть передувати лабораторні ознаки змін гуморального та імунного стану. Загальновідомо, що ЩЗ належить до органів, де проліферація відбувається повільно, тому радіаційні ефекти в ній можуть виявитися через багато років.

Аналіз цитологічних препаратів показав, що в первинних культурах клітин ЩЗ новонароджених щурів від обох опромінених батьків спостерігалось істотне

of regulation. Follicular cells form in the glands numerous tiny follicles, each of which consists of a central cavity filled with colloid and surrounded by a single layer of cubical epithelial cells. Follicular cells are turned with their tops into the lumen of the follicle (colloidal cavity), and their bases are adjacent to the basement membrane of capillaries. The size of these cells depends not only on the activity of cancer, but the consumption of iodine. In their cytoplasm many drops of colloid appear in diameter up to 2 microns. The nuclei is usually located closer to the base of cells. Thyroid follicles form conglomerates, surrounded by a network of blood vessels, cells and fibers of the connective tissue, plasma and mast cells. These conglomerates form particle of different sizes.

Cytological analysis of primary thyroid cell culture preparations of newborn rats in the control showed that cells mainly are of epithelioid type in various sizes and shapes: round, cylindrical and polygonal (Fig. 1, A-D). Nuclei are large oval and of round shape, containing 1–2 nucleoli. Cytoplasm is uniform, most cells have vacuoles of various sizes. Sometimes cells with two nuclei (Fig. 1, E) can be met. Also forming of continuous monolayer of cells with round nuclei (parafollicular) and stratification of one type cells in which nuclei stained intensely (Fig. 1, A, B, D) can be seen. Nuclei containing 1–2- rarely 3 nucleoli. These structures look alike like «follicle» of thyroid tissue. Fig. 1, B and D show the functioning follicles, cavities are filled with colloid, a cube-shaped epithelioid cells adjacent to the kind of «basement membrane» (Fig. 1, D).

The literature suggests that thyroid irradiation by incorporated iodine radionuclides in small doses cause possible preservation of thyroid cells structure and function. In large doses, the cells not lose their ability to reproduce and die that manifest signs of thyroid function failure. If impressed cells lose the ability to divide, they can be a cause of thyroid tumors. The development of autoimmune thyroiditis is possible. Clinical manifestations of designated pathology may be predicted by laboratory signs of changes in humoral and immune status. It is well known that the thyroid refers to organs where proliferation is slow — radiation effects can be noticed much later.

Analysis of cytologic preparations showed that primary thyroid cell cultures of newborn rats born from both parents exposed showed a significant

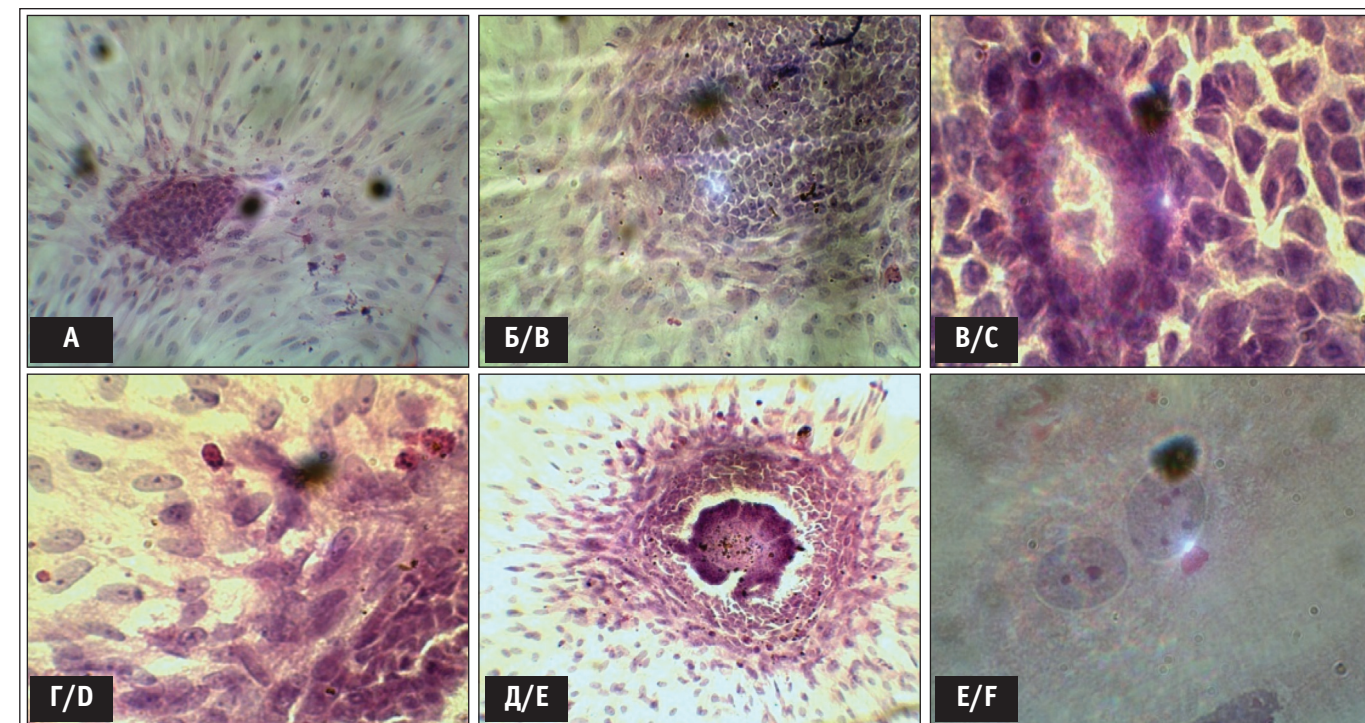


Рисунок 1. Структура первинної культури клітин ЩЗ новонароджених щурів від неопромінених батьків (контроль) на 4-ту та 6-ту добу культивування.

А – утворення фолікула на початковому етапі культивування (2–4-та доба), збільшення $\times 200$; Б – розростання фолікула і утворення 3D-структури, збільшення $\times 200$; В, Г, Д – у внутрішньому просторі фолікула помітний колоїд, що виробляється тироцитами і який може бути гормонами: В – збільшення $\times 400$, Г – збільшення $\times 1000$, Д – збільшення $\times 200$; Е – двоядерні клітини, які рідко зустрічаються в інтактних культурах клітин ЩЗ, збільшення $\times 1000$.

Figure 1. Structure of thyroid primary cell cultures of newborn rats from irradiated parents (control) in the 4th and 6th day of cultivation.

A – follicle formation in the initial phase of cultivation (2–4 day), increased $\times 200$; B – proliferation and 3D-structure follicle formation, increase $\times 200$; C, D, E – in the inner space of the follicle – marked colloid produced by tyrocytes and may be hormones, C – increase $\times 400$, D – increase $\times 1000$, E – an increase of $\times 200$; F – dual cells that are rarely found in intact thyroid cell cultures, increase $\times 100$.

зменшення загальної кількості клітин у моношарі (рис. 2, А–Е). Як свідчать результати дослідження, зображені на рис. 3, щільність клітинної популяції складала тільки 13 % клітин від контролю, але мітична активність їх не відрізнялась від контролю (рис. 4). Форма клітин переважно полігональна, ядра овальної форми з чітко вираженими 1–2 ядерцями розміщувались асиметрично, значно зросла (більше ніж у 10 разів) кількість двоядерних клітин (спостерігали триядерні клітини) (див. рис. 2, В, Г і рис. 6) та кількість апоптотичних клітин підвищилась майже у 22 рази порівняно з контролем (див. рис. 2, Д і рис. 6). Нашарування епітеліоподібних клітин, схожих на фолікули, спостерігались дуже рідко і були невеликих розмірів. Особливу увагу привернула поява в культурах клітин цього варіанту досліду «персноподібних» клітин, що є маркером неопластичної трансформації (див. рис. 2, Е).

Слід відмітити, що подібні структурні та морфологічні зміни встановлені і в культурі клітин

decrease in the total number of cells in monolayer (Fig. 2, A–E). According to results of the study which are shown in Fig. 3, the density of the cell population was only 13 % of control cells, but their mitotic activity did not differ from controls (Fig. 4). The shape of cells, mostly polygonal, oval nuclei with distinct nucleoli 1–2 asymmetrically placed, significantly increased (in more than 10 times) the number of dual cells (three nuclei observed) (Fig. 2, C and Fig. 6) and the number of apoptotic cells increased about 22 times compared with the control (Fig. 2, D and Fig. 6). Rarely we observed layer of epithelioid cells that were similar to the follicles and they were of very small sizes. Particular attention was attracted by the appearance in cell cultures of this experiment of «ring-like» cells that are transformation markers (Fig. 2, E).

It should be noted that similar structural and morphological changes were observed in the estab-

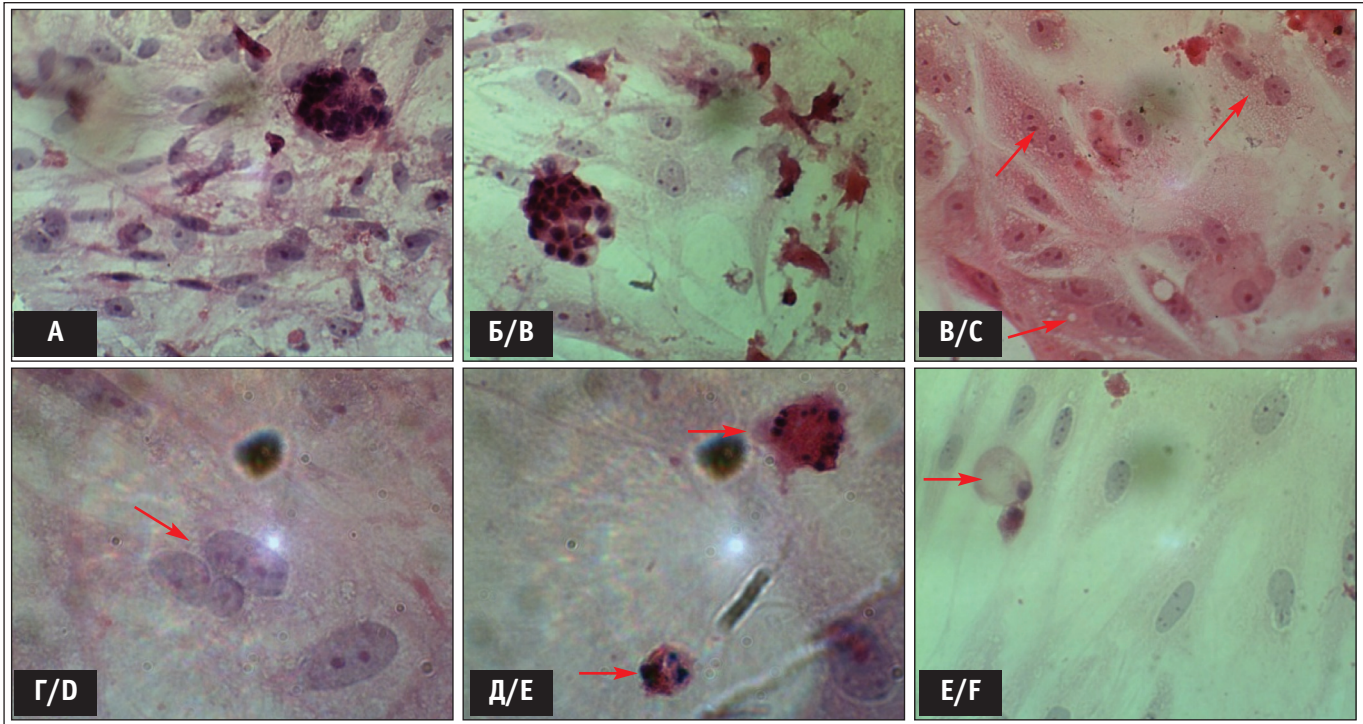


Рисунок 2. Структура первинної культури клітин ЩЗ новонароджених щурів на 6-ту добу культивування у варіанті досліді з опроміненням радіонуклідами йоду-131 самки.

А – основна структура культури клітин, збільшення $\times 400$; А, Б – утворення дрібних фолікулів, збільшення $\times 400$; В та Г – двоядерні клітини, збільшення $\times 400$; Д – спостерігається значна кількість апоптотичних клітин, збільшення $\times 1000$; Е – перснеподібні клітини, що спостерігали в дослідних культурах клітин ЩЗ, збільшення $\times 1000$.

Figure 2. Structure of thyroid primary cell cultures of newborn rat at the 6th day of cultivation in the version of the experiment with only females irradiation by radioiodine-131.

А – the basic structure of the cell culture, increase $\times 400$; А, Б – the formation of small follicles, increase $\times 400$; С and D – dual cells, increase $\times 400$; Е – there is a significant number of apoptotic cells increase $\times 1000$; F – «ring-like» cells observed in experimental thyroid cell cultures, increase $\times 1000$.

ЩЗ нащадків тварин за пренатального опромінення радіойодом-131 самок (рис. 3–6).

Аналіз цитологічних препаратів культур клітин ЩЗ нащадків, народжених від пренатально опромінених самців (рис. 7) виявив аналогію структури моношару клітин з контролем: присутність клітин різної форми, розміри та розміщення ядер клітин, вакуолізацію цитоплазми, наявність мітотичних клітин. Проте щільність клітинної популяції зменшилась на 33 % (див. рис. 3), а мітотична активність (рис. 4) мала тенденцію до підвищення у порівнянні з контрольною групою. Водночас зросла кількість двоядерних клітин (у 6 разів) (рис. 3, Д та рис. 5) і кількість апоптотичних клітин підвищилась у 34 рази (рис. 3, Г та рис. 6). Спостерігали формування рівномірного суцільного моношару клітин з напластуванням інтенсивніше забарвлених однотипових епітеліоподібних клітин (рис.3, А – В, Д), що нагадували «фолікули» тканин ЩЗ, проте були атипової форми з розірваними краями. На рис. 7, Д чітко видно «перснеподібні» клітини.

lished thyroid cell culture of only females prenatal exposure by radioiodine-131 (Fig. 3–6).

Cytological analysis of thyroid cell culture preparations received from offsprings born by prenatally exposed males (Fig. 7) showed analogy of cell monolayer structures to control: the presence of cells of different shapes, sizes and placement of cell nuclei, cytoplasm vacuolation, presence of mitotic cells. However, the density of the cell population decreased by 33% (Fig. 3), and mitotic activity (Fig. 4) tended to increase compared to the control group. At the same time the number of dual cells increased (6 times) (Fig. 3, E and Fig. 5) and the number of apoptotic cells increased in 34 times (Fig. 3, D and Fig. 6). There was even forming of a continuous monolayer of same type epithelioid cells stained stronger (Fig. 3, A, B, D), reminding «follicle» thyroid tissue, but there were also atypical forms with torn edges. On the Fig. 7, D we have clearly visible «ring-like» cells.

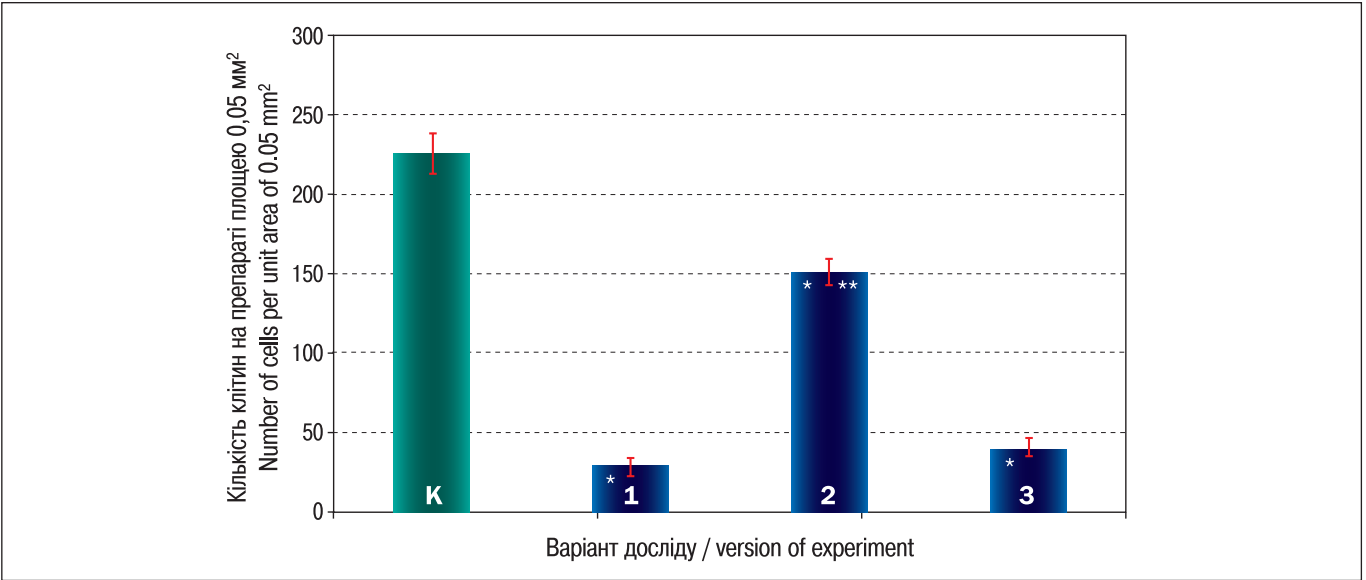


Рисунок 3. Щільність клітинної популяції у первинній культурі клітин ЩЗ новонароджених щурів, батьки яких були опромінені *in utero* радіонуклідами йоду-131.

На осі абсцис: 1 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали самки і самці щурів; 2 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали тільки самці щурів; 3 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали тільки самки щурів.

*Різниця статистично значуща порівняно з контролем ($p < 0,05$); **різниця статистично значуща порівняно з варіантами досліді 1 і 3 ($p < 0,05$). К – контроль.

Figure 3. The density of the cell population in primary thyroid cell culture of newborn rats whose parents were exposed *in utero* by radioiodine-131.

On the horizontal axis: 1 – females and males rats exposed by radioisotope iodine-131; 2 – only male rats are exposed by radioisotope iodine-131; 3 – only female rats irradiation by radioisotope iodine-131.

*Statistically significant difference compared to control ($p < 0.05$); **statistically significant difference compared to the options of experiment 1 and 3 ($p < 0.05$). K – control.

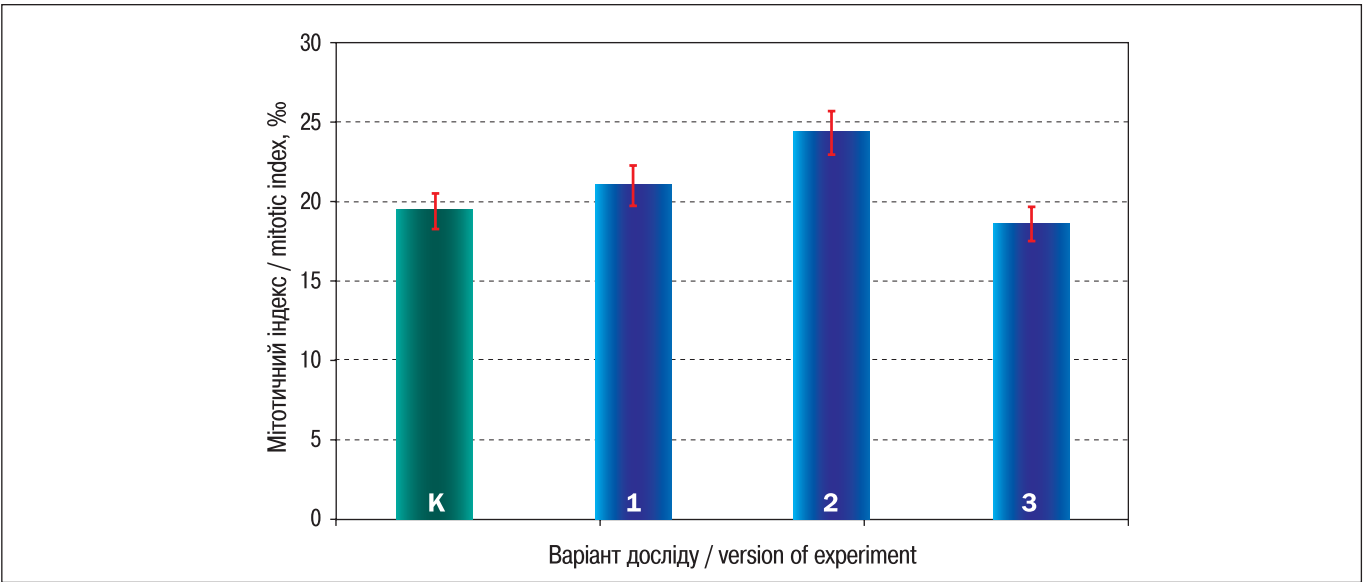


Рисунок 4. Мітотичний індекс у первинній культурі клітин ЩЗ новонароджених щурів, батьки яких були опромінені *in utero* радіонуклідами йоду-131.

На осі абсцис: 1 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали самки і самці щурів; 2 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали тільки самці щурів; 3 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали тільки самки щурів. К – контроль.

Figure 4. Mitotic index in thyroid primary cell culture of newborn rats whose parents were exposed *in utero* by radioiodine-131.

On the horizontal axis: 1 – females and males rats are exposed by radioisotope iodine-131; 2 – only male rats are exposed by radioisotope iodine-131; 3 – only female rats irradiation by radioisotope iodine-131. K – control.

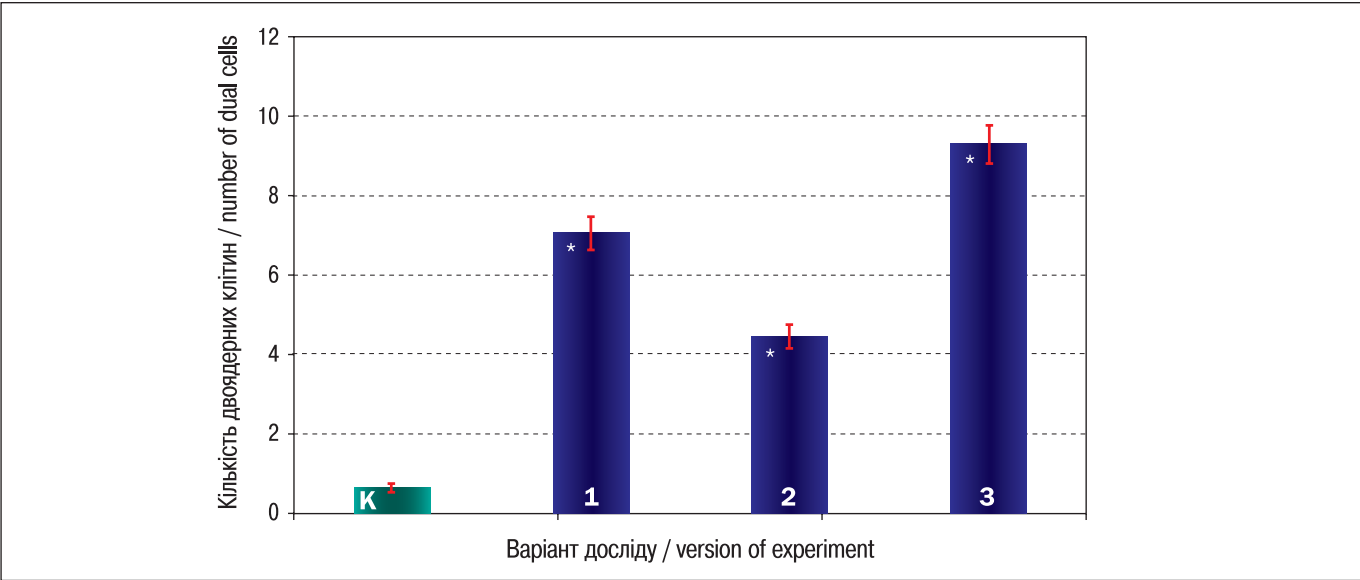


Рисунок 5. Кількість двоядерних клітин у первинній культурі клітин ЩЗ новонароджених щурів, батьки яких були опромінені *in utero* радіонуклідами йоду-131.

На осі абсцис: 1 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали самки і самці щурів; 2 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали тільки самці щурів; 3 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали тільки самки щурів.

*Різниця статистично значуща порівняно з контролем ($p < 0,05$). К – контроль.

Figure 5. Number of dual cells in thyroid primary culture cells of newborn rats whose parents were exposed *in utero* by radioiodine-131.

On the horizontal axis: 1 – females and males rats exposed by radioisotope iodine-131; 2 – only male rats exposed by radioisotope iodine-131; 3 – only female rats irradiated by radioisotope iodine-131.

*Statistically significant difference compared to control ($p < 0.05$). К – control.

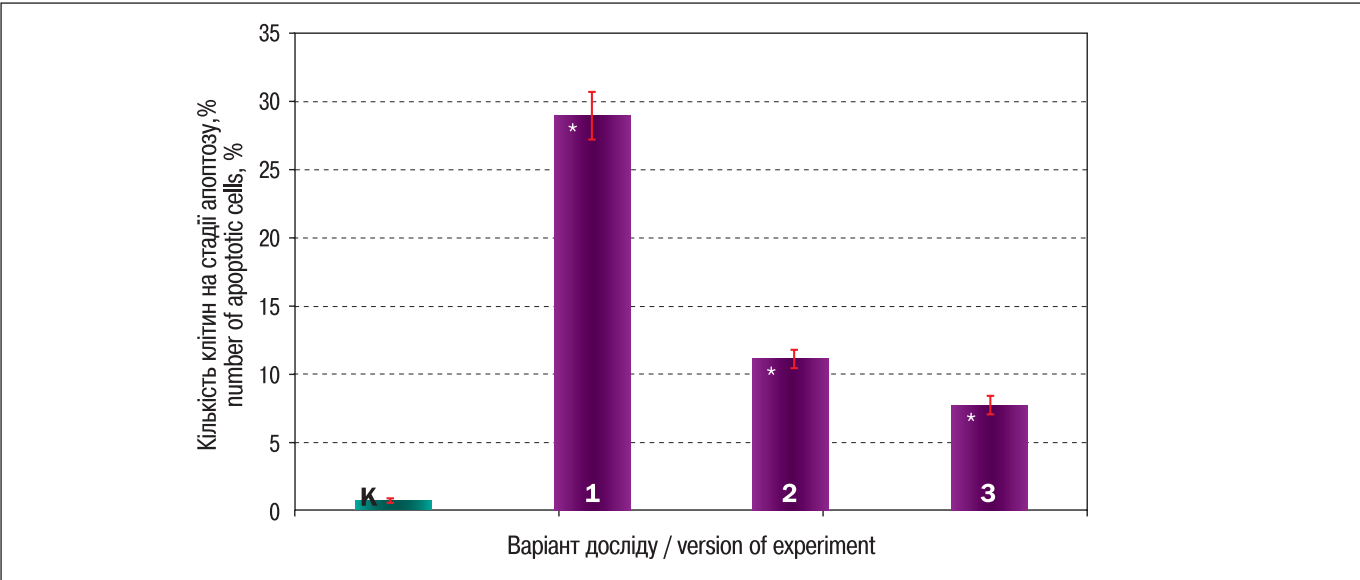


Рисунок 6. Кількість апоптотичних клітин у первинній культурі клітин ЩЗ новонароджених щурів, батьки яких були опромінені *in utero* радіонуклідами йоду-131.

На осі абсцис: 1 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали самки і самці щурів; 2 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали тільки самці щурів; 3 – опромінення радіоізотопом йоду-131 отримали тільки самки щурів.

*Різниця статистично значуща порівняно з контролем ($p < 0,05$). К – контроль.

Figure 6. The number of apoptotic cells in thyroid primary culture of newborn rats whose parents were exposed *in utero* by radioiodine-131.

On the horizontal axis: 1 – females and males rats exposed by radioisotope iodine-131; 2 – only male rats exposed by radioisotope iodine-131; 3 – only female rats irradiated by radioisotope iodine-131.

*Statistically significant difference compared to control ($p < 0.05$). К – control.

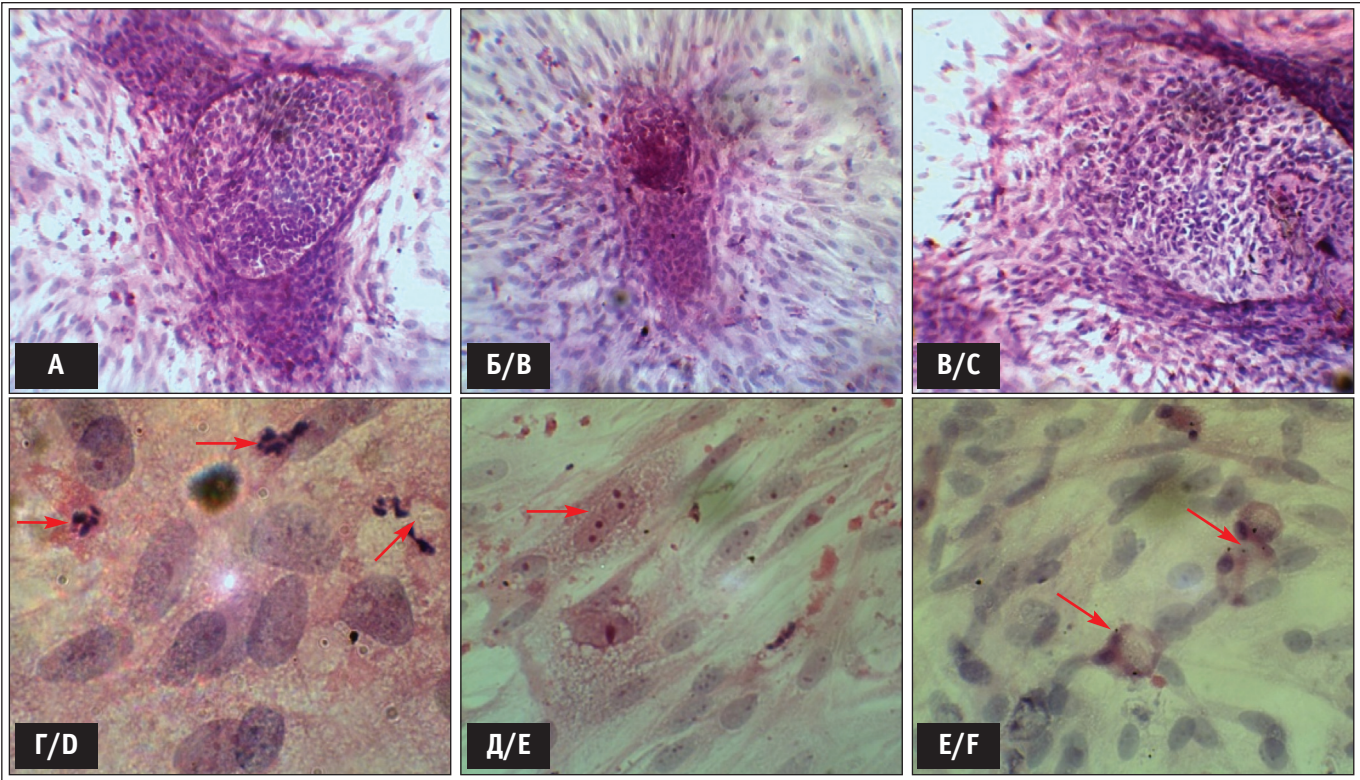


Рисунок 7. Структура первинної культури клітин ЩЗ новонароджених щурів на 6-ту добу культивування у варіанті дослідження з опроміненням радіонуклідами йоду-131 самця.

А, Б, В – утворення фолікулів неправильної форми з нашаруванням, збільшення $\times 200$; Г, Д – спостерігається значна кількість апоптотичних клітин та двоядерних клітин, збільшення $\times 1000$; Е – «персноподібні» клітини, що спостерігали в дослідних культурах клітин ЩЗ, збільшення $\times 400$.

Figure 7. Structure of thyroid primary cell cultures of newborn rat at the 6th day of cultivation in the version of the experiment only male rats irradiation with radioiodine-131.

A, B, C – formation of follicles of irregular form with stratification, increase $\times 200$; D, E – there is a significant number of apoptotic cells and dual-cell, increase $\times 1000$; F – ring-like cells observed in experimental thyroid cell cultures, increase $\times 400$.

Дослідження структури ЩЗ при хронічному γ -опроміненні тварин в дозах від 5 до 50 сГр показало [20], що морфофункціональні перетворення фолікулярного епітелію проявлялися компенсаторною гіпертрофією тироцитів і активізацією процесів фолікулогенезу. Було також встановлено, що в епітелії ЩЗ індукувалися генотоксичні ушкодження, що проявлялись в посиленому формуванні клітин з мікроядрами. Вважали, що такі зміни в соматичних клітинах можуть призводити до генетичної трансформації і розвитку злоякісних новоутворень, а також до нестабільності геномного апарату, соматичних мутацій і, як наслідок, – до зниження ефективності репарації опромінених клітин, заміни їх сполучною тканиною, порушень фізіологічних внутрішньосистемних зв'язків і рецепторної взаємодії гормонів, що сприяло формуванню тканинної резистентності до їх дії, нездатності синтезувати адекватні кількості гормонів [21]. Аналогічні ефекти були отримані нами і в клітинах ЩЗ *in vitro*.

Investigation of the structure of thyroid upon chronic γ -irradiation of animals at doses of 5 to 50 cGy showed [20] that the morphological transformation of follicular epithelium manifested by compensatory hypertrophy of thyrocytes and activation of folliculogenesis processes. It was also found that in thyroid epithelium genotoxic damages were induced, evidenced in the enhanced formation of cells with micronuclei. It was believed that such changes in somatic cells may lead to genetic transformation and development of malignant tumors, as well as the instability of genomic system, somatic mutations and as a result – may reduce efficiency of repair of irradiated cells, replacing them with connective tissue, disorders of physiological bonds and receptor interaction of hormones that contribute to the formation of tissue resistance and inability to synthesize adequate amounts of hormones [21]. Similar effects were obtained by us in thyroid cells *in vitro*.

ВИСНОВКИ

Таким чином, аналіз та кількісна характеристика морфофункціональних показників у первинній культурі клітин ЩЗ новонароджених шурів, батьки яких були опромінені пренатально радіоізотопами йоду-131, показали, що під впливом опромінення ЩЗ зазнає деструктивних змін на клітинному рівні навіть у нащадків другого покоління, що призводить до порушення її функцій. Утворення в культурі клітин ЩЗ «перснеподібних» клітин свідчить про істотні генотоксичні порушення і вказує на нестабільність геному у нащадків тварин, опромінених радіоізотопом йоду-131.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Likhtarov I. A., Shandala N. K., Gulko G. M., Kairo A. I., Chepurny N. I. Ukrainian thyroid doses after the Chernobyl accident. Health Physics. 1993. Vol. 64, Iss. 6. P. 594-599. doi: 10.1097/00004032-199306000-00003.
2. Stepanova Ye., Kolpakov I., Kondrashova V., Vdovenko V. Early and late consequences in children evacuated from the 30-km zone and residents of radiation contaminated area. In: Helth effects of the Chornobyl accident - a quoter of century aftermath. Ed. by A. Serdiuk, D. Bazyka, S. Yamashita. Kyiv : DIA, 2011. P. 591-610.
3. Дроздович В. В. Формирование доз облучения щитовидной железы населения Беларуси для оценки радиологических последствий аварийных выбросов радиойода на АЭС : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 05.14.03. Минск: НАН Беларуси. Ин-т проблем энергетики, 2000. 20 с.
4. Лягинская А. М., Осипов В. А. Короткоживущие изотопы йода (131-135) в условиях радиационной аварии: особенности формирования и распределения поглощенных доз в щитовидной железе, биологические эффекты. Мед. радиол. и радиац. безопасн. 2005. Т. 50, № 2. С. 18-26.
5. Лушников Е. Ф. Чернобыль: патология щитовидной железы (факты и объяснения). Мед. радиол. и радиац. безопасн. 2001. Т. 46, № 5. С. 16-26.
6. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl: dosimetry, epidemiology, pathology, nuclear biology. Ed. by M. Tronko, T. Bogdanova, V. Saenko, G. A. Thomas, I. Likhtarov, S. Yamashita. Nagasaki, Japan : IN-TEX, 2014. 175 p.
7. Мушкачева Г. С., Рабинович Е. И., Привалов В. А., Поволоцкая С. В., Рыжова Е. Ф., Шорохова В. Б., Турдакова В. А., Соколова С. П. Отдаленные эффекты облучения йодом-131 в детском возрасте. Мед. радиол. и радиац. безопасн. 2006. Т. 51, № 2. С. 51-61.
8. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е. Радиационная патология щитовидной железы у детей и подростков. Лекция 1. Эффект малых доз облучения и концепция риска отдалённых последствий Чернобыльской катастрофы. Пробл. эндокринологии. 1997. Т. 43, № 4. С. 24-29.
9. Дрозд І. П., Гридзук М. Ю., Серкіз Я. І. Наслідки опромінення щитовидної залози у мешканців територій, забруднених радіонуклідами. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2003. Вип. 9. С. 33-38.
10. Горобец В. Ф. Заболеваемость тиреопатиями в допубертатный период детей из Калужской области, облученных вследствие инкорпора-

CONCLUSIONS

Thus, the analysis and quantitative characterization of morphological parameters in thyroid primary cell culture of newborn rats whose parents were exposed prenatally by radioisotopes of iodine-131 showed that thyroid exposure to radiation undergoes its destructive changes at the cellular level even in the offspring of second generation and leads to disruption of its functions. The formation in thyroid cell culture ring-like cells is an evidence of significant genes-toxic violation and points to the genome instability in offspring of animals exposed by radioisotope iodine-131.

REFERENCES

1. Likhtarov IA, Shandala NK, Gulko GM, Kairo AI, Chepurny NI. Ukrainian thyroid doses after the Chernobyl accident. Health Physics; 1993;64(6):594-99. doi: 10.1097/00004032-199306000-00003
2. Stepanova Ye, Kolpacov I, Kondrashova V, Vdovenko V. Early and late consequences in children evacuated from the 30-km zone and residents of radiation contaminated area. In: Serdiuk A, Bazyka D, Yamashita D, editors. Helth effects of the Chornobyl accident - a quoter of century aftermath. Kyiv: DIA; 2011. p. 591-610.
3. Drozdovych W. [Formation of the Belarusian population doses of the thyroid gland to assess the radiological consequences of accidental releases of radioactive iodine in nuclear power plants] [dissertation]. Minsk; 2000. 20 p. Russian.
4. Lyahynskaya AM, Osypov VA. [Short-lived isotopes of iodine (131-135) in a radiation accident: features of formation and distribution of the absorbed dose in the thyroid gland, the biological effects]. Journal of Medical Radiology and Radiation Safety. 2005; 50(2):18-26. Russian.
5. Lushnikov YeF. [Chernobyl: thyroid disease (facts and explanations)]. Journal of Medical Radiology and Radiation Safety. 2001;(5):16-26. Russian.
6. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl: dosimetry, epidemiology, pathology, nuclear biology. Nagasaki: IN-TEX; 2014. p. 175.
7. Mushkacheva GS, Rabinovich Yel, Privalov VA, Povolotskaya SV, Ryzhova YeF., Shorokhova VB, Turdakova VA, Sokolova SP. [Long-term effects of radiation, iodine-131 in childhood]. Journal of Medical Radiology and Radiation Safety. 2006;51(2):51-61. Russian.
8. Kasatkina EP, Shilin DYe. [Radiation pathology of thyroid cancer in children and adolescents. Lecture 1. The effect of low doses of radiation, and the concept of risk of remote consequences of the Chernobyl disaster]. Probl Endokrinol (Mosk). 1997;43(4):24-9. Russian.

- ции техногенного 131I на неонатальном и раннем грудном этапе развития. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2010. № 3. С. 11-17.
11. Агаджанян А. В., Сусков И. И. Геномная нестабильность у детей, рожденных после аварии на ЧАЭС (исследования in vitro и in vivo). Генетика. 2010. Т. 46, № 6. С. 834-843.
12. Гарькавцева Р. Ф., Казубская Т. П., Лиснянский И. Е. [и др.] Генетические аспекты рака щитовидной железы. Пробл. эндокринологии. 2002. Т. 48, № 4. С. 16-20.
13. Воробцова И. Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома. Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 4. С. 441-446.
14. Дрозд І. П., Сова О. А., Липська А. І. Моделювання аварійного викиду 131I. Процеси дозоутворення. Ядерна фізика та енергетика. 2015. Т. 16, № 2. С. 157-163.
15. Волкова Н. О. Кріоконсервовані органні культури щитовидної залози при ало- та ксенотрансплантації : автореф. дис... канд. біол. наук: 03.00.19. Харків: Ін-т проблем кріобіол. і кріомед. НАН України, 2004. 20 с.
16. Білявська С. Б. Корекція експериментального гіпотиреозу шляхом комбінованої трансплантації органотипових культур : автореф. дис... канд. біол. наук: 03.00.13. Харків: Харк. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна, 2008. 20 с.
17. Животная клетка в культуре (Методы и применение в биотехнологии). Под ред. Л. П. Дьяконова. М. : Спутник+, 2009. 656 с.
18. Дослідження апоптозу у радіаційній імунології : методичні рекомендації / ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України». Київ, 2010. 27 с.
19. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд. Киев : МОРИОН, 2001. 408 с.
20. Бенимецкий Ю.С. Острое воздействие малых доз внешнего гамма-облучения на функциональное состояние щитовидной железы крыс Вистар. В кн.: Тез докл. радиобиол. съезда. Киев, 1993. С. 106.
21. Талько В. В., Атаманюк Н. П., Деревянко Л. П., Горчакова Л. А., Родіонова Н. К., Яніна А. М. Особливості радіаційно-індукованих ефектів в організмі експериментальних тварин в умовах поєданого зовнішнього і внутрішнього опромінення в малих дозах. В кн.: Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011. За ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 899-915.

9. Drozd IP, Hrydzhuk MYu, Serkiz Yal. [The effects of thyroid irradiation in residents of areas contaminated]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2003;9:33-8. Ukrainian.
10. Gorobets VF. [Incidence thyropathies in pre-adolescent children from the Kaluga region, exposed as a result of the incorporation of anthropogenic 131I on neonatal and early breast development stage]. Mediko-biologicheskije problemy zhiznedeyate'nosti. 2010;(3):11-7. Russian.
11. Agadzhanyan AV, Suskov II. [Genomic instability in children born after the Chernobyl accident (in vitro and in vivo)]. Genetika. 2010; 46(6):834-43. Russian.
12. Garkavtseva RF, Kazubskaya TP, Lisnyanskiy Iye, Liubchenko LN, Shabanov MA. [Genetic aspects of thyroid cancer]. Probl Endokrinol (Mosk). 2002;48(4):16-20. Russian.
13. Vorobtsova IYe. [Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability]. Radiats Biol Radioecol. 2006;46(4):441-6. Russian.
14. Drozd IP, Sova OA, Lipska AI. [131 accidental release modeling. Processes dose formation]. Nuclear Physics and Atomic Energy (Kyiv). 2015;16(2):157-63. Ukrainian.
15. Volkova NO. [Cryopreserved organ culture with thyroid alo- and xenotransplantation] [abstract of the dissertation]. Kyiv: Institution of the Problems of Kriobiology and Kriomedicine, NAN Ukraine; 2004. p. 20. Ukrainian.
16. Bilyavska SB. [Correction of hypothyroidism by experimental transplantation combined organo cultures] [abstract of the dissertation]. Kharkiv: V. N. Karazin Kharkiv National University; 2008. p. 20. Ukrainian.
17. Dyakonov LP, editor. [Animal cells in culture (methods and application in biotechnology)]. Moscow: Sputnik +; 2009. 656 p. Russian.
18. [Investigation of apoptosis in radiation immunology]: methodic recommendation. Kyiv; 2010. 27 p. Ukrainian.
19. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical research with Excel]. 2nd edn. Kyiv: MORION; 2001. 408 p. Russian.
20. Benimetskiy YuS. [Acute effects of low doses of external gamma radiation on the functional state of the thyroid gland Wistar rats]. Proceedings of the Radiobiological Congress. Kyiv; 1993. p. 106. Russian.
21. Talko W, Atamanyuk NP, Derevyanko LP, Horchakova LA, Rodionova NK, Yanina AM. [Radiation-induced effects in the organism of experimental animals in combined external and internal exposure to low doses]. In: Serdyuk AM, Bebesko VH., Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the Chornobyl catastrophe: 1986-2011]. Ternopil: TDMU, Ukrmedkhuha; 2011. p. 899-915. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 6.06.2016

Received: 6.06.2016

УДК 612.014.482: 612.127.2+612.127.4

І. В. Гороть✉, М. М. Ткаченко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 13, бульвар Т. Шевченка, Київ, 01601, Україна

ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ І МЕТАБОЛІЗМУ РЕАКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ ТА АЗОТУ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ ЗА ПОСТІЙНОЇ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ У НИЗЬКИХ ДОЗАХ

Мета. Визначення особливостей ультраструктурних змін та метаболізму реактивних форм кисню і азоту в тканинах міокарда, аорти і ворітної вени мишей радіочутливої лінії BALB/c за умов тривалої дії сукупності радіонуклідів чорнобильського викиду та низькоінтенсивного γ -випромінювання в низьких дозах.

Матеріали і методи. Експериментальні дослідження проведено на 60 мишах-самцях радіочутливої лінії BALB/c масою тіла 20–22 г, яких було розподілено на 3 групи. група I (контроль) – тварини віком 6–9 міс., які народилися і прожили своє життя у київському віварії за умов природного радіоактивного фону; група II – тварини віком 6 міс., які народилися і все життя знаходилися в Чорнобильській зоні відчуження; група III – тварини, які з тримісячного віку упродовж 6 міс. постійно перебували у клітках з плоскими джерелами іонізуючого випромінювання і зазнали зовнішнього γ -опромінення у сумарній дозі 0,43 Зв. Тварини груп II і III утримувалися у віварії Інституту проблем безпеки атомних електростанцій НАН України (м. Чорнобиль).

Результати і висновки. Виявлені особливості структурно-функціональних змін в органах серцево-судинної системи та механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу за умов тривалої дії сукупності радіонуклідів чорнобильського викиду та низькоінтенсивного γ -випромінювання в низьких дозах на підставі дослідження ультраструктурної організації і метаболізму реактивних форм кисню і азоту передсердних кардіоміоцитів, ендотелію аорти і ворітної вени мишей лінії BALB/c. Встановлено, що за тривалої дії низьких доз радіації виникають зміни, серед яких домінуючим є запуск механізмів апоптозу як кардіоміоцитів, так і ендотеліальних клітин аорти і ворітної вени. Показано, що розвиток оксидативного стресу супроводжується підвищенням активності метаболізму реактивних форм кисню, що відбувається за рахунок активації нуклеотидного і ліпідного генераторів супероксиду. Виявлено, що за цих умов розвиток нітрозативного стресу відбувається внаслідок активації індукцйбельного синтезу NO ферментом iNOS та інгібування конститутивного його синтезу ферментом eNOS. Високі рівні одночасної генерації супероксиду і NO, зв'язуючись, призводять до утворення токсичного пероксинітриту, який є ініціатором процесу апоптозу.

Ключові слова: низькі дози радіації, оксидативний стрес, нітрозативний стрес, оксид азоту, ендотелій, апоптоз, миші лінії BALB/c, тривале низькоінтенсивне γ -опромінення.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 184–201.

✉ Гороть Ірина Василівна, e-mail: rrm@nmu.kiev.ua

I. V. Horot'✉, M. M. Tkachenko

Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine

Peculiarities of ultrastructural organization and metabolism of reactive forms of oxygen and nitrogen in a cardiovascular system for permanent effects of ionizing radiation in low doses

Objective. Determination of the peculiarities of ultrastructural changes and metabolism of reactive forms of oxygen and nitrogen in the tissues of the myocardium, aorta and portal vein of the radiosensitive BALB/c mice due long-term exposure to the complex of radionuclides of Chornobyl fallout (ejection) and low-intensity low-dose γ -irradiation.

Materials and methods. Experimental studies were performed on 60 mice-female radiosensitive lines BALB/c with a body weight of 20–22 g, which were divided into 3 groups: I group (control) - animals age 6–9 months which were born and lived their lives in Kyiv vivarium under conditions natural radioactive background; II – animals age 6 months, which were born and lived in the Chornobyl exclusion zone throughout their lives; III – animals, which from 3 months of age for 6 months were constantly located in cages with flat ionizing radiation sources and exposed to external γ -irradiation in a total dose of 0.43 Sv. Animals of II and III groups were kept in the vivarium of the Institute for Safety Problems of Nuclear Power Plants of the National Academy of Sciences of Ukraine (Chornobyl). Mice of the BALB/c lines are sensitive to radiation: for males LD 50/30 < 5.7 Gy, for females – 5.85 Gy.

Results and conclusions. The peculiarities of structural and functional changes in the organs of the cardiovascular system (CVS) and mechanisms of the development of oxidative and nitrosative stress due long-term exposure to the complex of radionuclides of the Chornobyl fallout (ejection) and low-intensity low-dose γ -radiation based on the study of ultrastructural organization and metabolism of reactive oxygen species (ROS) and nitrogen (NRS) of the atrial cardiomyocytes (CMC), the aortic endothelium and portal vein of the BALB/c mice. Found that the permanent exposure to low doses of radiation changes occur, including the dominant mechanism is to run a CMC apoptosis and endothelial cells of the aorta and portal vein. It is shown that the development of oxidative stress accompanied by increased activity of ROS metabolism that occurs due to activation of nucleotide and lipid superoxide generators. Found that under these conditions the development of nitrosative stress is due to the activation of inducible NO synthesis enzyme iNOS and inhibit its synthesis constitutive eNOS enzyme. High levels of simultaneous generation of superoxide and NO, binding, lead to the formation of toxic peroxynitrite, which initiates the process of apoptosis.

Key words: low-dose irradiation, oxidative stress, nitrosative stress, nitric oxide, endothelium, apoptosis, mice line BALB/c, long-term low-intensity irradiation.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:184–201.

ВСТУП

Питання біологічної ефективності та з'ясування механізмів постійного впливу іонізуючої радіації у низьких дозах на організм належать до найбільш актуальних проблем радіобіології. Інтенсифікація вільнорадикальних реакцій як провідного фактора у розвитку оксидативного стресу і реалізації радіоіндукованих ефектів малими дозами низької інтенсивності була показана в низці робіт, крім того в зоні ЧАЕС встановлена висока біологічна ефективність низькоінтенсивного внутрішнього опромінення [1, 2].

Сучасні уявлення щодо формування радіаційних ефектів в серцево-судинній системі (ССС) базуються на великій кількості клінічних і експериментальних досліджень, виконаних після аварії на ЧАЕС.

INTRODUCTION

Questions of biological efficiency and the finding out of the mechanisms of the permanent impact of low doses of ionizing radiation on the body belong to the most urgent problems of radiobiology. Intensification of free radical reactions as a leading factor in the development of oxidative stress and the implementation of radioinduced effects with low doses of low intensity was shown in a number of works, in addition, in the ChNPP zone, high biological efficiency of low-intensity internal radiation was established [1, 2].

Current ideas about the formation of radiation effects in the cardiovascular system (CVS) are based on a large number of clinical and experimental studies performed after the Chornobyl accident. A num-

Визначено цілу низку радіаційно-індукованих і опосередкованих змін на молекулярному, клітинному, системному та популяційному рівнях [3, 4]. Водночас механізми формування наслідків пролонгованого (хронічного, тривалого) променевого впливу в низьких дозах в структурах ССС залишаються малоз'ясованими, що можна пояснити, насамперед, не тільки недостатнім дослідженням метаболізму реактивних форм кисню (РФК) — оксидативного стресу, але й практично відсутністю наукових даних щодо розвитку нітрозативного стресу, а також особливостей морфофункціональних змін у структурах серця та магістральних судинах за вказаних умов.

Патологічні процеси, які є наслідком опромінення, супроводжуються дисфункцією судинного ендотелію, що призводить до розвитку хвороб ССС [5–7]. Ендотелій є найбільш радіочутливим елементом судинної стінки. Він є важливою ланкою формування і регуляції судинного тону завдяки синтезу і вивільненню вазоактивних речовин [8]. Одним з основних медіаторів судинної реактивності є оксид азоту (NO) [9, 10]. Після з'ясування метаболізму NO стало зрозуміло, що не лише РФК, але й реактивні форми азоту (РФА) можуть чинити вазоактивну (вазопротекторну, вазотоксичну, вазоконстрикторну чи вазодилаторну) дію в ССС [11, 12]. Дисфункція ендотелію за умов дії радіаційного фактора значною мірою пов'язана з дефіцитом ендотеліального NO, який може бути зумовлений пригніченням експресії NOS, зниженням синтезу NO eNOS, нестачею субстратів чи коферментів для синтезу NO, інактивацією NO РФК, синтезом ендогенних інгібіторів NOS, прискореним апоптозом і порушенням електричних реакцій ендотеліальних клітин.

Таким чином, перспективним напрямком можна вважати дослідження радіоіндукованих ефектів в структурах ССС за умов постійної дії сукупності радіонуклідів чорнобильського викиду та низькоінтенсивного γ -випромінювання в низьких дозах на підставі визначення особливостей морфофункціональних змін та механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу.

МЕТА

Визначення особливостей ультраструктурних змін та метаболізму реактивних форм кисню та азоту в тканинах міокарда, аорти і ворітної вени мишей радіочутливої лінії BALB/c за умов тривалої дії сукупності радіонуклідів чорнобильського викиду та низькоінтенсивного γ -випромінювання в низьких дозах.

ber of radiation-induced and mediated changes on the molecular, cellular, systemic and population levels have been determined [3, 4]. At the same time, the mechanism of the formation of the effects of prolonged (chronic, prolonged) radiation exposure of low doses in the structures of the CVS remains poorly understood, which can be explained, first of all, not only by inadequate research on the metabolism of RFC — oxidative stress, but also by the lack of scientific data on the development of nitrosatitistic stress, and Also features of morphofunctional changes in the structures of the heart and trunk vessels under the specified conditions.

Pathological processes that are the result of irradiation are accompanied by dysfunction of the vascular endothelium, which leads to the development of CVS diseases [5–7]. The endothelium is the most radiosensitive element of the vascular wall. It is an important link in the formation and regulation of vascular tone due to the synthesis and release of vasoactive substances [8]. One of the major mediators of vascular reactivity is nitric oxide (NO) [9, 10]. After clarifying the NO metabolism, it became clear that not only RFCs, but also RFAs can make vasoactive (vazoprotector, vasotoxic, vasoconstrictor, or vasodilator) action in the CVS [11, 12]. Endothelial dysfunction under the influence of the radiation factor is largely due to endothelial NO deficiency, which may be due to inhibition of NOS expression, a decrease in the synthesis of NO eNOS, lack of substrates or coenzymes for NO synthesis, inactivation of NO RFC, synthesis of endogenous NOS inhibitors, accelerated apoptosis, and Violation of electrical reactions of endothelial cells.

Thus, a promising direction can be considered research of radio-induced effects in the structures of CVS under a permanent impact of radionuclide mixture from the Chornobyl discharge and low-intensity γ radiation in low doses on the basis of the determination of the features of morphofunctional changes and mechanisms of the development of oxidative and nitrosatitistic stress.

OBJECTIVE

Defining features of ultrastructural changes and metabolism of reactive oxygen and nitrogen in the tissues of the myocardium, the aorta and the portal vein of mice radiosensitive lines BALB/c for constant conditions of low doses of ionizing radiation in the Chornobyl exclusion zone and chronic external γ -irradiation.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження проведено на 60 мишах-самцях радіочутливої лінії BALB/c масою тіла 20–22 г, яких було розподілено на 3 групи: I група (контроль) — 6–9 міс. тварини, які народилися і прожили своє життя у київському віварії за умов природного радіоактивного фону; II — 6 міс. тварини, які народилися і все життя знаходилися в Чорнобильській зоні відчуження; III — тварини, які з трьохмісячного віку упродовж 6 міс. постійно перебували у клітках з плоскими джерелами іонізуючого випромінювання і зазнали зовнішнього γ -опромінення у сумарній дозі 0,43 Зв. Тварини II і III групи утримувалися у віварії Інституту проблем безпеки атомних електростанцій НАН України (м. Чорнобиль). Миші лінії BALB/c чутливі до дії радіації: для самців ЛД50/30 < 5,7 Гр, для самок — 5,85 Гр.

Умови проведення експерименту відповідали нормативам закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2001) і «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

За даними звіту ДСНПП «Екоцентр» МНС України (м. Чорнобиль, 1998) про радіаційну ситуацію в зоні відчуження, на основі картографічної зйомки території м. Чорнобиля за розподілом ^{90}Sr , ^{137}Cs , $^{238-240}\text{Pu}$, ^{241}Am у шарі ґрунту 0–5 см від поверхні виявлено три зони з аномально високими рівнями вмісту цих радіонуклідів. Територія віварію, в якому знаходилися тварини, потрапляє до центру однієї з таких зон. На ній вміст радіонуклідів $^{238-240}\text{Pu}$ був у межах 2–3 кБк/м², ^{240}Am 4–6,6 кБк/м², ^{90}Sr 100–180 кБк/м², ^{137}Cs 200–510 кБк/м². Співвідношення радіонуклідів було наступним: ^{90}Sr — 30 %, ^{137}Cs — 68 %, ^{240}Am — 0,3 %, $^{238-240}\text{Pu}$ — 0,3 %.

Накопичена доза зовнішнього опромінення III групи тварин, яку вимірювали приладом МКС-0,1р на висоті 10 см над поверхнею джерела, становила 96,9 мкЗв/год, що відповідало сумарній дозі 430,1 мЗв за 187 діб експозиції. Для експерименту були виготовлені плоскі джерела іонізуючого опромінення — імобілізовані бетоном гарячі частинки з пропаленого ґрунту «Рудого лісу», що моделюють іонізуюче опромінення «чорнобильського спектру» низької інтенсивності. Спектр γ -поля, що вимірювали за допомогою спектрометричної системи ВТІ Microspec-2 фірми «Bubble Technology Industries, Inc.» (Канада), в основному (близько 90 %) складався з комптонівського випромінювання, ^{137}Cs (7 %), а також інших радіонуклідів.

MATERIAL AND METHODS

Experimental studies were performed on 60 male-female radiosensitive lines BALB/c with a body weight of 20–22 g, which were divided into 3 groups: I group (control) — 6–9 months of animals who were born and lived their lives in Kyiv vivarium under conditions natural radioactive background; II — 6 months of animals, who were born and lived in the Chornobyl exclusion zone throughout their lives; III — animals, which from three months of age for 6 months were constantly located in cells with flat ionizing radiation sources and exposed external γ -irradiation in a total dose of 0.43 Zv. Tverini II and III groups were kept in the vivarium of the NPB NPP of the National Academy of Sciences of Ukraine (Chornobyl). Mice of the BALB/c lines are sensitive to radiation: for lambs LD 50/30 < 5.7 Gy, for females — 5.85 Gy.

The conditions of the experiment vidpovidaly norms of the Law of Ukraine «On protection of animals from cruelty» (2001) and «The European Convention on zahyst vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes» (Strasbourg, 1985).

According to the report DSNPP «Ecocenter» (1998) about the radiation situation in the exclusion zone, based mapping capture territory. Chornobyl for distribution of ^{90}Sr , ^{137}Cs , $^{238-240}\text{Pu}$, ^{241}Am in soil layer 0–5 cm from the surface identified three zones of anomalous High levels of the content of these radionuclides. The territory of the vivarium, in which the animals were located, falls to the center of one of these zones. It radionuclide $^{238-240}\text{Pu}$ content was within 2.3 kBq/m², ^{241}Am 4–6.6 kBq/m², ^{90}Sr 100–180 kBq/m², ^{137}Cs 200–510 kBq/m². Value was naatupnym radionuclides: ^{90}Sr — 30%, ^{137}Cs — 68%, ^{241}Am — 0,3%, $^{238-240}\text{Pu}$ — 0,3%.

The accumulated dose of external radiation of the III group of animals measured by the MКС-0,1р device at a height of 10 cm above the source of the source was 96.9 $\mu\text{Sv/h}$, corresponding to a total dose of 430.1 mSv for 187 days of exposure. For the experiment, flat springs of ionizing radiation were made — immobilized concrete hot particles from the burnt soils of the Red Forest that simulate ionizing radiation of the «Chornobyl Spectrum» of low intensity. The spectrum of the γ - fields measured with the aid of the Microspec-2 WTI spectrometric system of Bubble Technology Industries, Inc. (Canada) consisted mostly of Compton Emitter, ^{137}Cs (7%), and other radionuclides.

Радіоактивне забруднення зерна, що постійно використовувалося для годування тварин, за β -активними радіонуклідами складало 1,550 Бк/кг, при тому за ретроспективною радіометрією у тушках тварин забруднення не було виявлено.

Електронномікроскопічні дослідження. Подрібнені шматочки міокарда правого передсердя, грудного відділу аорти і ворітної вени фіксували у 1 % розчині чотириокису осмію, зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації, починаючи з 70° до 100° спирту, ацетоні, просочували сумішшю епоксидних смол (аралдит і епон), заключали в епоксидні смоли за загальноприйнятою методикою. Після полімеризації при температурі 56 °С на ультратомах «Reichard» (Австрія) і LKB-III (Швеція) виготовляли напівтонкі зрізи, які забарвлювали толудіновим синім, а потім ультратонкі зрізи, які контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю. Їх вивчали під електронним мікроскопом ПЕМ-125К («Selmi», Україна) і фотографували при збільшеннях від 3000 до 20000 разів.

Морфометричні дослідження міокарда проведені на напівавтоматичному пристрої обробки графічних зображень за допомогою програми «Органела», розробленої в Інституті проблем патології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Визначали об'єм, який займає структура в одиниці об'єму цитоплазми, тобто об'ємну щільність міофібрил (ОЩМФ, %) і мітохондрій (ОЩМТ, %) та їх співвідношення (ОЩМФ/ОЩМТ, од.); кількісну щільність мітохондрій (КЩМТ, шт./мкм³), площу їх зрізу (ПЗМТ, мкм²) і фактор форми (ФФМТ, ум. од.).

На однаковій кількості фрагментів передсердних кардіоміоцитів (КМЦ), знятих на однакових збільшеннях, підраховували загальну кількість секреторних гранул і співвідношення I, II та III типів гранул.

Біохімічні дослідження. Тканини правого передсердя, грудної аорти і ворітної вени гомогенізували за допомогою гомогенізатора Поттера (тефлон/скло, 1000 об/хв). Протягом досліду гомогенати тримали на льоду. У гомогенатах серця, аорти і ворітної вени визначали швидкість генерації РФК: $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$, вміст H_2O_2 ; вміст РФА: NO_2^- , NO_3^- , НМНТ (низькомолекулярні нітрозотіоли); ВМНТ (високомолекулярні нітрозотіоли); вміст низькомолекулярних антиоксидантів (сечової кислоти, сечовини); вміст продуктів неферментативного (дієнові кон'югати — ДК, малоновий діальдегід — МДА) та ферментативного (лейкотрієн C_4 — LTC₄ тромбоксан B_2 — Tx B_2), перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

The radioactive contamination of grain, which was constantly used for feeding animals, by β -active radionuclides was 1,550 Bq/kg, with the retrospective radiometry in animal carcasses was not detected.

Electron microscopic research. Shredded myocardial cells of the right atrium, thoracic aorta and portal vein were fixed in 1 % osmium tetrachloride solution, dehydrated in ethanol of increasing concentration, starting with 70 ° to 100 ° of alcohol, acetone, impregnated with a mixture of epoxy resins (araldyt and epon), enclosed in epoxy Resins according to the usual method. After polymerization at a temperature of 56° C, Reichard (Austria) and LKB-III (Sweden) ultra-thin materials were made of toluidine blue and then ultra-thin cuts that were contrasted with uranyl acetate and lead citrate. They were studied under an electron microscope PEM-125K («Selmi», Ukraine) and photographed at magnifications from 3000 to 20,000 times.

Morphometric studies of myocardium are carried out on a semi-automatic device for processing graphic images using the program «Organel», developed by the Institute of Pathology Problems of O. O. Bohomolets NMU. Determine the volume occupied by the structure in the unit volume of the cytoplasm, that is, the volume density of myofibrils (OSCHMF, %) and mitochondria (OSCMT, %) and their ratio (OSCHMF/OSCMT, units); The quantitative density of mitochondria (KSCMT, pcs/ μm^3), their cutoff area (PZMT, μm^2) and the form factor (FFMT, UM).

At an equal number of fragments of atrial CMC, taken at the same magnifications, the total number of secretory granules and the ratio of I, II and III types of granules were calculated.

Biochemical studies. The tissues of the right atrium, thoracic aorta and portal vein were homogenized using a Potter homogenizer (Teflon/glass, 1000 rpm). During the experiment, the homogenates were kept on ice. In the homogeneous nuclei of the heart, aorta and portal vein, the rate of generation of the RFK was revealed: $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$, the content of H_2O_2 ; The content of XRF: NO_2^- , NO_3^- , NMNT (low molecular nitrosothiols); HMNT (high molecular nitrosothiols); The content of low molecular weight antioxidants (uric acid, urea); The content of non-enzymatic products (diene conjugates — DC, malonic dialdehyde — MDA) and enzymatic (leukotriene C_4 — LTC₄ tromboxane B_2 — Tx B_2) lipid peroxidation (LPO).

Статистичну обробку експериментальних результатів здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Origin 7 (Microcal Software, USA). Достовірність отриманих даних оцінювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням параметричного коефіцієнту Ст'юдента для оцінки вірогідності відмінностей груп даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Електронномікроскопічний аналіз ультраструктурної організації передсердних КМЦ тварин II групи показав, що поряд з неушкодженими КМЦ спостерігалися клітини з різним ступенем пошкодження міофібрил: розходження міофіламентів у саркомерах, розширення відстані між міофібрилами, їх лізис. Характерними для КМЦ були дилатовані міофібрили. На відсутність грубих деструктивних процесів у скоротливому апараті КМЦ вказував і морфометричний аналіз: об'єм, який займали міофібрили в одиниці об'єму цитоплазми, становив $(30,9 \pm 1,4) \%$, що достовірно не відрізнявся від показника в контрольній групі (табл. 1).

Частина мітохондрій за формою та будовою були аналогічні органелам I групи, в інших виявлено фрагментацію крист, електронне просвітлення матриксу. Виразність змін залежала від розташування органел: пошкодження міофібрил супроводжувалося дистрофічно зміненими мітохондріями.

Ще однією особливістю ультраструктури передсердних КМЦ мишей II групи була поява значної кількості ліпідних включень та лізосом, переважно третинних. Подекуди спостерігалися ділянки КМЦ, що відокремлювалися мікроклазматозом в інтерстицій і заповнені лізосомами та залишковими тільцями. Все

Statistical processing of experimental results was carried out using methods of variation statistics using software Origin 7 (Microcal Software, USA). The reliability of the received data was estimated using methods of variation statistics using the parametric coefficient of the Student to assess the likelihood of differences in data groups.

RESULTS AND DISCUSSION

Electron microscope analysis of the ultrastructural organization atrial CMC Group II animals showed that the number of intact cells CMC observed with different stupenem damaged myofibrils: miofilamentiv differences in the sarcomere, expanding the distance between miofibrylamy their lysis. Characteristic for CMC were dylyatovani myofibrils. In the absence of gross destructive processes in the contractile apparatus vkazuvav CMC and morphometric analysis: the volume is occupied by myofibrils per unit volume of cytoplasm was $30,9 \pm 1,4\%$, which was not significantly different from the control group pokaznyka (tab. 1).

Part of the mitochondria in form and structure were analogical to organelles of group I, in others crystal fragmentation was detected, electronic matrix enlighthentment. The tenacity of the changes depended on the location of the organelles: myofibril damage was accompanied by dystrophically altered mitochondria.

Another feature of the ultrastructure of atrial MCC in the mice of the II group was the appearance of a significant number of lipid inclusions and lysosomes, mostly tertiary. Somewhere there were areas of CMC isolated microclasmatically in interstitium and filled with lysosomes and residual bod-

Таблиця 1

Морфофункціональна характеристика кардіоміоцитів правого передсердя мишей лінії BALB/c, що зазнали постійної дії іонізуючої радіації у низьких дозах.

Table 1

Morphofunctional characteristic of the right atrial cardiomyocytes of BALB/c mice exposed to the permanent impact of low doses of ionizing radiation.

Показники / indeces	Групи обстеження / examined groups		
	I	II	III
ОЩМФ / VDMF, %	$29,3 \pm 4,3$	$30,9 \pm 1,4$	$26,4 \pm 3,6$
ОЩМТ / VDMT, %	$30,3 \pm 2,9$	$21,4 \pm 2,1^*$	$14,2 \pm 1,9^{*,**}$
(ОЩМТ / ОЩМФ), од. / (VDMF / VDMT), un	$1,03 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,02^*$	$0,53 \pm 0,04^{*,**}$
(КЩМТ, шт./мкм ³) / (QDMT, pc/ μm^3)	$0,51 \pm 0,05$	$0,47 \pm 0,09$	$0,41 \pm 0,03$
ПЗМТ, мкм ² / МТСА, μm^2	$0,41 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,01^*$
ФФМТ, ум. од. / FFMT, con. un	$0,81 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,02$

Примітка. *Різниця достовірна відносно контролю ($p < 0,05$); **різниця достовірна відносно II групи ($p < 0,05$).
Note. *Significant difference vs. control ($p < 0.05$); **significant difference vs. group II ($p < 0.05$).

це вказує на активацію аутолітичних процесів на фоні посилення процесів переокиснення ліпідів (рис. 1 А).

Порушувалися і зв'язки КМЦ між собою. Вставні диски зазнавали змін і десмосомальних, і нексусних з'єднань. Слід також відмітити наявність міжфібрилярного, навколядерного та підсарколемального набряку. Рідинний надлишок у вигляді вакуолярних утворень виводився за межі клітин [13].

Подібні зміни встановили в КМЦ мишей III групи, але виразність змін більш виражена. КМЦ знаходилися на різних стадіях апоптозу (рис. 1 В). Це проявлялося поступовим зменшенням розмірів клітин, ущільненням їх цитоплазми, відокремленням однієї від іншої внаслідок втрати міжклітинних контактів і утворення псевдоподій. КМЦ значно зменшувалися у розмірах, в результаті фрагментації виштовхувалися з ряду і спостерігалися в інтерстиційному просторі. В цитоплазмі частини КМЦ відмічали великі пухирі з електроннопрозорим вмістом, можливо рідиною набряку, і організований дрібнодисперсний матеріал помірної електронної щільності, не оточений мембраною. Спостерігали двоядерні КМЦ і клітини, ядра яких мають інвагінації ядерної оболонки. Це, з одного боку, збільшує площу ядерної поверхні, а з іншого — може бути ознакою поліплоїдизації КМЦ як відповідь на загибель частини цих клітин за дії низьких доз радіації (НДР) [14].

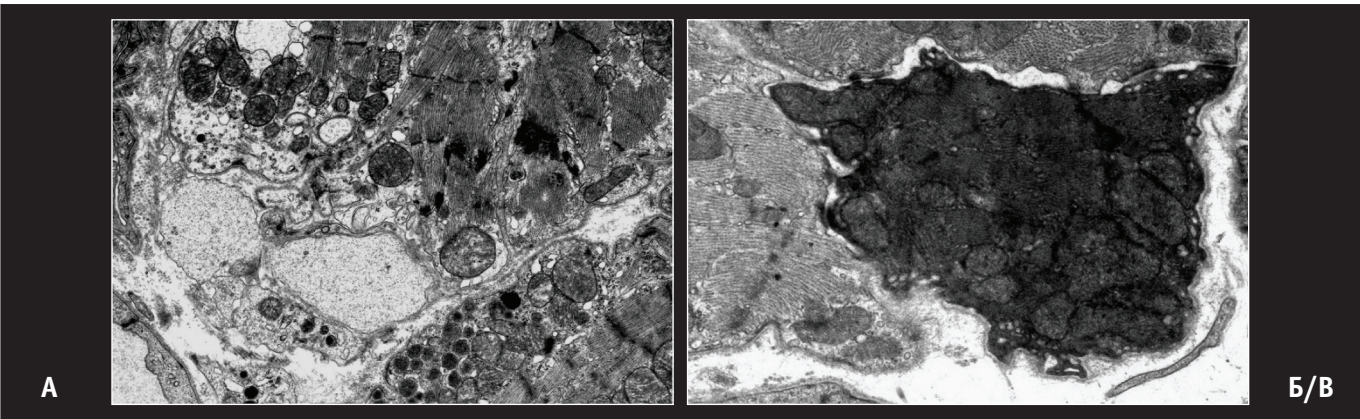


Рисунок 1. Ультраструктура міокарда правого передсердя мишей лінії BALB/c із секвестрованими, мікроклазмотозними ділянками, лізосомами і вакуолярними утвореннями за умов дії НДР зони відчуження (А) і апоптозно змінений КМЦ після хронічного зовнішнього γ -опромінення в сумарній дозі 0,43 Зв (Б). А – $\times 12200$; Б – $\times 16500$.

Figure 1. Ultrastructure of the right atrium of the BALB/c mice with sequestered, microclavicular regions, lysosomes and vacuolar formations under the conditions of the LDR exclusion zone (A) and apoptosis modified CMC after chronic external γ -irradiation with a total dose of 0.43 Sv (B). A – $\times 12200$; B – $\times 16500$.

ies. All this indicates the activation of autolytic processes against the background of enhancement of lipid peroxidation processes (Fig. 1A).

Disturbed and the links of the CMC between themselves. Insert discs have undergone changes both desmosomal, and non-aqueous compounds. It should also be noted the presence of interfibrillary, around-nucleus and subarecolleal edema. The liquid surplus in the form of vacuolar formations was deduced from the boundaries of cells [13].

Similar changes were introduced in the CMC of the mice of the third group, but the severity of changes is more pronounced. CMCs were found at different stages of apoptosis (Fig. 1B). This was manifested by a gradual decrease in the size of cells, consolidation of their cytoplasm, separation from one another due to the loss of intercellular contacts and formation of pseudopodes. CMCs decreased significantly in size, as a result of fragmentation, they pushed out of a row and were observed in the interstitial space. In the cytoplasm of CMC, large blisters with electron-permeable contents, possibly a fluid of edema, and a fine-dispersed material of moderate electron density, not surrounded by a membrane, were observed. Observed were dual-core CMCs and cells whose nuclei had invasions of the nuclear shell. This, on the one hand, increases the area of nuclear surface, and on the other hand, it can be a sign of the polyploidization of CMC in response to the death of these cells for the actions of the low doses of radiation (LDR) [14].

Морфометричний аналіз свідчив про статистично достовірне зниження об'ємної щільності мітохондрій (ОЩМТ) проти контрольного показника до $(21,4 \pm 2,1)/(14,2 \pm 1,9) \%$ в II і III групі тварин, відповідно. Вказані зміни відбувалися внаслідок зменшення розмірів мітохондрій: їх площа в середньому дорівнювала $(0,33 \pm 0,02)/(0,29 \pm 0,01) \text{ мкм}^2$. Збільшення кількості дрібних форм відбувалося одночасно з появою крупних мітохондрій. Поява значного числа невеликих за розмірами мітохондрій при незмінності показника кількісної щільності, тобто їх кількості в одиниці об'єму цитоплазми, може свідчити, що процеси новоутворення мітохондрій відбувалися на фоні їх часткової загибелі. Внаслідок зниження ОЩМТ при стабільності об'ємної щільності міофібрил (ОЩМФ) в опромінених тварин показано зниження співвідношення цих показників $\{(0,69 \pm 0,02)/(0,53 \pm 0,04) \text{ од.}\}$ відносно контролю $(1,03 \pm 0,03 \text{ од.})$ (табл. 1). Все це, а також присутність юних, функціонально незрілих мітохондрій, призводить до дефіциту енергозабезпечення і порушення скоротливості КМЦ.

В цитоплазмі повсюдно спостерігали незначно розширені каналці саркоплазматичної сітки, рибосоми, полісоми, комплекс Гольджі. Секреторні гранули, як і у інтактних тварин, представлені трьома типами, але їх співвідношення змінилося: зменшилася кількість гранул I типу до 9/10 % при збільшенні числа гранул III типу до 66/61 %. Такі зміни свідчать про паралельне зниження процесів синтезу і секреції в КМЦ (табл. 2).

Ще однією особливістю ультраструктури передсердних КМЦ у тварин III групи була незначна кількість каналців комплексу Гольджі. Це позначилося на зменшенні загальної кількості гранул (677) у

The morphometric analysis indicated a statistically significant decrease in the volume density of mitochondria (OSCMT) against the control index to $(21.4 \pm 2.1)/(14.2 \pm 1.9) \%$ in the second and third groups of animals, respectively. Vcise changes occurred as a result of diminishing the size of the mitochondria: their area averaged $(0.33 \pm 0.02)/(0.29 \pm 0.01) \mu\text{m}^2$. An increase in the number of small forms went off simultaneously with the appearance of large mitochondria. The emergence of a significant number of small-sized mitochondria with a constant quantitative density, that is, their numbers per unit volume of the cytoplasm, may indicate that the processes of tumors of the mitochondria occurred on the background of their partial death. As a result of the decrease in OSCMT in the stability of the volume density of myofibrils (OSCHMF) in irradiated animals, a decrease in the ratio of these parameters $\{(0.69 \pm 0.02)/(0.53 \pm 0.04) \text{ units}\}$ relative to control $(1.03 \pm 0.03 \text{ units})$ (Table 1). All this, as well as the presence of young, functionally immature mitochondria, leads to a shortage of energy supply and contraction of the CMC.

In cytoplasm, insignificantly expanded tubules of the sarcoplasmic net, ribosomes, polysomes, Golgi complex were observed everywhere. Secretory granules, as in intact animals, are represented by three types, but their ratio has changed: the number of granules of type I decreased to 9/10 % with an increase in the number of granules of type III to 66/61%. Such changes indicate a partial reduction in the synthesis and secretion processes in the CMC (Table 2).

The infinite number of tubules of the Golgi complex was another peculiarity of the ultrastructure of atrial CMC in animals of the third group. This affected the reduction of an equal number of gran-

Таблиця 2

Співвідношення різних типів передсердних гранул у кардіоміоцитах правого передсердя мишей лінії BALB/c, що зазнали постійного впливу іонізуючої радіації у низьких дозах (%).

Table 2

The ratio of different types of atrial granules in the cardiomyocytes of right atrial of the BALB/c mice exposed to permanent low-dose ionizing radiation (%).

Типи / types	Групи обстеження / examined groups					
	I (контроль) I (control)		II (експоновані в зоні відчуження) II (exhibited at the exclusion zone)		III (γ -опромінення в сумарній дозі 0,43 Зв) III (γ -irradiation at the total dose 0.43 Sv)	
	Абс. / abs.	%	Абс. / abs.	%	Абс. / abs.	%
I	208	22	110	9	66	10
II	276	28	325	25	198	29
III	491	50	853	66	413	61
Усього / total	975		1288		677	

порівнянні з контролем (табл. 2). Спостерігали також не характерні для КМЦ витягнуті та неправильної форми гранули [13, 14].

За тривалої дії НДР в зоні відчуження кровоносні мікросудини – прекапіляри, капіляри та посткапіляри не зазнавали значних деструктивних змін. При цьому міжендотеліальні контакти ущільнені. Це свідчить, що в дрібних обмінних кровоносних судинах на фоні активних транскітозних процесів виражені біосинтетичні та аутолітичні процеси. В більших за діаметром кровоносних судинах міокарда виявлено більш виразні зміни. В артеріолах цитоплазма частини ендотеліоцитів набула підвищеної електронної щільності, мітохондрії з локально лізованим матриксом і кристами. Інші ендотеліоцити, електроннопросвітлені внаслідок набряку і лізису складових цитоплазми, видавалися у просвіт судини.

Особливостями судин гемомікроциркуляторного русла тварин III групи було підвищення їх реактивності на фоні збереженої ультраструктури. На реактивність вказує збільшення звивистості стінки гемомікросудин, кількості мікровиростів і мікроворсинок на їх люмінальній поверхні.

Ультраструктурний аналіз аорти мишей лінії BALB/c показав, що за тривалої дії НДР найбільш уразливим є ендотелій. Спостерігали втрату зв'язків між базальною поверхнею ендотеліоцитів і базальною мембраною (рис. 2 А). Вочевидь, сприяють цьому утворення пухирів, які транспортують рідину набряку, і речовини, які утворились при руйнуванні компонентів підендотеліального шару. За рахунок пухирцеподібних утворень ендотелій формував аркади різної висоти. В ендотелії аорти зменшувалася кількість органел загального призначення на фоні суттєвого збільшення кількості секреторних тілець Вейбеля-Паладе. Крайнім проявом пошкодження ендотелію аорти були ділянки його десквамації, тобто базальна мембрана залишалася оголеною на значних відстанях. Базальна мембрана при цьому була розпушена і деструктурована (рис. 2 А).

У тварин III групи характер і ступінь пошкодження судин були більш вираженими, ніж у тварин II групи. Ендотелій не контактував з базальною мембраною на значних відстанях, стоншені периферійні ділянки нерівномірно видавалися у просвіт судини, надаючи ендотеліальному вистеленню хвилястого вигляду. Виявлено ділянки набряку та лізису цитоплазми (рис. 2 В). Наявність ендотеліоцитів з підви-

улен (677) compared with control (Table 2). Observed were also that the extracted and irregularly shaped pellets were not typical for CMC [13, 14].

No significant destructive changes of the blood vessels (precapillaries, capillaries and postcapillaries) emerged under the long-term effect of LDR in the exclusion zone. Interendothelial contacts herewith are tightened. This testifies that in small metabolic blood vessels on the background of active transitional processes expressed biosynthetic and autolytic processes. In the larger diameter of the blood vessels of the myocardium, more distinct changes were detected. Cytoplasm of some endothelial cells of arterioles has increased electron density, mitochondria with a locally grown matrix and crystals. Other endothelial cells are electron-enlightened due to edema and lysis of the cytoplasmic components, which were released into the lumen of the vessel.

The peculiarities of microvasculature blood vessels of animals of the III group were to increase their reactivity on the background of the preserved ultrastructure. The reactivity is characterized by an increase in the vibrations of the wall of the hemomycosis, the number of micro-viruses and microvilliums on their luminal surface.

Ultrastructural analysis of the aorta of mice of the BALB/c line showed that the long-lasting effect of HPD is the most vulnerable endothelium. Observed loss of connections between the basal surface of the endothelial cells and the basal membrane (Fig. 2A). Obviously, it contributes to the formation of blisters, which train the fluid of edema and substances that were formed when the components of the subendothelial layer were destroyed. Due to the puffy formations, the endothelium formed arcades of different heights. In aortal endothelium the amount of organelles of general use decreased with the background of a significant increase in the number of Weybel-Pelade secretory bodies. The ultimate manifestation of damage to the aortic endothelium was the area of its desquamation, that is, the basement membrane remained nude at considerable distances. The basement membrane was loosened and disorganized (Fig. 2A).

In animals of the IIIrd group, the nature and extent of vascular damage were more pronounced vs. in animals of the IInd group. The endothelium did not contact the basement membrane at significant distances, thinned peripheral areas unevenly appeared in the lumen of vessel, providing an endothelial lining wavy appearance. The areas of edema and lysis of the cytoplasm were found (Fig. 2C). The presence of endo-

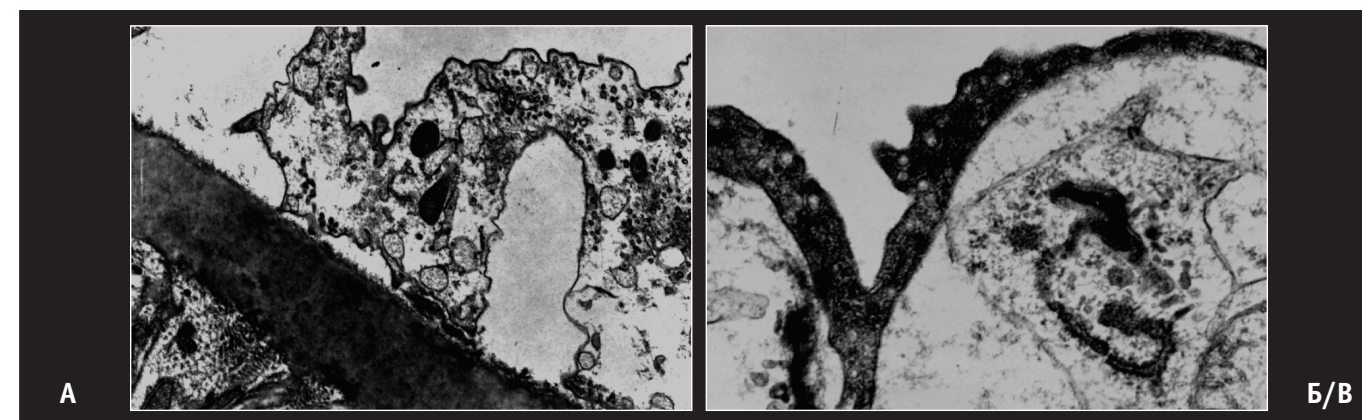


Рисунок 2. Ультраструктура ендотелію аорти мишей лінії BALB/c з ділянками локального розширення підендотеліального простору і десквамацією за умов дії НДР зони відчуження (А). $\times 16300$. Ендотеліоцит з електронно ущільненою цитоплазмою після тривалого зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв (Б). $\times 40000$.

Figure 2. The ultrastructure of the aorta endothelium of the BALB/c mice with sites of local expansion of the subendothelial space and desquamation under the conditions of the LDR exclusion zone (A). $\times 16300$. Endothelial cell with electron densified cytoplasm after a long-term external γ -irradiation at the total dose 0.43 Sv (B). $\times 40000$.

щеною електронною щільністю цитоплазми за рахунок зменшення кількості органел та мікропіноцитозних везикул і накопичення дрібнодисперсного, електроннощільного матеріалу свідчить про початкові стадії апоптозу (рис. 2 В). Базальна мембрана розпушена і деструктурована.

Зазвичай, в опроміненіх тварин в зоні десквамації ендотелію аорти гладеньком'язові клітини гіпертрофовані. Ядра з глибокими інвагінаціями і транскрипційно неактивним гетерохроматином. В цитоплазмі більшості клітин ендотелію аорти переважали міофіламенти, розміщені хаотично. Порушення скоротливого апарату зумовлено недостатністю енергетичного забезпечення цих клітин в результаті зменшення кількості мітохондрій у порівнянні з I групою тварин, просвітлення їх матриксу та деструкції крист [15].

Проведене електронномікроскопічне дослідження ворітної вени тварин, які зазнали впливу НДР, свідчило про суттєві зміни їхньої стінки. Так, у тварин II групи у більшій мірі проявлялась активація органел метаболічного плану, що призводило до збільшення розміру ядер та їхніх ядерць, і це є специфічним для радіаційного ушкодження. Неспецифічним для радіаційного ушкодження ендотелію була його десквамація, практично всі патології супроводжуються локальним відділенням ендотеліального вистелення від базальної мембрани і розглядається як реактивне ушкодження, яке успішно відновлюється (рис. 3 А).

thelial cells with elevated electron density of the cytoplasm due to a decrease in the number of organelles and mikropinotsitoznych vesicles and the accumulation of fine-dispersed, electron-bearing material indicates the initial stages of apoptosis (Fig. 2C). Basement membrane is loosened and destructured.

Usually, in irradiated animals in the desquamation zone of the aortic endothelium, the smooth muscle cells are hypertrophied. Kernels with deep invaginations and transcriptionally inactive heterochromatin. In the cytoplasm of most cells of the endothelium of the aorta, the myofilaments, which are chaotic, have been altered. Violation of the contraction apparatus is due to the lack of energy supply of these cells as a result of a decrease in the number of mitochondria in comparison with the I group of animals, the clarification of their mantra and destruction of crust [15].

An electron microscopic examination of the portal vein of animals exposed to GDI showed significant changes in their walls. Thus, in Animals of Group II, the activation of the organelle of the metabolic plan was more pronounced, which led to an increase in the size of the nuclei and their nuclei, and this is specific for radiation damage. Non-specific for endothelial radiation damage was its desquamation, practically all pathologies are accompanied by a local branch of endothelial ligation of the basement membrane and considered as a reactive injury, which is successfully restored (Fig. 3A).

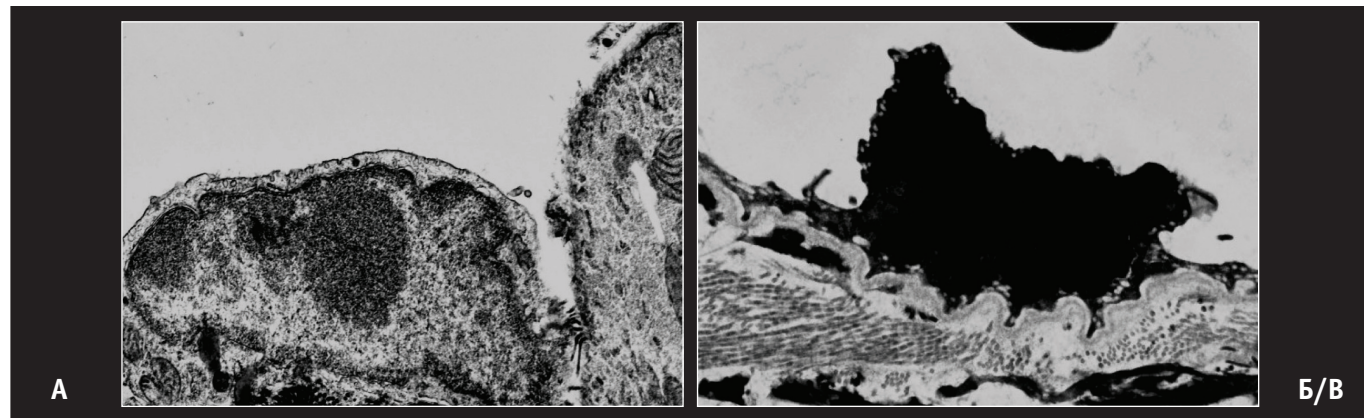


Рисунок 3. Ультраструктура ендотелію ворітної вени мишей лінії BALB/c з локальним лізісом плазматичної мембрани і десквамацією за умов дії НДР зони відчуження (А). $\times 15000$. Шоковий ендотеліоцит після тривалого зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв (Б). $\times 15000$.

Figure 3. Ultrastructure of the endothelium of the portal vein of the BALB/c mice with local lysis of the plasma membrane and desquamation under the conditions of the LDR of the exclusion zone (A) $\times 15000$. The shock endothelitis following a long-term external γ -irradiation at the total dose 0.43 Sv (B). $\times 15000$.

У тварин III групи виявлено високу макрофагальну активність у підендотеліальному шарі внутрішньої оболонки ворітної вени. При цьому макрофаги спостерігали як у великій кількості, так і в активному стані. Вони мали численні лізосоми на різних стадіях формування: первинні лізосоми, що є малоактивними, вторинні або фагосоми, які включають до свого складу ліпідні гранули, та третинні лізосоми або залишкові тільця. Базальна мембрана розшарована на п'ять і більше шарів аж до повної гомогенізації та утворення суцільного шару з елементами набряку. Рідина набряку переноситься за допомогою трансендотеліальних пухирців.

Як правило, скупчення макрофагів спостерігали біля базальної мембрани в оточенні колагенових волокон, структурна організація яких була також пошкоджена. Разом з незмінними і досить активними у метаболічному плані, виявлено шоківі ендотеліоцити, тобто, вони знаходяться на різних рівнях електронної щільності (рис. 3 В). Ці клітини мали електроннощільні ядра і ядерця. Периферійна зона таких клітин надто стоншена, органели, практично, відсутні, мітохондрії поодинокі і розміщені біля ядра. Такий стан клітин передуює апоптозу, ініційованому у внутрішній оболонці ворітної вени тривалою дією НДР. За цих умов відмічаються зміни гладеньком'язових клітин середньої оболонки ворітної вени, для яких характерний апоптоз більшої частини клітин. У підендотеліальному шарі ворітної вени спостерігали переважання еластичних волокон над колагеновими, тоді як у неопромінених тварин більше колагенових [16].

In animals of the III group, high microphage activity was detected in the subendothelial layer of the inner vein of the portal vein. In this case, macrophages were observed both in large numbers and in active state. They had numerous lysosomes at different stages of formation: primary lysosomes that were inactive, secondary or phagosomes, which included lipid granules in their composition, and tertiary lysosomes or residual corneas. Basal membrane is layered on five or more layers up to complete homogenization and the formation of a continuous layer with elements of edema. The fluid is swollen with transendothelial bubbles.

As a rule, the accumulation of macrophages was observed near the basement membrane, surrounded by collagen fibers, whose structural organization was also damaged. Together with the unchanged and sufficiently active in the metabolic plan, shock endothelial cells are detected, that is, they are found at different levels of electron density (Fig. 3B). These cells had electron-cell nuclei and nucleoli. The peripheral zone of such cells is too thinned, organelles, virtually absent, mitochondria are isolated and located near the nucleus. Such cell wall precedes apoptosis, initiated in the inner shell of the portal vein by a prolonged action of LDR. Under these conditions, changes in the gland-cells of the middle vein of the portal vein, which are characterized by apoptosis in most of the cells, are noted. In the subendothelial layer of the portal vein, the predominance of elastic fibers over collagen was observed, while in non-irradiated tvars more collagen [16].

Проведене електронномікроскопічне дослідження міокарда, аорти і ворітної вени мишей лінії BALB/c за умов тривалого впливу НДР свідчить про радіоіндуковані зміни як КМЦ, так і ендотеліальних клітин аорти і ворітної вени, які призводять до запуску механізмів апоптозу [13–16].

Подальші наші дослідження показників оксидативного стресу показали, що після 6-місячного перебування в Чорнобильській зоні відчуження за умов тривалої дії НДР у тварин II групи рівні генерації $\cdot O_2^-$ підвищувалися лише у судинах (в аорті і ворітній вені), але не в серці, тоді як швидкість генерації $\cdot OH$ значно зростала лише у ворітній вені (рис. 4).

Водночас пули стабільного H_2O_2 і сечової кислоти за дії НДР зростали у всіх досліджуваних органах ССС. Пули H_2O_2 в серці тварин II групи були вищими майже в 4 рази, в аорті та ворітній вені – майже в 2 рази у порівнянні з контролем. Вміст сечової кислоти зростав більш ніж у 10 разів у ворітній вені, тоді як у серці і аорті був значно меншим (в 2 рази) порівняно з контрольними значеннями (рис. 4). Це вказує на підвищення активності нуклеотидного (ксантиноксидаза) генератора супероксиду за дії НДР у зоні відчуження, а, отже, і про значний рівень деградації аденін- і гуанін-нуклеотидів. Саме цей процес є однією з основних причин запуску апоптичної програми [17].

У тварин III групи рівень генерації $\cdot OH$ підвищився як в серці, так і в судинах – аорті і ворітній вені в

Electron microscope study conducted infarction, aortic and portal vein mice BALB/c under conditions of prolonged exposure to research suggests radiation induced changes in both the CMC and the endothelial cells of the aorta and portal vein leading to zapusku mechanisms of apoptosis [13–16].

Further our study of indicators of oxidative stress showed that after 6 months of stay in the Chornobyl exclusion zone under conditions tryvaloyi action research in animals Group II level generation $\cdot O_2^-$ raised only vessels (in the aorta and portal vein), but not in the heart, while $\cdot OH$ generation rate significantly zrostala only in the portal vein (Fig. 4).

Thereat the pools of stable H_2O_2 and uric acid under the LDR impact increased in all CVS organs. H_2O_2 pools in the heart of animals of the group II were higher than the control level at least 4 times and ~ 2 times higher in aorta and portal vein. Levels of uric acid increased by more than 10 times in portal vein, whereas the increase in the heart and aorta was significantly lower (2-fold) vs. control values (Fig. 4). This indicates an increase in activity of nucleotide (xanthine oxidase) generator of superoxide over the effects of the LDR in the exclusion zone, and, consequently, on the significant level of degradation of adenine and guanine nucleotides. This process is one of the main reasons for the launch of apoptotic program [17].

In animals of the IIIrd group, the level of generation $\cdot OH$ has increased both in the heart and vessels – the

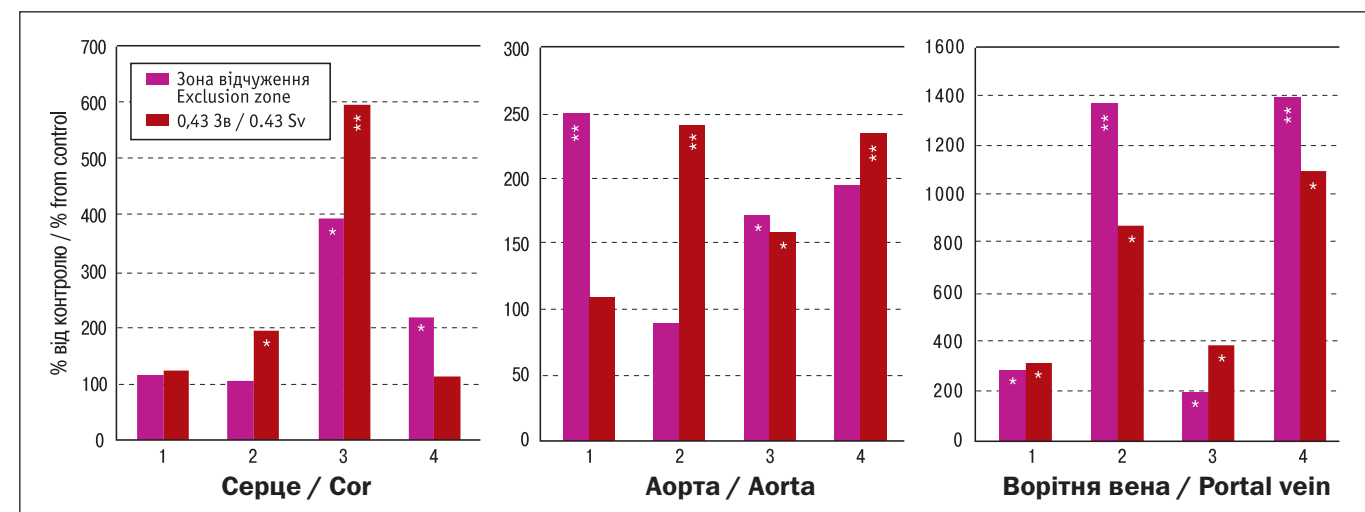


Рисунок 4. Порівняння показників оксидативного стресу в серцево-судинній системі за умов дії низьких доз радіації зони відчуження і хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв. 1 – швидкість генерації $\cdot O_2^-$; 2 – швидкість генерації $\cdot OH$; 3 – вміст H_2O_2 ; 4 – вміст сечової кислоти.

*Різниця достовірна відносно контролю ($p < 0,05$); **різниця достовірна у порівнянні з зоною відчуження ($p < 0,05$).

Figure 4. Comparison of oxidative stress indices in the cardiovascular system under the low dose radiation exposure at the exclusion zone and the chronic external γ -irradiation in a total dose of 0.43 Sv. 1 – $\cdot O_2^-$ generation rate; 2 – $\cdot OH$ generation rate; 3 – H_2O_2 content; 4 – uric acid content.

*Difference is significant relative to control ($p < 0.05$); **difference is reliable compared with the exclusion zone ($p < 0.05$).

порівнянні з даними контролю, і зі значеннями II групи (рис. 4). Значно вищими від значень зони відчуження були й пули стабільного H_2O_2 у серці і ворітній вені тварин III групи. Інших достовірних змін відносно даних Чорнобильської зони відчуження серед показників, що характеризують інтенсивність оксидативного стресу за дії зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв ми не зафіксували.

При порівнянні показників нітрозативного стресу за умов постійного впливу НДР встановлено значне підвищення пулів NO_3^- у серці і ворітній вені тварин II групи (рис. 5).

Оскільки NO_3^- в значній мірі є продуктом нерадикальної деградації пероксинітриту, таке зростання пулів NO_3^- свідчить про те, що за тривалої дії НДР в серці і ворітній вені пероксинітрит утворюється, але розпадається переважно нерадикальним шляхом. В той же час, в аорті пероксинітрит, швидше за все, утворюється, але розпадається на два токсичних радикали — діоксиду азоту і $\cdot OH$, які обидва є ініціаторами процесів неферментативного ПОЛ. Про утворення пероксинітриту в аорті свідчить також значне підвищення генерації $\cdot O_2^-$ і збільшення рівня нітрозильованих білків (ВМНТ), позаяк саме пероксинітрит є основним нітрозильюючим фактором (рис. 5). В аорті тварин II групи

aorta and portal vein in comparison with both control data and values of the IInd group (Fig. 4). Significantly higher values of the exclusion zone were the bullets of stable H_2O_2 in the heart and the portal vein of animals of the III group. Other reliable changes in relation to the data of the Chornobyl exclusion zone among the indicators that characterize the intensity of oxidative stress by the action of external γ -irradiation with a total dose of 0.43 Zv did not fix.

When comparing nitrosatitive stresses in the conditions of constant influence of GDI, a significant increase in NO_3^- pools in the heart and portal vein of animals of the II group was established (Fig. 5).

Since NO_3^- is largely a product of non-radical peroxynitrite degradation, such an increase in pools of NO_3^- suggests that peroxidant peroxynitrite is formed during prolonged action of NDP in the heart and portal vein, but is metabolized mainly by non-radical pathway. At the same time, in the aorta, peroxynitrite is most likely formed, but it splits into two toxic radicals — nitrogen dioxide and $\cdot OH$, both of which are the initiators of processes of non-enzymatic LPO. The formation of peroxynitrite in aorta is also evidenced by a significant increase in the generation of $\cdot O_2^-$ and an increase in the level of nitrosated proteins (VMNT), since peroxynitrite is the main nitrosating factor (Fig. 5). In aorta of animals of the

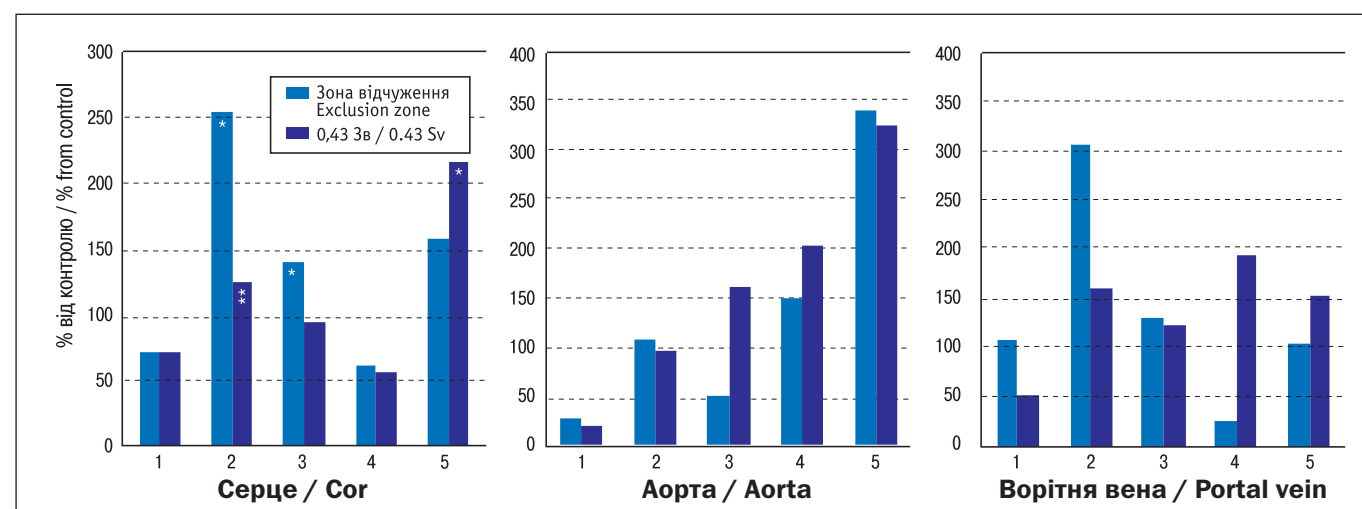


Рисунок 5. Показники нітрозативного стресу в серцево-судинній системі за умов дії низьких доз радіації зони відчуження і хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв.

1 – нітрит-аніон (NO_2^-); 2 – нітрат-аніон (NO_3^-); 3 – низькомолекулярні нітрозотіоли (НМНТ); 4 – високомолекулярні нітрозотіоли (ВМНТ); 5 – сечовина.

*Різниця достовірна відносно контролю ($p < 0,05$); **різниця достовірна у порівнянні з зоною відчуження ($p < 0,05$).

Figure 5. Nitrosative stress indices in the cardiovascular system under the low dose radiation exposure at the exclusion zone and the chronic external γ -irradiation in a total dose of 0.43 Sv.

1 – nitrite anion (NO_2^-); 2 – nitrate anion (NO_3^-); 3 – low molecular nitroso thiole (LMNT); 4 – high molecular nitroso thiole (HMNT); 5 – urea.

*Difference is significant relative to control ($p < 0.05$); **difference is reliable compared with the exclusion zone ($p < 0.05$).

приріст пулів сечовини був найвищим (майже в 3,5 раза), тоді як у серці цей показник зростав лише у 1,5 раза, а у ворітній вені залишався майже на вихідному рівні. Це вказує на значну активацію аргіназного неокисного метаболізму L-аргініну в аорті тварин під впливом НДР, а, отже, й на більш значне пригнічення в аорті внаслідок тривалої дії НДР конститутивного синтезу NO. Це підтверджується найнижчим рівнем NO_2^- саме в аорті та відсутністю зниження пулів NO_2^- в серці і ворітній вені.

Близькими до значень із зони відчуження були й зміни показників, що характеризують інтенсивність нітрозативного стресу в серці, аорті і ворітній вені тварин III групи. Винятком було лише достовірне зниження величини пулів NO_3^- в серці і ворітній вені та, навпаки, достовірне підвищення пулів НМНТ в аорті і пулів ВМНТ у ворітній вені тварин III групи, порівняно з II групою (рис. 5). Підвищення пулів НМНТ в аорті і ВМНТ у ворітній вені тварин свідчить про те, що нітрозативний стрес за дії НДР виникає за рахунок більш інтенсивного індукційного синтезу NO de novo. В той же час, зменшення пулів NO_3^- в серці і ворітній вені тварин III групи вказує на збільшення долі вільнорадикального розпаду пероксинітриту. На зниження конститутивного синтезу NO eNOS вказує і зменшення пулів NO_2^- в аорті і ворітній вені в порівнянні з контролем і значеннями II групи. Достовірне підвищення вмісту сечовини у всіх досліджуваних органах в порівнянні з вихідними даними свідчить про активацію неокисного аргіназного метаболізму аргініну (рис. 5) [18].

Отже, наші дослідження показали, що можливими причинами проапоптичної дії НДР за умов тривалого їх впливу в органах ССС мишей лінії BALB/c може бути, крім вказаної вище стимуляції генерації РФК і пероксинітриту, а з іншого — пригнічення синтезу NO конститутивним шляхом, який пригнічує відкриття мітохондріальної пори, тим самим запобігаючи апоптичній загибелі КМЦ, ендотеліальних і гладеньком'язових клітин судин. В свою чергу, зниження конститутивного синтезу NO може бути наслідком значної активації за тривалої дії НДР аргіназного метаболізму L-аргініну [17–18].

Порівняння показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за умов постійного впливу НДР показало, що у всіх досліджуваних органах ССС тварин II групи за тривалої дії НДР зони відчуження значно (у 2,5–5,5 раза) підвищується вміст LTC_4 (рис. 6). Це

IInd group, the growth of urea pools was the highest (almost 3.5 times), whereas in the heart it grew only 1.5 times, and in the portal vein remained almost at the initial level. This indicates a significant activation of the arginine non-oxidative metabolism of L-arginine in aorta of animals under the influence of GDI, and, consequently, to a more significant depression in aorta due to the long-term effect of LDR's constitutive synthesis NO. This is confirmed by the lowest level of NO_2^- , namely in aorta and absence of reduction of NO_2^- pools in the heart and portal vein.

Changes in parameters characterizing the intensity of nitrosatitive stress in heart, aorta, and portal vein of animals of the III group were also close to the values from the exclusion zone. The exception was only a significant decrease in the size of NO_3^- pools in the heart and portal vein and, conversely, a significant increase in the number of NMNT pools in aorta and in the STDs in portal vein of animals of group II, vs. the II group (Fig. 5). The increase of NMNT pools in aorta and intestinal tuberculosis in the portal vein of animals indicates that nitrosatitive stress for the effects of LDR occurs due to the more intensive inductive synthesis NO de novo. At the same time, the reduction of NO_3^- pools in the heart and portal vein of the group III indicates an increase in the free radical decomposition of peroxynitrite. Reduction of the constitutive synthesis NO of eNOS also indicates the reduction of NO_2^- pools in aorta and portal vein vs. control and values of the II group. Reliable increase of urea content in all investigated organs in vs. initial data testifies to activation of arginine nonoxidine arginase metabolism (Fig. 5) [18].

Thus, our study showed that possible causes proapoptotic action research under prolonged their influence in bodies CAS mice BALB/c may be further specified above stimulation generation of ROS and peroxynitrite, and the other — the inhibition of NO synthesis constitutive pathway that inhibits opening mitochondrial pores, thus preventing the death apoptychniy СМС, endothelial and smooth muscle cells of blood vessels. In turn, lower constitutive synthesis of NO may result from activation znachnoyi long action research arhinaznoho metabolism of L-arginine [17–18].

Comparison of LPO in conditions of constant exposure research has shown that in all investigated organs CVS group II animals for prolonged action research znachno Zone (2.5–5.5 times) increases the content of LTC_4 (Fig. 6). This indicates the

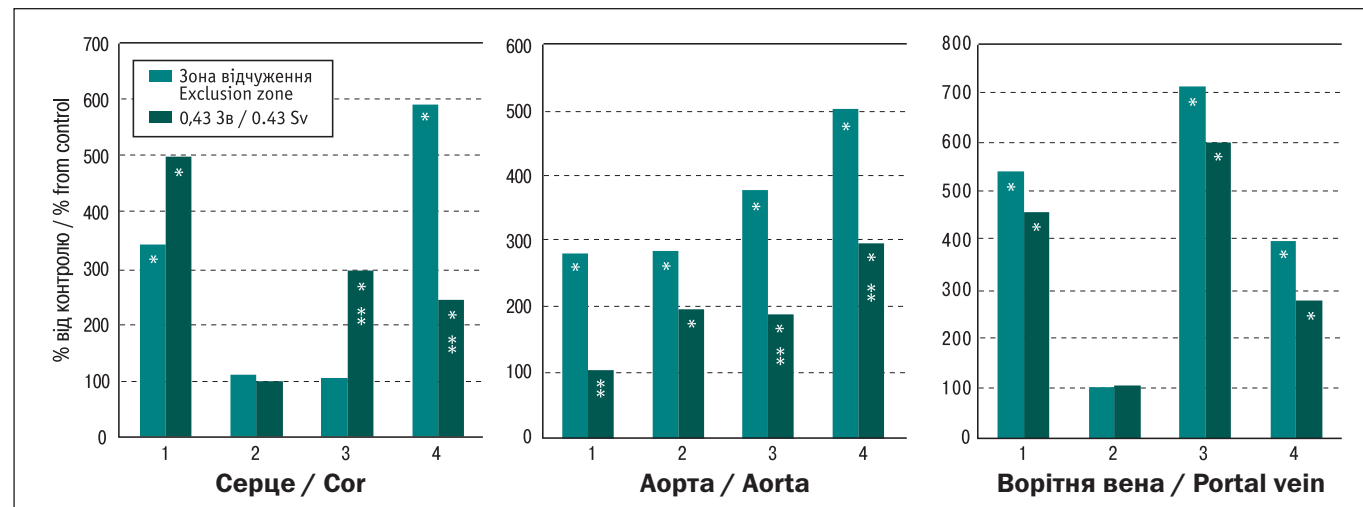


Рисунок 6. Порівняння показників ПОЛ в серцево-судинній системі за умов дії низьких доз радіації зони відчуження і хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв.

1 – лейкотрієн (ЛТС₄); 2 – тромбоксан В₂ (ТхВ₂); 3 – дієнові кон'югати (ДК); 4 – малоновий діальдегід (МДА).

*Різниця достовірна відносно контролю ($p < 0,05$); **різниця достовірна у порівнянні з зоною відчуження ($p < 0,05$).

Figure 6. Comparison of LPO indices in the cardiovascular system under the low dose radiation exposure at the exclusion zone and the chronic external γ -irradiation in a total dose of 0.43 Sv.

1 – leucotriene (LTC₄); 2 – thromboxane B₂ (TxB₂); 3 – diene conjugate (DC); 4 – malonaldehyde (MDA).

*Difference is significant relative to control ($p < 0.05$); **difference is reliable compared with the exclusion zone ($p < 0.05$).

вказує на активацію ліпідного ліпоксигеназного генератора $\cdot\text{O}_2^-$, чого не можна сказати про циклооксигеназний генератор (синтез простагландинів і ТхВ₂ одночасно з $\cdot\text{O}_2^-$), активність якого достовірно підвищується лише в аорті майже в 3 рази. Встановлено значне підвищення вмісту і продуктів ферментативного процесу ПОЛ. За винятком серця, де вміст дієнових кон'югатів (ДК) не підвищувався, в аорті і ворітній вені підвищувались і ранні (ДК у 3,5–7,5 рази), і пізні (малоновий діальдегід – майже у 4–5 разів), (рис. 6).

При порівнянні величини пулів продуктів ферментативного ПОЛ в досліджуваних органах тварин II і III групи було встановлено реципрокні зміни. Рівні LTC₄ в серці тварин III групи підвищувались порівняно зі значеннями II групи, тоді як в аорті вони, навпаки, знижувались. Аналогічні зміни мали місце і для раннього продукту неферментативного ПОЛ – ДК. В той же час, для пізнього продукту (МДА) спостерігали однонаправлене зниження в усіх досліджуваних органах відносно II групи. Останнє засвідчує більшу тривалість активної фази вільнорадикальної ланцюгової реакції ПОЛ за умов хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв порівняно з дією НДР зони відчуження, за якої кожна ланцюгова реакція неферментативного вільнорадикального ПОЛ була більш короткотривалою.

activation of lipid lipoksyhenaznoho $\cdot\text{O}_2^-$ generator, which is not the cyclooxygenase generator (prostaglandyniv synthesis and simultaneously ThV₂ $\cdot\text{O}_2^-$), whose activity increased significantly only in the aorta is almost 3 times. Significant increase in the content and products of the fermentative process of LPO is established. With the exception of the heart, where the content of control are not increased, the aorta and the portal vein and promoted early (DC) 3.5-7.5 times, and late (MDA) mayzhe in 4–5 times (Fig. 6).

When comparing the size pools enzymatic peroxidation products in the studied organs of animals II and III groups were established reciprocal changes. LTC₄ levels in the heart of the third group of animals raised compared with the values of the second group, while in the aorta are, on the contrary, decreased. Similar changes have taken place also for the active product of a non-enzymatic POL-DK. At the same time, a late product (MDA) observed a unilateral reduction in all organs studied relatively second group. Last certifying longer duration of the active phase vilnoradykalnoyi peroxidation chain reaction under conditions of chronic external γ -irradiation total dose of 0.43 Sv compared with action research exclusion zone in which each non-enzymatic reaction lantsyuhova vilnoradykalnoho LPO was more short-lived.

ВИСНОВКИ

1. На підставі дослідження ультраструктурної організації і метаболізму реактивних форм кисню (РФК) і азоту (РФА) передсердних кардіоміоцитів (КМЦ), ендотелію аорти і ворітної вени мишей лінії BALB/c виявлені особливості структурно-функціональних змін в органах ССС та механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу за умов тривалої дії сукупності радіонуклідів чорнобильського викиду та низькоінтенсивного γ -випромінювання в низьких дозах.

2. Внаслідок тривалого впливу іонізуючої радіації у низьких дозах відбуваються морфофункціональні зміни в енергетичному апараті кардіоміоцитів правого передсердя, які проявляються їх гіперплазією на фоні часткової загибелі. Дефіцит енергозабезпечення, а також накопичення щільних бляшок, що пошкоджують вставні диски, призводить до погіршення скоротливих властивостей міокарда.

3. За тривалої дії низьких доз радіації виникають зміни, серед яких домінуючим є запуск механізмів апоптозу як КМЦ, так і ендотеліальних клітин аорти і ворітної вени. Розвиток оксидативного стресу супроводжується підвищенням активності метаболізму РФК, що відбувається за рахунок активації нуклеотидного і ліпідного генераторів супероксиду. Розвиток нітрозативного стресу відбувається внаслідок активації індукцйбельного синтезу NO ферментом iNOS та інгібування конститутивного його синтезу ферментом eNOS. Високі рівні одночасної генерації супероксиду і NO, зв'язуючись, призводять до утворення токсичного пероксинітриду, який є ініціатором процесу апоптозу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дружина Н. А., В. Ф. Чехун. Проблема оценки канцерогенного риска малых доз радиации. Междунар. мед. журн. 2003. № 3. С. 78-82.
2. Дрозд І. П. Хронічний вплив іонізуючої радіації на організм тварин і людини. Ядерна фізика та енергетика. 2013. Т. 14, № 1. С. 42-50.
3. Білько Д. І., Сенюк О. Ф., Руссу І. З., Жалейко І. О., Білько Н. М. Характер взаємодії опромінених і неопромінених клітин в культурі дифузійних камер in vivo. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 299-304.
4. Радиационный гормезис при действии малых доз ионизирующего излучения: учеб. пособие по курсу «Экологическая биофизика» / В. Г. Петин, М. Д. Пронкевич; Нац. исслед. ядер. ун-т «МИФИ», Обнин. ин-т атом. энергетики (ИАТЭ), фак. естеств. наук. - Обнинск: ИАТЭ НИЯУ МИФИ, 2013. 56 с.
5. Малая, Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Форсинг, 2000. 432 с.

CONCLUSIONS

1. Based on the study of ultrastructural organization and metabolism of reactive forms of oxygen (RFC) and nitrogen (RFA) of atrial cardiomyocytes (CMC), aortic endothelium and portal vein of the BALB/c mice, features of structural and functional changes in the organs of the CCC and mechanisms of oxidative and Nitrosatitative stress in the conditions of the long-term effect of the combination of radionuclides of Chornobyl emissions and low-intensity γ -radiation in low doses.

2. Due to the long-term effects of ionizing radiation in low doses, morphofunctional changes occur in the energetic apparatus of the right atrial cardiomyocytes, which are manifested by their hyperplasia on the background of partial death. The shortage of energy supply, as well as the accumulation of dense plaques damaging the inserts, leads to deterioration of the contractile properties of the myocardium.

3. During the long-term exposure to low doses of radiation there are changes, among which the predominant is the launch of apoptotic mechanisms of CMC and endothelial cells of aorta and portal vein. Development of oxidative stress is accompanied by an increase in the activity of metabolism of the RFC, which occurs due to activation of the nucleotide and lipid superoxide generators. Development of nitrosatitative stress occurs as a result of activation of the inducible synthesis of NO by an enzyme iNOS and inhibition of its constitutive synthesis with the enzyme eNOS. High levels of simultaneous generation of superoxide and NO, bindting, lead to the formation of toxic peroxy-nitrite, which initiates the process of apoptosis.

REFERENCES

1. Druzhina NA, Chekhun V F. [The problem of estimating the carcinogenic risk of small doses of radiation]. International Medical Journal. 2003;(3):78-82. Russian.
2. Drozd IP. [Chronic effects of ionizing radiation on the organism of animals and humans]. Nuclear Physics and Power Engineering. 2013;14(1):42-50. Ukrainian.
3. Bilko DI, Senyuk OF, Russu IZ, Zhaleiko IO, Bilko NM. The nature of the interaction of irradiated and non-irradiated cells in the culture of diffusion chambers in vivo. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;18:299-304.
4. Petin VG, Pronkevich MD; National Research Nuclear University «MIFI», Obninsk Institute of Atomic Energy. [Radiation hormezis at the action of small doses of ionizing radiation: study. Allowance for the course «Ecological biophysics»]. Obninsk: IATE NIUA MIFI; 2013. 56 p. Russian.

6. Фролькис, В. В., Безруков В. В., Мала Л. Т. Механізм дії оксиду азоту на серцево-судинну систему та патогенетичне лікування захворювань серцево-судинної системи. Кровообіг та гемостаз. 2003. № 2. С. 42-43.

7. Мойбенко О. О., Сагач В. Ф., Ткаченко М. М., Коркушко О. В., Безруков В. В., Кульчицький О. К., Стефанов О. В., Соловійов А. І., Мала Л. Т., Фролькіс В. В. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань. Фізіол. журн. 2004. Т. 50, № 1. С. 11-30.

8. Ткаченко М. Н., Коцюрuba А. В., Базилюк О. В., Таланов С. А., Поперека Г. М., Сенюк О. Ф., Сагач В. Ф. Сосудистая реактивность и метаболизм реактивных форм кислорода и азота при действии низких доз радиации. Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49, № 4. С. 462-472.

9. Tarpey M. M., Fridovich I. Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide, and peroxyntirite. Circ. Res. 2001. Vol. 89. P. 224-236.

10. Mori M. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling. J. Nutr. 2007. Vol. 137. P. 1616S-1620S.

11. Gajdusek C., Onoda K., London S., Johnson M., Morrison R., Mayberg M. Early molecular changes in irradiated aortic endothelium. J. Cell Physiol. 2001. Vol. 188, № 1. P. 8-23.

12. Touyz R. M. Linking LOX-1 and arginase II through mitochondria. A novel paradigm in endothelial dysfunction. Circulat. Res. 2014. Vol. 115. P. 412-414.

13. Гороть И. В., Ткаченко М. Н. Кардиотоксическое действие низких доз радиации в условиях Чернобыльской зоны отчуждения. CreateSpace 4900. LaCrossRoad, NorthCharleston, SC, USA 29406, 2013. С. 37-40.

14. Гороть И. В., Ткаченко М. М. Проапоптическое действие низких доз радиации на кардиомиоциты правого предсердия. Fundamental science and technology - promising developments III. Vol. 2. 24-25 апреля 2014 г. North Charleston, USA. CreateSpace 4900 LaCross Road, North Charleston, SC, USA 29406, 2014. P. 54-57.

15. Гороть И. В., Ткаченко М. Н. Влияние низких доз радиации на реактивность и ультраструктурную организацию аорты. Science in the modern information society. Т. 2. 3-4 апреля 2013 г., Москва. CreateSpace 4900. LaCrossRoad, NorthCharleston, SC, USA 29406, 2013. С. 73-76.

16. Гороть И. В., Ткаченко М. Н., Поперека Г. М. Ультраструктурная организация воротной вены в условиях действия низких доз радиации. Topical areas of fundamental and applied research II. Т. 4. CreateSpace 4900. LaCross Road, North Charleston, SC, USA 29406, 2013. С. 59-61.

17. Tkachenko M. N., Kotsjuruba A. V., Bazilyuk O. V., Gorot I. V., Sagach V. F. Peculiarities of changes of vascular reactivity and reactive form of oxygen in conditions of varying duration of permanent stay in the Alienation zone. Int. J. Phys. and Pathophys. 2011. Vol. 2, № 1. P. 55-68.

18. Tkachenko M. N., Kotsjuruba A. V., Bazilyuk O. V., Gorot I. V., Remennik O. I., Sagach V. F. Vascular reactivity and metabolism of the reactive form of oxygen and nitrogen: effects of low doses of radiation. Int. J. Low Rad. 2011. Vol. 8, № 2. P. 107-121.

Стаття надійшла до редакції 31.08.2017

Received: 31.08.2017

18. Tkachenko MN, Kotsjuruba AV, Bazilyuk OV, Gorot IV, Remennik OI, Sagach VF. Vascular reactivity and metabolism of the reactive form of oxygen and nitrogen: effects of low doses of radiation. Int J Low Rad. 2011;8(2):107-21.

УДК 616.5-001.27:615.8

Н. В. Красносельский, Л. И. Симонова✉, В. З. Гертман, Е. С. Пушкарь

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной Академии медицинских наук Украины», г. Харьков, ул. Пушкинская, 82, 61024, Украина

ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ЯЗВЫ КОЖИ, ИНФИЦИРОВАННОЙ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Цель: выявить влияние фотодинамической терапии на заживление экспериментальной лучевой язвы кожи, инфицированной *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы. Инфицированную лучевую язву моделировали путем локального рентгеновского облучения кожи бедра крысы в дозе 85,0 Гр с последующим нанесением на поверхность язвы бактериальной взвеси *Pseudomonas aeruginosa*. Фотодинамическую терапию (ФДТ) проводили с помощью фотонного аппарата «Барва-LED/630» и фотосенсибилизатора метиленового синего. Влияние ФДТ на скорость и качество заживления инфицированной лучевой язвы определяли путем сравнения показателей гистологического и морфометрического исследования кожи из области лучевой язвы животных из контрольных и леченной ФДТ групп.

Результаты и выводы. Наличие *Pseudomonas aeruginosa* в лучевой язве приводило к увеличению площади раневой полости по сравнению с неинфицированной лучевой язвой и к существенному торможению процессов ее заживления. Присоединение фактора инфицирования снижало активность репаративных процессов в лучевой язве на 20 % по сравнению с неинфицированной. Воздействие фотодинамической терапии способствовало полному заживлению в среднем на один месяц раньше, чем у животных контрольных групп.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотодиоды, инфицированные лучевые язвы.
Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 202–207.

N. V. Krasnoselskiy, L. I. Simonova✉, V. Z. Gertman, E. S. Pushkar

SI «Grygoriev Institute for Medical Radiology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Pushkinska street, 82, 61024, Ukraine

Photodynamic therapy effect on healing of radiation skin ulcer infected with *pseudomonas aeruginosa*

Objective. To reveal the effect of photodynamic therapy on the healing of experimental radiation skin ulcers infected with *Pseudomonas aeruginosa*.

Materials and methods. The infected radionuclide was modeled by local X-ray irradiation of the rat's hip skin at a dose of 85.0 Gy, followed by the application of *Pseudomonas aeruginosa* bacterial suspension to the surface of the ulcer. Photodynamic therapy (CTD) was performed with the help of a photon apparatus «Barva-LED/630» and a photosensitizer of methylene blue. The effect of PDT on the rate and quality of healing of an infected radionuclide was determined by comparing the histological and morphometric study of skin from the region of ulcer in animals from the control and treated groups of PDT.

Results and conclusions. The presence of *Pseudomonas aeruginosa* in the radiation sickness caused an increase in the area of the wound cavity compared with the non-infected radionuclide and to a significant inhibition of its healing processes. The addition of the infection factor reduced the activity of the reparative processes in the radiation sickness by 20 % compared with the uninfected. The effect of photodynamic therapy contributed to complete healing on average one month earlier than in control groups.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, photodiodes, infected radial ulcers.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:202–207.

✉ Симонова Лариса Ивановна, e-mail: patphysiologia_imr@ukr.net

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения лучевых повреждений тканей, которые являются следствием терапии злокачественных новообразований, сохраняет свою актуальность. В Европе из 10 млн человек с онкологическими заболеваниями лучевую терапию получают 60–70 % больных [1]. При проведении лучевой терапии злокачественных новообразований наибольшему воздействию подвергаются кожа и подлежащие ткани. Лучевые язвы кожи являются частыми осложнениями лучевой терапии, лечение которых продолжительно и невероятно затруднено. У больных со злокачественными новообразованиями отмечено частое инфицирование лучевых язв кожи, что еще больше усугубляет процессы заживления поврежденных тканей [2].

Известно, что при лечении инфицированных повреждений первоочередным лечебным мероприятием является антибактериальная терапия. Традиционно для этого используют антибиотики, однако, в настоящее время все больше патогенных микроорганизмов становятся антибиотикорезистентными. Поэтому внимание медиков привлекают альтернативные антибактериальные методы, среди которых наиболее перспективным является фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ представляет собой метод активации специального вещества (фотосенсибилизатора) световым излучением с последующим развитием фотохимических реакций в клетке, приводящих к ее гибели [3, 4]. В настоящее время ФДТ широко используется для лечения ран и длительно незаживающих трофических язв диабетической стопы [5, 6]. При этом, несмотря на довольно широкое применение ФДТ в качестве антибактериального метода при лечении инфицированных ран и язв, мы не встретили в доступной нам литературе упоминаний об использовании этого метода при лечении инфицированных лучевых повреждений кожи и мягких тканей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить влияние ФДТ на заживление экспериментальной лучевой язвы кожи, инфицированной *Pseudomonas aeruginosa*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проведен на крысах линии WAG, в ходе которого было сформировано 3 группы: I контрольная группа (n = 15) – животным моделировали лучевую язву кожи в области бедра. Доза локального облучения 85,0 Гр. II контрольная группа (n = 15) – животным моделировали лучевую язву кожи с последующим (на 7-е пострадиационные сутки) нанесением на ее поверхность 0,2 мл взвеси

INTRODUCTION

The problem of treatment of tissue radiation lesions caused by the therapy for malignant neoplasms is still topical. In Europe the share of those patients, who are given radiation therapy, reaches 60–70 % among 10 million patients with oncological diseases [1]. Skin and underlying soft tissue are subjected the most influence while radiation therapy for malignant neoplasms. Radiation ulcers of skin are frequent complications of radiation therapy, their treatment is continuous and incredibly aggravated. Frequent infection of radiation skin ulcers is registered in the patients with malignant neoplasms, that exacerbates the healing processes of the injured tissues [2].

It is known that antibacterial therapy is the primary urgent medical measure at the treatment of the infected injuries. Traditionally, antibiotics are used for it, but currently, increasingly more pathogenic microorganisms are becoming antibiotic resistant. Therefore, alternative antibacterial methods, among which photodynamic therapy (PDT) is the most perspective, draw attention of the physicians. PDT is a method activating special substance (photosensitizer) by light emission followed by the development of photochemical reactions in the cell, causing its death [3, 4]. Currently, PDT is used widely for the treatment of wounds and long-term non-healing trophic ulcers in diabetic foot [5, 6]. At the same time, despite the wide usage of PDT as antibacterial method for the treatment of infected wounds and sores, in the available literature we found no mentions about the usage of this method for the treatment of infected radiation lesions of skin and soft tissues.

OBJECTIVE

To reveal PDT effect on the healing of the experimental radiation ulcer of skin infected with *Pseudomonas aeruginosa*.

MATERIAL AND METHODS

WAG rats were used for the experiment, in the course of which 3 groups of the animals were formed. The control group I (n = 15) included the animals with simulated radiation skin ulcer in the thigh region; the local exposure dosage was of 85.0 Gy. In the control group II (n = 15) the animals were simulated radiation ulcer of skin followed with subsequent inoculation (post-radiation day 7) of 0.2 mL

Pseudomonas aeruginosa (0,5 млн микробных клеток/см²). III опытная группа (n = 20) – животные с инфицированной *Pseudomonas aeruginosa* лучевой язвой и последующим воздействием ФДТ на ее поверхность.

Лучевое повреждение кожи крыс наносили в области верхней поверхности бедра при помощи рентген-терапевтического аппарата TUR-60. Условия облучения: напряжение 50 кВ, анодный ток 10 мА, фильтр 0,6 мм Al, мощность дозы 33,5 Гр/мин.

Инфицирование лучевых повреждений проводили на 7-й день после локального облучения при появлении первых признаков развития лучевой язвы. Для инфицирования использовали музейные референтные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Воздействие ФДТ проводили с помощью фотонного аппарата «Барва-LED/630» с использованием фотосенсибилизатора (0,1 % раствора метиленового синего). Энергетическая экспозиция за сеанс составляла 45 Дж/см².

Животных выводили из эксперимента на 14, 21, 30, 37, 52-е сутки после облучения. Проводили гистологическое и морфометрическое исследование кожи с подлежащими мягкими тканями из области лучевой язвы. Микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали на микроскопе «Olympus BX-41» с последующей обработкой программой «Olympus DP-software version 3.1», с помощью которой проводили измерение площади вертикального сечения лучевой язвы в мм², с последующей конвертацией показателей в проценты. Средние значения показателей сравнивали при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Условия содержания и обращения с животными отвечали требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях» [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе животных к 14-м суткам после облучения участка кожи бедра крысы определялся большой раневой дефект – лучевая язва, которая доходила до глубоких отделов дермы, а местами и гиподермы (рис. 1).

Микроскопически язва имела следующее строение: поверхностный слой – лейкоцитарно-некротический представлен некротически измененными фрагментами эпидермиса и дермы с наличием большого количества погибших лейкоцитов. За лейкоцитарно-некротическим слоем определяется демарка-

Pseudomonas aeruginosa suspension (0.5 million of microbial cells/cm²) on its surface. Experimental group III (n = 20) included the animals with radiation ulcer infected with *Pseudomonas aeruginosa* and followed by PDT exposure at its surface.

Radiation lesion of the skin of rats was performed in the upper hip surface area with the aid of radiotherapy unit TUR-60. Irradiation conditions: voltage 50 kV, anode current 10 mA, filter 6 mm Al, dose rate 33.5 Gy/min.

The radiation lesions were infected at the day 7 after local irradiation, at the onset of the first signs of the radiation ulcer development. Museum reference strains *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 were used for infection.

PDT was performed with the aid of the «Barva-LED/630» photon unit with the usage of methylene blue photosensitizer 0.1 % solution. One treatment included 45 joule/cm² energy exposure.

The animals were removed from the experiment at the days 14, 21, 30, 37, 52 after irradiation. Histological and morphometric examinations of the skin and underlying soft tissues from the radiation ulcer region were performed. Hematoxylin and eosin stained micro-preparations were studied with the «Olympus BX-41» microscope using the further processing by «Olympus DP-software version 3.1» software, with the aid of which radiation ulcer vertical section area was calculated in mm², and then these values were converted to the per cent shares. Mean values of the parameters were compared with the aid of the Mann-Whitney U test.

The conditions and treatment of the animals corresponded with the requirements of «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes» [7, 8].

RESULTS AND DISCUSSION

In the animal group I by the day 14 after irradiation of the rat thigh skin area, a big wound defect was determined – radiation ulcer, which reached deep dermal, and in places, even hypodermal parts (Fig. 1).

Microscopically the ulcer was of the following structure – superficial layer – leukocytic and necrotic, which was presented with necrotized changed fragments of epidermis and derma with numerous dead leukocytes. After the leukocytic necrotic layer, a demarcation leukocytic wall was

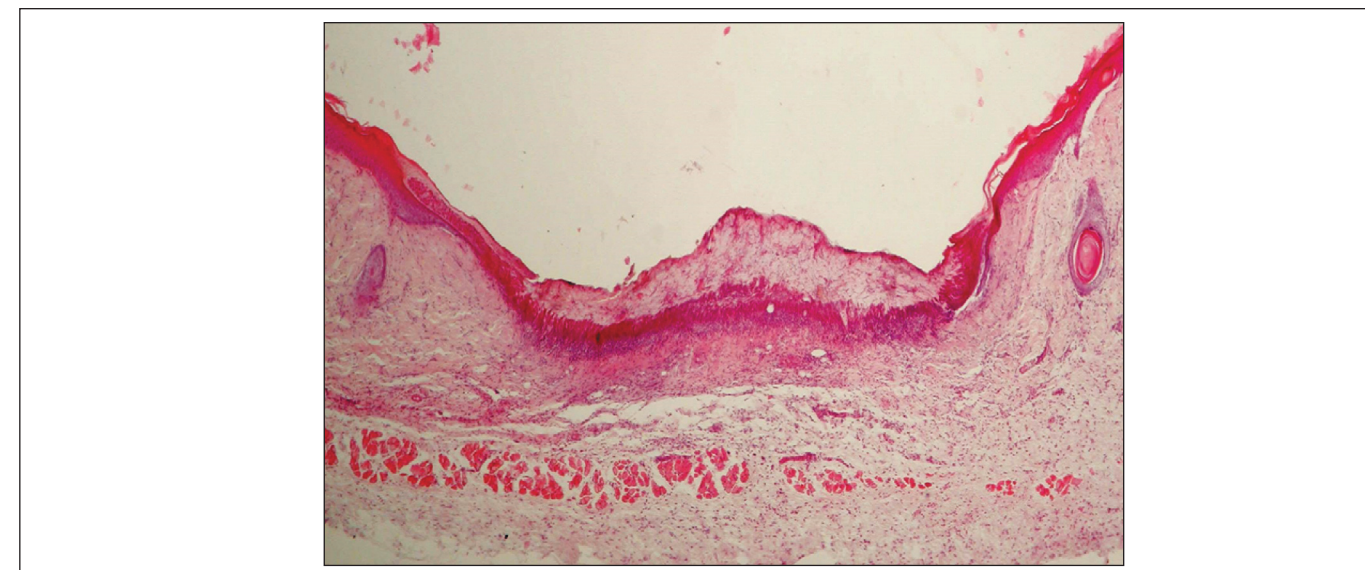


Рисунок 1. Язва, достигающая до глубоких отделов дермы. Лейкоцитарно-некротический слой с прилежащим демаркационным лейкоцитарным валом. Окраска гематоксилин-эозином, x 200.

Figure 1. Ulcer reaching deep dermal layers. Leukocytic necrotic layer with adjacent demarcation leukocytic wall. Hematoxylin and eosin staining, x 200.

ционный лейкоцитарный вал, отделяющий некротизированные ткани от здоровых.

Площадь вертикального сечения раневой полости в этот срок (14-е сутки) была максимальной: (1405,67 ± 87,42) мм² – 100 %. По мере спонтанного восстановления общего и местного гомеостаза до 21-х пострадиационных суток отмечалась тенденция к уменьшению на 8 % раневого дефекта неинфицированной лучевой язвы (рис. 2).

В отдаленные сроки, вплоть до конца наблюдения (52-е сутки) отмечалось более активное заживление лучевой язвы с постепенным сокращением площади вертикального сечения до 73 % на 30-е сутки и 51 % к 52-м суткам по сравнению с исходной величиной.

seen, which divided necrotized and healthy tissues.

Vertical section area of the wound cavity within this time (day 14) was maximal: (1405.67 ± 87.42) mm² – 100 %. As far as spontaneous recovery of general and local homeostasis was occurring, till the post-radiation day 21, it was registered a tendency to an 8 % reduction of the wound defect of the non-infected radiation ulcer (Fig. 2).

In long-term observation, up to the endpoint of it (day 52), the more active healing of the radiation ulcer was seen with gradually reduced vertical section area up to 73% at the day 30 and 51 % by the day 52 compared to the base value.

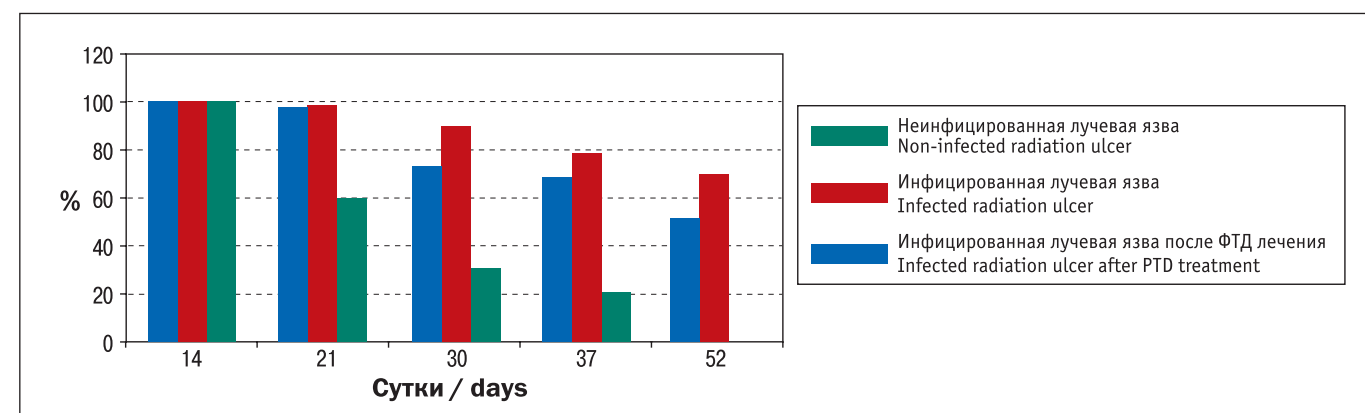


Рисунок 2. Средние значения площади вертикального сечения раневой поверхности в исследуемых группах в динамике (%).

Figure 2. Mean values of the vertical section area of the wound surface in the examined groups in dynamics (%).

Во II группе животных после инфицирования лучевой язвы *Pseudomonas aeruginosa* площадь раневого дефекта, в отличие от неинфицированной язвы, не изменялась в первые 3 пострадиационные недели — с 14-х по 21-е сутки — 100–99 %. В последующие 21–52-е сутки площадь вертикального сечения в среднем уменьшалась на 10 % относительно предыдущего срока, что достоверно отличалось от показателей неинфицированных язв почти в 1,5–2,0 раза. К концу наблюдения (52-е сутки) площадь вертикального сечения в инфицированных лучевых язвах уменьшалась на 30 % относительно исходной величины, в то время как площадь вертикального сечения неинфицированных язв на 52-е сутки снижалась на 50 %.

В III группе подопытных животных после воздействия ФДТ на инфицированную лучевую язву наблюдалось активное уменьшение ее площади вертикального сечения. В отличие от первых двух контрольных групп, когда площадь лучевой язвы в начальные сроки не изменялась, оставаясь на исходном уровне (100 %), в леченной ФДТ группе на каждый последующий срок она уменьшалась в среднем на 30 % (Рис. 2). Это проявлялось более быстрым купированием гнойного процесса, предупреждением его распространения в более глубокие отделы дермы и более ранним очищением от гнойно-некротического детрита.

К концу наблюдения (52-е сутки) площадь вертикального сечения в инфицированных лучевых язвах уменьшалась на 30 % относительно исходной величины, в неинфицированных лучевых язвах на 50 %, а

In the animal group II after radiation ulcer infection with *Pseudomonas aeruginosa* the area of the wound defect, in contrast to non-infected ulcer, was not changed in the first 3 post-radiation weeks — from the day 14 to the day 21 — 100–99 %. In the following days 21–52, the area of the vertical section was in average 10 % reduced related to the previous period that demonstrated almost 1.5–2.0-fold reliable difference from the values of non-infected wounds. By the end of the observation (day 52) the area of the vertical section in the infected radiation ulcers was 30% reduced related to the base value, whereas the area of vertical section of non-infected ulcers was 50% reduced at the day 52.

In the animal group III, after PDT treatment of the infected radiation ulcer, we observed active reduction of its vertical section area. In contrast to the first two control groups, when the area of the radiation ulcer was not changed at primary period, remaining at the base level (100 %), in the PDT treated group each next time interval it was in average 30 % decreased. It was manifested by quicker reduction of septic process, prevention of its spread in deeper part of derma, and earlier debridement of septic necrotic detritus.

By the end of the observation (day 52-nd) the vertical section area in the infected radiation ulcers was 30 % shrunk relative to the base value, non-infected radiation ulcers showed 50 % reduction, and in the

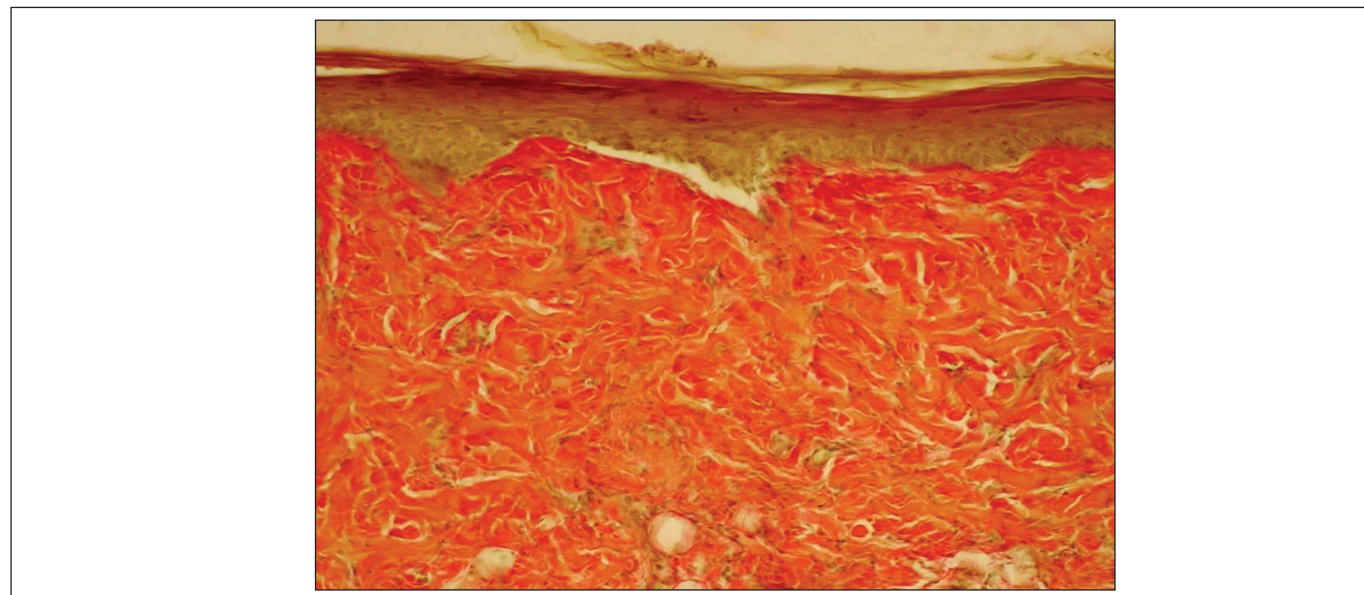


Рисунок 3. 52-е сутки. Раневая полость заполнена соединительнотканскими волокнами. Окраска пикрофуксином по ван Гизону, x 200.

Figure 3. Day 52nd. The wound cavity is filled with connective tissue fibers. Picrofuchsin staining by Van-Gizon technique, x 200.

в леченных ФДТ группах язвенная полость вообще отсутствовала ввиду полного заживления лучевой язвы. На месте язвенного дефекта определялась соединительная ткань, поверхность которой была покрыта эпидермисом с четким разделением на слои (рис. 3).

В целом, уменьшение площади вертикального сечения лучевой язвы у животных контрольных групп по мере пострадиационного восстановления функции организма свидетельствовало о сохранении развития репаративных процессов в лучевой язве.

ВЫВОДЫ

1. Наличие *Pseudomonas aeruginosa* в лучевой язве приводит к увеличению площади раневой полости по сравнению с неинфицированной лучевой язвой и к существенному торможению процессов ее заживления.
2. Присоединение фактора инфицирования снижало активность репаративных процессов в лучевой язве на 20 % по сравнению с неинфицированной.
3. Воздействие фотодинамической терапии способствовало полному заживлению в среднем на один месяц раньше, чем в контрольных группах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Овчинников В. А., Угляница К. Н., Волков В. Н. Современные методы лучевого лечения онкологических больных. Журнал ГрГМУ. 2010. № 1. С. 93-97.
2. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Смолянская А. З. Инфекционные осложнения в онкологической клинике. Практическая онкология. 2001. № 1 (5). С. 18-20.
3. Узденский А. Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. М. : Наука, 2010. 321 с.
4. Jori G., Fabris C., Soncin M., Ferro S., Coppelotti O., Dei D., Fantetti L., Chiti G., Roncucci G. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. Lasers Surg. Med. 2006. Vol. 38. P. 468-481.
5. Chandrasekaran B., Chettri R., Agrawal N., Sathyamoorthy C. Short-term multimodal phototherapy approach in a diabetic ulcer patient. Singapore. Med. J. 2012. Vol. 53, № 6. P. 122-124.
6. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Фотобіологія та фотомедицина. 2011. № 2. С. 14-19.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. - Strasbourg, 1986. - 53 p.
8. Резников О. Г., Соловйов А. І., Добреля Н. В., Стефанов О. В. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. Вісник фармакології та фармакопії. 2006. № 7. С. 47-60.

Стаття надійшла до редакції 3.06.2017

PDT treated groups the ulcer cavity was absent at all due to the complete healing of the radiation ulcer. On the spot of the ulcer defect the connective tissue was identified with surface covered with epidermis, where distinct differentiation into layers was seen (Fig. 3).

In general, the decrease of vertical cross-section area of radiation ulcer in control animals with post-radiation recovery of the body function gave evidence that the reparative processes development in the radiation ulcer were preserved.

CONCLUSIONS

1. Presence of *Pseudomonas aeruginosa* in radiation ulcer causes increase of the wound cavity area compared to non-infected radiation ulcer, and significant inhibition of the processes of its healing.
2. Additional factor of infection caused 20 per cent decreased activity of the reparative processes in the radiation ulcer compared to the values of the non-infected sore.
3. Influence of photodynamic therapy favored complete healing in average one month earlier than it occurred in control groups.

REFERENCES

1. Ovchinnikov VA, Uglyanitsa KN, Volkov VN. [Modern methods of radiation treatment of cancer patients]. Zhurnal GrGМУ. 2010;(1):93-7. Russian.
2. Dmitriyeva NV, Petukhova IN, Smolyanskaya AZ. [Infectious complications in the oncology clinic]. Prakticheskaya onkologiya. 2001;1(5):18-20. Russian.
3. Uzdenskiy AB. [Cellular-molecular mechanisms of photodynamic therapy]. Moscow: Nauka; 2010. 321 p. Russian.
4. Jori G, Fabris C, Soncin M, Ferro S, Coppelotti O, Dei D, et al. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. Lasers Surg. Med. 2006;38:468-81.
5. Chandrasekaran B, Chettri R, Agrawal N, Sathyamoorthy C. Short-term multimodal phototherapy approach in a diabetic ulcer patient. Singapore Med. J. 2012;53(6):122-4.
6. Stranadko YeF. [Photodynamic therapy of purulent-inflammatory diseases of soft tissues]. Fotobiologiya ta fotomeditsina. 2011;(2):14-9. Ukrainian.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p.
8. Reznikov OH, Solovyov AI, Dobryela NV, Stefanov OV. [Bioethical examination of preclinical and other scientific researches carried out on animals: methodical recommendations]. Visnyk farmakolohiyi ta farmakopeyi. 2006; (7); 47-60. Ukrainian.

Received: 3.06.2017

УДК 616.5-001.27:615.8

Д. А. Курінний¹✉, С. Р. Рушковський², О. М. Демченко¹, М. А. Пілінська¹¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна²Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Україна, 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АСТАКСАНТИНУ НА РОЗВИТОК ГЕНОМНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ В ЛІМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ, ОПРОМІНЕНИХ IN VITRO НА G₂ СТАДІЇ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ

Мета: визначення можливості модифікації атаксантином рівня індукованих гамма-квантами пошкоджень геному в культурі лімфоцитів периферичної крові людини, опроміненої in vitro на постсинтетичній (G₂) стадії першого мітотичного циклу.

Матеріал і методи. Лімфоцити периферичної крові чотирьох умовно здорових волонтерів віком 35–51 років культивували за модифікованим мікрометодом. Для визначення пошкоджень геному на G₂ стадії мітотичного циклу частину культур опромінювали гамма-квантами в дозі 1,0 Гр на 46-й годині культивування. Неопромінені культури слугували контролем. Атаксантин в кінцевій концентрації 20,0 мкг/мл вводили в культури лімфоцитів перед опроміненням. Проводили цитогенетичний аналіз рівномірно забарвлених препаратів метафазних хромосом, визначали частоту аберацій хроматидного та хромосомного типів. За допомогою методу електрофорезу окремих клітин (Comet assay) оцінювали відносний рівень пошкоджень ДНК (показник «Tail Moment») та частоту апоптичних клітин (клітини з високим рівнем фрагментації ДНК).

Результати. Середньогрупові частоти аберацій хромосом при гамма-опроміненні лімфоцитів in vitro перевищували такі без опромінення і становили 72,35 ± 1,17 та 2,46 ± 0,30 на 100 метафаз, відповідно (p < 0,001), переважно, за рахунок аберацій хроматидного типу (58,32 ± 1,29 на 100 метафаз). Додавання атаксантину перед опроміненням лімфоцитів не призвело до зміни як частоти хромосомних порушень (71,54 ± 1,34 на 100 метафаз), так і спектру аберацій – превалювали також аберації хроматидного типу (58,47 ± 1,47 на 100 метафаз). Встановили зростання показника «Tail Moment» при опроміненні лімфоцитів (з 3,84 ± 0,36 до 12,06 ± 1,88, відповідно, p < 0,001) та відсутність статистично значущого впливу атаксантину на цей показник в опромінених лімфоцитах (8,96 ± 2,39, p > 0,05), тобто атаксантин не змінював відносний рівень радіаційно-індукованих пошкоджень ДНК. Не було виявлено також апоптогенної дії атаксантину: частоти апоптичних клітин становили (2,25 ± 1,49) % в культурах інтактних лімфоцитів, (2,08 ± 1,54) % в опромінених культурах і (1,78 ± 1,25) % – при сумісній дії гамма-опромінення та атаксантину (p > 0,05). На відміну від встановленої нами раніше генотоксичної дії атаксантину на лімфоцити периферичної крові людини, що були опромінені на стадії спокою (G₀), отримані дані свідчать про відсутність подібного ефекту після опромінення лімфоцитів на G₂ стадії клітинного циклу.

Висновки. В рамках виконаного дослідження не встановлено модифікуючого (захисного) впливу атаксантину на радіаційно-індуковану геномну нестабільність при опроміненні культури лімфоцитів периферичної крові людини гамма-квантами в дозі 1,0 Гр на постсинтетичній (G₂) стадії першого мітотичного циклу.

Ключові слова: атаксантин, культура лімфоцитів периферичної крові людини, аберації хромосом, Comet assay, пошкодження ДНК, апоптоз, радіопротекторний ефект.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 208–215.

✉ Курінний Денис Аркадійович, e-mail: kurinnyi.d@gmail.com

D. A. Kurinnyi¹✉, S. R. Rushkovsky², O. M. Demchenko¹, M. A. Pilinska¹¹State institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine²Educational and Research Center «Institute of Biology and Medicine» of Kyiv Taras Shevchenko National University, Volodymyrska str., 64/13, Kyiv, 01601, Ukraine

Study the impact of astaxanthin on developing of genomic instability in human peripheral blood lymphocytes irradiated in vitro on G₂ phase of cell cycle

Objective. To identify the possibility of modification by astaxanthin the level of genome damages induced by gamma quanta in the culture of human peripheral blood lymphocytes exposed in vitro on postsynthetic (G₂) phase of the first mitotic cycle.

Materials and methods. Peripheral blood lymphocytes from four apparently healthy volunteers 35–51 years old were cultivated using modified micromethod. To obtain genomic damages in G₂ phase of the first mitotic cycle the part of cultures was irradiated by γ-quanta in dose 1.0 Gy through 46 hours of cultivation. Astaxanthin in final concentration 20 μg/ml was exposed to lymphocytes' cultures before the irradiation. Cytogenetic analysis the uniformly stained slides of metaphase chromosomes was carried out to determine the frequencies of chromosome and chromatid types of aberrations. Using the method of individual cells electrophoresis (Comet assay) the relative level of DNA damages (Tail Moment index) and the frequency of apoptotic cells with high level of DNA fragmentation were evaluated.

Results. Mean-group frequencies of chromosome aberrations after gamma irradiation of lymphocytes in vitro exceeded those without radiation exposure and were 72.35 ± 1.17 and 2.46 ± 0.30 per 100 metaphases, respectively (p < 0.001), mainly due to chromatid type of aberrations (58.32 ± 1.29 per 100 metaphases). Adding of astaxanthin into culture medium before the irradiation did not result in changes as in the frequency of chromosomal damages (71.54 ± 1.34 per 100 metaphases) as in the spectrum of aberrations – also prevailed chromatid type of aberrations (58.47 ± 1.47 per 100 metaphases). The increase of Tail Moment index after radiation exposure (from 3.84 ± 0.36 to 12.06 ± 1.88, respectively, p < 0.001) and lack of significant impact of astaxanthin on this index in the irradiated lymphocytes (8.96 ± 2.39, p > 0.05) was established, ie astaxanthin didn't change the relative level of radiation-induced DNA damages. Also apoptogenic effect of astaxanthin was not found: frequency of apoptotic cells were (2.25 ± 1.49) % in cultures of intact lymphocytes, (2.08 ± 1.54) % in irradiated cultures and (1.78 ± 1.25) % under joint action of gamma radiation and astaxanthin (p > 0.05).

Conclusions. No impact of astaxanthin on genomic instability induced by gamma irradiation in vitro in cultures of human peripheral blood lymphocytes on postsynthetic (G₂) phase of first mitotic cycle had been established.

Key words: astaxanthin, culture of human peripheral blood lymphocytes, chromosome aberrations, Comet assay, DNA injuries, apoptosis, radioprotective effect.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:208–215.

ВСТУП

Беручи до уваги реалії сьогодення, що пов'язані не тільки з розширенням сфери використання іонізуючих випромінювань в промисловості та медицині, але й з можливістю ядерних аварій і загрозою ядерного тероризму, актуальною проблемою залишається пошук засобів профілактики та лікування ранніх і віддалених променевих ушкоджень у людини за допомогою ефективних радіозахисних сполук, бажано природного походження.

Нами з 2015 р. розпочаті дослідження генотоксичної дії атаксантину (каротиноїда з групи ксантофілів), критеріями якої є цитогене-

INTRODUCTION

Taking into account today's realities, not only related with the expansion of the use the ionizing radiation in industry and medicine, but also with the possibility of nuclear accidents and the threat of nuclear terrorism, the actual problem is the search for means of prevention and treatment of early and remote radiation damages in human using effective radioprotective compounds preferably of natural origin.

Since 2015 we started research concerning possible genoprotective action of astaxanthin (carotenoid from group of xanthophylls), criteria of which

тичні та молекулярно-генетичні показники ослаблення радіаційно-індукованих пошкоджень геному [1–3].

В попередніх дослідженнях нами було встановлено, що астаксантин в кінцевій концентрації 20,0 мкг/мл при дії на лімфоцити периферичної крові людини, опромінені на стадії спокою (G_0) гамма-квантами в дозі 1,0 Гр, призводить до суттєвого зниження радіоіндукованого цитогенетичного ефекту та значного зростання частоти апоптичних клітин, що свідчить про його потужний радіозахисний потенціал [1, 2].

Разом з тим, можливість астаксантину впливати на реалізацію радіоіндукованої геномної нестабільності на G_2 стадії клітинного циклу залишається невизначеною, хоча саме на цій стадії геном соматичних клітин людини є найбільш чутливим до руйнівного впливу іонізуючого випромінювання в зв'язку зі зменшенням репараційної активності [4–6].

МЕТА

Мета роботи — визначення можливості модифікації астаксантином рівня індукованих гамма-квантами пошкоджень геному в культурі лімфоцитів периферичної крові людини, опроміненої *in vitro* на постсинтетичній (G_2) стадії першого мітотичного циклу.

Для досягнення мети використано комбінацію методів класичного цитогенетичного та молекулярно-генетичного (Comet assay) аналізів, що дає можливість оцінити процеси, які відбуваються в клітині як на хромосомному, так і на молекулярному рівнях, а також визначити апоптогенну активність астаксантину, яка є однією з основних зафіксованих нами особливостей його дії [1–3].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досліджень використали загальноприйнятую тест-систему — культуру лімфоцитів периферичної крові, одержану від чотирьох умовно здорових волонтерів (2 жінок, 2 чоловіків) віком 35–51 років, середній вік — 43 роки, які заперечували свідомий контакт зі знаними чи потенційними мутагенами, вели здоровий спосіб життя. Всі особи були залучені до обстеження за умов поінформованої згоди.

Культивування лімфоцитів проводили протягом 48 год за модифікованим нами стандартним мікрометодом [7]. Для отримання пошкоджень геному на G_2 стадії мітотичного циклу частину культур опромінювали гамма-квантами випромінювачем IBL-237C (потужність 2,34 Гр/хв) в дозі 1,0 Гр на 46-й годині

considered cytogenetic and molecular-genetic indicators of weakening radiation-induced genome damages [1–3].

In previous studies we found that astaxanthin in final concentration 20.0 mg/ml under the action on culture of human peripheral blood lymphocytes irradiated by gamma quanta in dose 1.0 Gy on early presynthetic (G_0) phase of mitotic cycle led to substantial reduction of cytogenetic effect and to considerable growth the frequency of apoptotic cells, which testified its powerful radioprotective potential [1, 2].

However, the ability of astaxanthin to affect the realization of radiation induced genomic instability in the G_2 phase of the cell cycle remains uncertain, although precisely in this phase the genome of human somatic cells is most sensitive to the damaging effects of ionizing radiation due to a decrease in reparation activity [4–6].

OBJECTIVE

The aim of our study is the investigation the possibility of modification by astaxanthin the level of genome damages induced by gamma quanta in the culture of human peripheral blood lymphocytes exposed *in vitro* on postsynthetic (G_2) phase of the first mitotic cycle.

To achieve this aim we used combination of two techniques — classical cytogenetic and molecular genetic (Comet assay) which allowed to evaluate processes occurring in the cell both on chromosomal and molecular levels and also to determine apoptogenic activity of astaxanthin, which is one of the major peculiarities of its action established by us [1–3].

MATERIALS AND METHODS

For cytogenetic investigations was used conventional classical test system — the culture of peripheral blood lymphocytes obtained from 4 conditionally healthy volunteers (2 female, 2 male) aged 20–51 years old, average age — 43 years, who denied conscious contact with well-known or potential mutagens, lead a healthy lifestyle. All persons were involved in examination under conditions of informed consent.

Cultivation of lymphocytes was performed within 48 hours using modified by us standard micromethod [7]. To obtain genomic damages in G_2 phase of the first mitotic cycle the part of cultures was irradiated with gamma quanta by emitter IBL-237C (dose-rate 2.34 Gy/min) in dose 1.0 Gy

культивування. Астаксантин (Sigma, USA) в кінцевій концентрації 20,0 мкг/мл, визначеній під час власних попередніх досліджень [1], вводили в культури лімфоцитів перед опроміненням. Неопромінені культури слугували контролем.

При цитогенетичному аналізі враховували всі аберації хроматидного (одиначні фрагменти, хроматидні обміни) і хромосомного (вільні парні фрагменти, ацентричні кільця, дицентричні та кільцеві хромосоми, аномальні моноцентрики) типів, які вірогідно можна розпізнати при груповому каріотипуванні на рівномірно пофарбованих препаратах метафазних хромосом [8].

Для визначення відносного рівня пошкодження ДНК і частоти апоптозу використовували метод електрофорезу окремих клітин (Comet assay) [9–11]. Культуральну суміш центрифугували протягом 10 хвилин при 1000 об/хв. Знімали верхній шар клітин над осадом (100 мкл) та проводили виділення лейкоцитів у градієнті щільності Histopaque 1077 (Sigma, USA) згідно з протоколом виробника. Суспензію клітин змішували з 1 % легкоплавкою агарозою (SIGMA USA) при 37 °C. Приготування слайдів і проведення нейтрального кометного електрофорезу проводили за загальноприйнятою методикою [10, 11]. Після електрофорезу препарати фарбували DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) в концентрації 2 мкг/мл та аналізували під флуоресцентним мікроскопом Axioscop (Opton, Germany), з'єднаним з фотоапаратом Canon EOS D1000. Зображення аналізували за допомогою програми Image J (imagej.nih.gov) з використанням плагіну OpenComet [12]. В якості параметру для визначення відносного рівня пошкодження ДНК використовували показник «Tail Moment». Атипові комети, які утворюються з клітин з високим рівнем фрагментації ДНК і відображують апоптичний стан, аналізували окремо.

Статистичну обробку даних проводили за загальноприйнятими методами [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень встановили, що фонові середньогрупові частоти аберантних метафаз і аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові складала $2,46 \pm 0,30$ на 100 клітин з міжіндивідуальними коливаннями від 1,33 до 3,02 на 100 метафаз та відповідала середньопопуляційному рівню показника [8]. Пошкодження хромосом були представлені переважно одиначними і парними ацентричними фрагментами ($1,60 \pm 0,28$ та $0,97 \pm 0,22$ на 100 метафаз, відповідно).

after 46 hours of cultivation. Astaxanthin (Sigma, USA) in final concentration 20 $\mu\text{g/ml}$ selected during own previous study [1], was added to culture medium before the irradiation. Non-irradiated cultures served as the controls.

During cytogenetic analysis all aberrations of chromatid (single fragments, chromatid exchanges) and chromosome (free double fragments, acentric rings, dicentric and ring chromosomes, abnormal monocentrics, inversions, insertions) types were registered. These chromosomal abnormalities were clearly recognized by group karyotyping of uniformly stained slides of metaphase chromosomes [8].

To determine the relative level of DNA damages and frequency of apoptosis the method of individual cells electrophoresis (Comet assay) was used [9–11]. The cultural mixture was centrifuged during 10 min at 1000 rev/min. Top layer above the sediment cells (0.75 μl) was collected and isolation of leukocytes was performed with Histopaque 1077 density gradient (Sigma, USA) according to the manufacturer protocol. The suspension of cells was mixed with 1 % low-melting agarose (Sigma, USA) at 37 °C. Preparation of slides and neutral comet electrophoresis was performed by standard method [10, 11]. After electrophoresis the slides were stained by DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) in concentration 2 $\mu\text{g/ml}$ and analyzed under fluorescent microscope Axioscop (Opton, Germany) connected with Canon EOS D1000 camera. Images were examined using image processing program Image J (imagej.nih.gov) with Open Comet plugin [12]. «Tail Moment» index was used as a parameter for evaluation of relative level of DNA damages. «Atypical comets» which formed from cells with high DNA fragmentation and reflected the apoptotic state were analyzed separately.

Statistical data processing was carried out by generally accepted methods [13].

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the research was determined that background mean-group frequency of aberrant metaphases and chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes was 2.46 ± 0.30 per 100 cells with varying from 1.33 to 3.02 per 100 metaphases, which corresponded to the average value in population [8]. Chromosome damages were represented mainly by single and double acentric fragments (1.60 ± 0.28 and 0.97 ± 0.22 per 100 metaphases, respectively).

Гамма-опромінення культури лімфоцитів в дозі 1,0 Гр на G₂ стадії мітотичного циклу призвело до зростання ($p < 0,001$) сумарної частоти хромосомних порушень (з міжіндивідуальними коливаннями від $54,22 \pm 2,96$ до $97,22 \pm 0,96$ аберацій на 100 метафаз при $72,35 \pm 1,17$ на 100 метафаз по групі в середньому), переважно за рахунок аберацій хроматидного типу (одиначних фрагментів та хроматидних обмінів) з міжіндивідуальними коливаннями від $42,95 \pm 2,93$ до $72,22 \pm 2,63$ при $58,32 \pm 1,29$ на 100 метафаз по групі в середньому. Аберації хромосомного типу були представлені, в основному, парними фрагментами, середньогрупова частота яких ($13,76 \pm 0,90$ на 100 метафаз) також перевищувала ($p < 0,01$) не тільки їх фоновий рівень ($0,96 \pm 0,21$ на 100 метафаз), але й такий при дії радіації в тій же дозі на G₀ стадії клітинного циклу ($6,47 \pm 0,70$ на 100 метафаз) [2]. У двох осіб зафіксовано появу дицентриків ($0,26$ та $0,97$ на 100 метафаз, відповідно), наявність яких можна пояснити поступовою десинхронізацією культури лімфоцитів, завдяки чому деякі клітини з дицентричними хромосомами могли отримати радіаційне навантаження, знаходячись на синтетичній (S) стадії клітинного циклу.

Міжіндивідуальні коливання частот аберацій метафаз становили від $40,0 \pm 3,03$ до $61,11 \pm 2,87$ % і в середньому складали ($46,72 \pm 1,48$) %. В усіх обстежених осіб частота хромосомних аберацій перевищувала частоту аберацій клітин, завдяки чому середньогрупова частота аберацій на одну абераційну клітину дорівнювала 1,54.

Додавання астаксантину перед опроміненням культур не призвело до суттєвих змін як сумарної частоти хромосомних порушень ($71,54 \pm 1,34$ на 100 метафаз по групі в середньому), так і спектру аберацій (рис. 1) — превалювали також аберації хроматидного типу (одиначні фрагменти та хроматидні обміни) із сумарною середньогруповою частотою $58,47 \pm 1,47$ на 100 метафаз. Аберації хромосомного типу були представлені парними фрагментами, середньогрупова частота яких ($12,94 \pm 0,99$ на 100 метафаз) майже не змінилась ($p > 0,05$). Таким чином, астаксантин не впливав на цитогенетичний ефект, індукований в культурі лімфоцитів людини, опроміненій на G₂ стадії мітотичного циклу.

Порівняльна характеристика кількісних показників дії астаксантину на хромосомні порушення, індуковані гамма-квантами *in vitro* на G₀ та G₂ стадіях клітинного циклу, наведена на рис. 2.

Gamma irradiation of lymphocytes' cultures in dose 1.0 Gy on G₂ phase of mitotic cycle increased ($p < 0,001$) the total frequency of chromosomal damages (with interindividual variations from 54.22 ± 2.96 till 97.22 ± 0.96 per 100 metaphases at 72.35 ± 1.17 per 100 metaphases in average), mainly due to aberrations of chromatid type (single fragments and chromatid exchanges) with interindividual fluctuation from 42.95 ± 2.93 to 72.22 ± 2.63 at 58.32 ± 1.29 per 100 metaphases in average. Chromosome type of aberrations were represented mostly by free double fragments whose mean-group frequency (13.76 ± 0.90 per 100 metaphases) also exceeded ($p < 0.01$) not only their background level (0.96 ± 0.21 per 100 metaphases), but it's frequency under radiation exposure in the same dose in G₀ phase of the cell cycle (6.47 ± 0.70 per 100 metaphases) [2]. In two persons dicentrics (0.26 and 0.97 per 100 metaphases, respectively) were found, that can be explained by gradual desynchronization of lymphocyte culture, thanks to which some cells with dicentrics could receive radiation exposure in synthetic (S) phase of the mitotic cycle.

Interindividual fluctuations in the frequency of aberrant metaphases were from (40.0 ± 3.03) to (61.11 ± 2.87) % and on average (46.72 ± 1.48) %. In all cases the frequency of chromosomal aberrations exceeded the frequency of aberrant cells, thus mean-group frequency of aberrations per one aberrant cell was equal to 1.54.

Addition of astaxanthin to the cultures before their irradiation did not lead to significant changes both in the total frequency of chromosomal disorders (71.54 ± 1.34 per 100 metaphases in group on average) and spectra of aberrations (Fig. 1) — also prevailed aberration of chromatid type (single fragments and chromatid exchanges) with a total mean-group frequency 58.47 ± 1.47 per 100 metaphases. Aberrations of chromosome type were presented by free double fragments the frequency of which (12.94 ± 0.99 per 100 metaphases) almost did not change ($p > 0.05$). Thus, astaxanthin had not impact on the cytogenetic effect induced in culture of human peripheral blood lymphocytes irradiated in the G₂ phase of mitotic cycle.

Comparative characteristic of quantitative indicators of astaxanthin action on chromosomal abnormalities induced by γ -quanta *in vitro* in dose 1.0 Gy on G₀ and G₂ phases of the cell cycle, shown in Fig. 2.

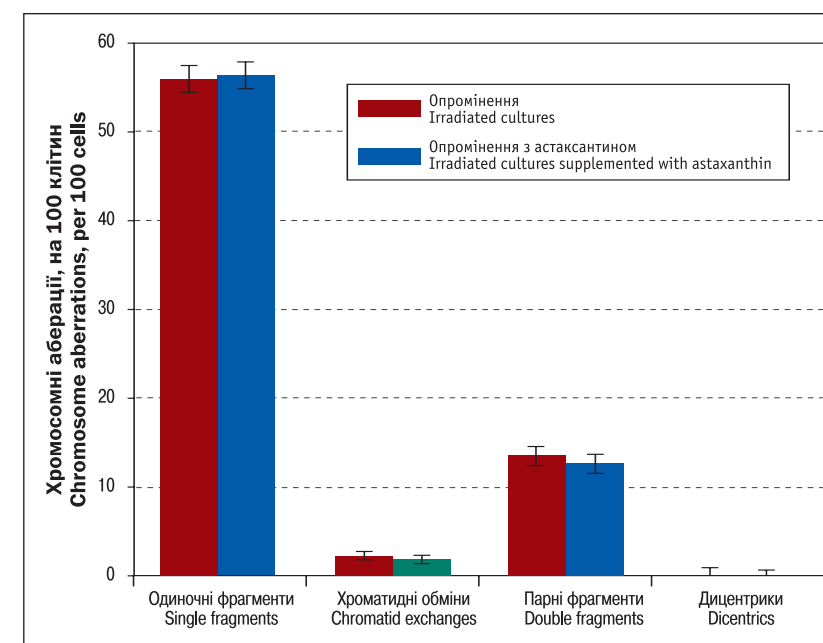


Рисунок 1. Спектри аберацій хромосом в опроміненіх на G₂ стадії клітинного циклу культурах лімфоцитів периферичної крові людини та в опроміненіх культурах при додаванні астаксантину.

Figure 1. Spectra of chromosomal aberrations in irradiated on G₂ phase of mitotic cycle cultures of human peripheral blood lymphocytes and in irradiated cultures supplemented with astaxanthin.

При використанні методу електрофорезу окремих клітин було встановлено, що середньогруповий показник відносного рівня пошкодження ДНК («Tail Moment») підвищився з $3,84 \pm 0,36$ в неопроміненому контролі до $12,06 \pm 1,88$ при опроміненні культур лімфоцитів ($p < 0,01$). Додавання астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл перед опроміненням культур лімфоцитів не призвело до статистично значущих змін середньогрупового значення цього показника ($8,96 \pm 2,39$, $p > 0,05$). Таким чином, на відміну від наших попередніх результатів стосовно радіопротекторної дії астаксантину на G₀ стадії клітинного циклу [1–3], він не впливав на відносний рівень пошкоджень ДНК при опроміненні культур лімфоцитів людини на G₂ стадії (рис. 3).

Не виявлено також вірогідних змін середньогрупових частот апоптотичних клітин при всіх варіантах

When using the method of individual cells electrophoresis (Comet assay) found that the mean-group index «Tail Moment» increased from 3.84 ± 0.36 in the non-irradiated lymphocyte cultures to 12.06 ± 1.88 after irradiation ($p < 0.01$). Addition of astaxanthin in concentration 20.0 mg/ml to the cultures prior of their irradiation did not lead to significant change the mean-group value of this index (8.96 ± 2.39 , $p > 0.05$). Thus, in contrast to our previous data concerning astaxanthin action on G₀ phase of cell cycle [1–3] it did not affect the relative level of DNA damages in human peripheral blood lymphocytes irradiated on G₂ phase (Fig. 3).

Also we observed no significant changes of the mean-group frequencies of apoptotic cells in all

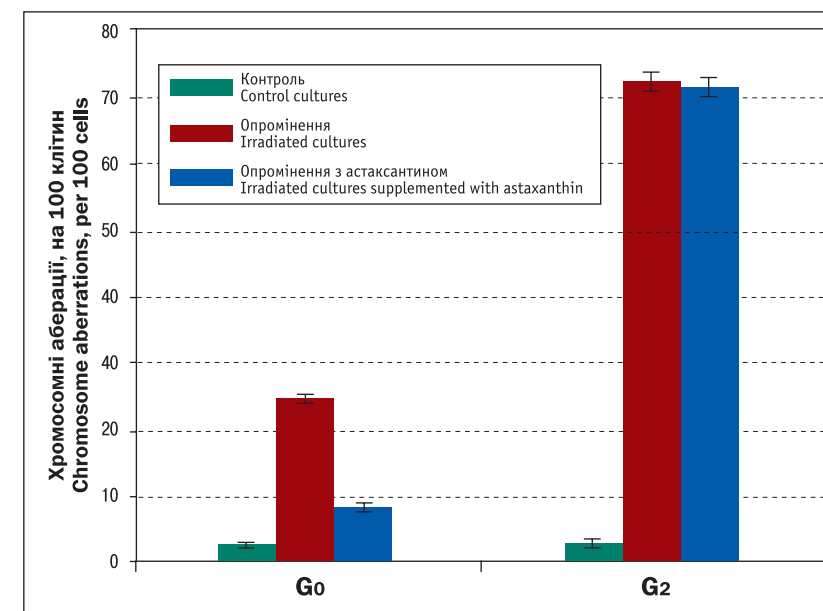


Рисунок 2. Порівняння впливу астаксантину на частоти аберацій хромосом, індукованих іонізуючим випромінюванням *in vitro* в дозі 1,0 Гр на G₀ та G₂ стадіях клітинного циклу.

Figure 2. Comparison of astaxanthin impact on the frequencies of chromosome aberration induced by ionizing radiation *in vitro* in dose 1.0 Gy on G₀ and G₂ phases of cell cycle.

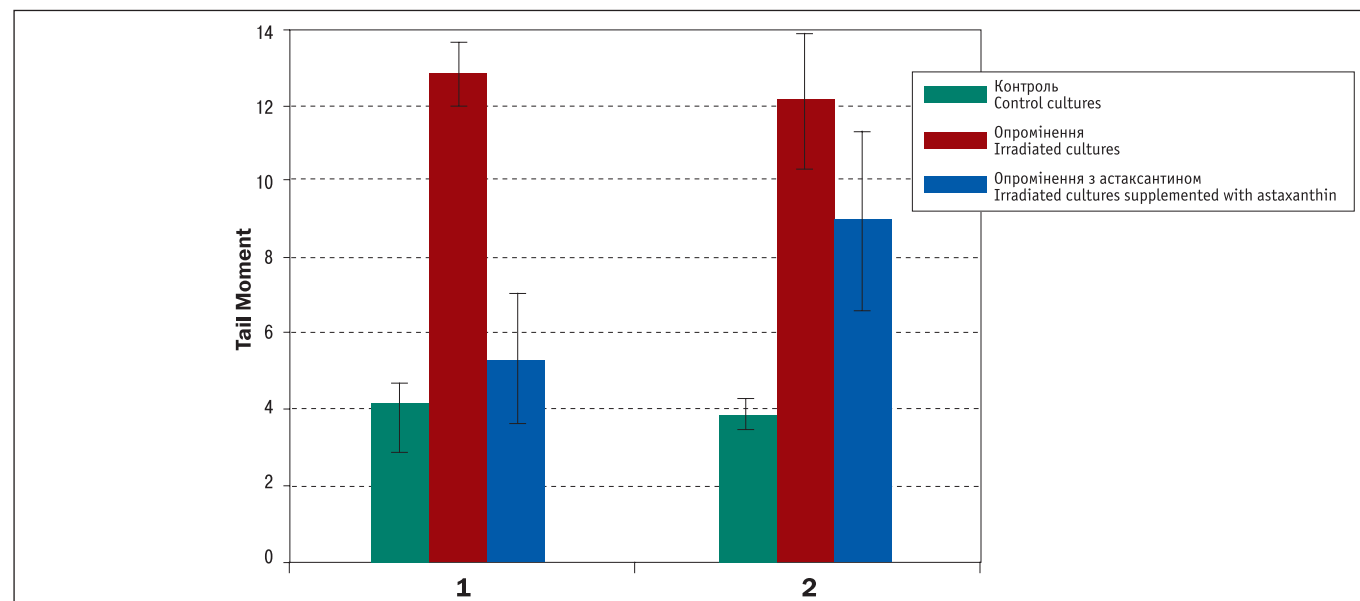


Рисунок 3. Відносні рівні пошкоджень ДНК (Tail Moment) в лімфоцитах периферичної крові людини після опромінення в дозі 1,0 Гр та при сумісній дії опромінення та астаксантину. 1 – опромінення перед початком культивування; 2 – опромінення на 46-й годині культивування.

Figure 3. The relative levels of DNA damages (Tail Moment) in human peripheral blood lymphocytes after 1.0 Gy irradiation and under joined action of radiation and astaxanthin. 1 – irradiation before beginning of cultivation; 2 – irradiation at 46 h of cultivation.

експерименту, які становили $(2,25 \pm 1,49)$ % в культурах інтактних лімфоцитів, $(2,08 \pm 1,54)$ % в опроміненних культурах та $(1,78 \pm 1,25)$ % при сумісній дії гамма-опромінення та астаксантину ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність активації астаксантином запрограмованої клітинної загибелі на цій стадії мітотичного циклу (рис. 4).

Таким чином, на відміну від генопротекторної дії астаксантину на лімфоцити периферичної крові людини при опроміненні на ранній пресинтетичній (G_0) стадії клітинного циклу, отримані дані свідчать про відсутність подібного ефекту після опромінення лімфоцитів на постсинтетичній (G_2) стадії клітинного циклу. Механізм модифікуючого впливу астаксантину на радіаційно-індуковану нестабільність геному соматичних клітин людини потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

Встановлено відсутність впливу астаксантину на радіаційно-індуковану геномну нестабільність при гамма-опроміненні культури лімфоцитів периферичної крові людини в дозі 1,0 Гр на постсинтетичній (G_2) стадії першого мітотичного циклу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Пілінська М. А., Курінний Д. А., Рушковський С. Р., Дибська О. Б. Дія астаксантину на рівень радіаційно-індукованих аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові людини *in vitro*. Вісник Ук-

variants of the experiment, which were $(2,25 \pm 1,49)$ % in cultures of intact lymphocytes, $(2,08 \pm 1,54)$ % in irradiated cultures and $(1,78 \pm 1,25)$ % under joint action of γ -irradiation and astaxanthin ($p > 0,05$), that testified the lack of activation by astaxanthin the programmed cell death in G_2 phase of the mitotic cycle in contrast to our previous data [2] (Fig. 4).

Thus, unlike genoprotective action of astaxanthin in human peripheral blood lymphocytes irradiated in early presynthetic (G_0) phase of the cell cycle, the data received demonstrated no such effect of it in lymphocytes exposed in postsynthetic (G_2) phase of the cell cycle. The mechanism of such difference in modifying influence of astaxanthin on radiation-induced genomic instability in human somatic cells needs further study.

CONCLUSIONS

The results showed the lack of astaxanthin impact on genomic instability induced by gamma irradiation *in vitro* in cultures of human peripheral blood lymphocytes on postsynthetic (G_2) phase of first mitotic cycle.

REFERENCES

1. Pilinska MA, Kurinnyi DA, Rushkovsky SR, Dybska OB. [The impact of astaxanthin on radiation-induced chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes *in vitro*]. Visnyk

- раїнського товариства генетиків і селекціонерів. 2016. Т. 14, № 1. С. 52-57.
- Pilinska M. A., Kurinnyi D. A., Rushkovsky S. R., Dybska O. B. Genoprotective properties of astaxanthin revealed by ionizing radiation exposure *in vitro* on human peripheral blood lymphocytes. Probl. Radiac. Med. Radiobiol. 2016. Vol. 21. P. 141-148.
- Kurinnyi D. A., Rushkovsky S. R., Dybska O. B., Dubrovina G. V. Astaxanthin modifies clastogenic effects of ionizing radiation *in vitro* in peripheral blood lymphocytes of the persons recovered from acute radiation sickness. Exp. Onc. 2016. Vol. 38, No. 4. P. 280-282.
- Dyomina E. A., Ryabchenko N. M. Increased individual chromosomal radiosensitivity of human lymphocytes as a parameter of cancer risk. Exp. Oncol. 2007. Vol. 29. P. 217-220.
- Baert A., Depuydt J., Van Maerken T., Poppe B., Malfait F., Storm K., ... Vral A. Increased chromosomal radiosensitivity in asymptomatic carriers of a heterozygous BRCA1 mutation. Breast Cancer Res.?: BCR. 2016. Vol. 18. P. 52. doi:10.1186/s13058-016-0709-1.
- Ryabchenko N. M., Glavin O. A., Shtefura V. V., Anikushko M. F. Chromosomal radiosensitivity in Ukrainian breast cancer patients and healthy individuals. Exp. Oncol. 2013. Vol. 34. P. 57-62.
- Педан Л. Р., Пілінська М. А. Оцінка стабільності хромосом лімфоцитів периферичної крові осіб, постраждалих від дії факторів Чорнобильської аварії, за допомогою тестуючого мутагенного навантаження *in vitro*. Доповіді Національної Академії наук України. 2004. № 5. С. 175-179.
- Захаров А.Ф., Бенюш В. А., Кулешов Н. П., Барановская Л. И. Хромосомы человека. Атлас. М.: Медицина, 1982. 263 с.
- Liao W. The comet assay: A sensitive method for detecting DNA damage in individual cells. Methods. Vol. 48. P. 46-53.
- Afanasieva K., Chopei M., Zazhytska M., Vikhreva M., Sivolob A. DNA loop domain organization as revealed by single - cell gel electrophoresis. Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol. 1833. P. 3237-3244.
- Afanasieva K. Kinetics of comet formation in single-cell gel electrophoresis: Loops and fragments. Electrophoresis. 2010. Vol. 31. P. 512-519.
- Gyori B. M., Venkatachalam G., Thiagarajan P. S., Hsu D., Clement M. V. OpenComet: An automated tool for comet assay image analysis. Redox Biology. 2014. Vol. 2. P. 457-465.
- Rosner B. Fundamentals of Biostatistics, Eighth Edition. Cengage Learning, 2015. 962 p.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2017

Received: 19.04.2017

- ukrainskoho tovarystva genetykiv i seleksioneriv. 2016;14(1):52-7. Ukrainian.
- Pilinska MA, Kurinnyi DA, Rushkovsky SR, Dybska OB. Genoprotective properties of astaxanthin revealed by ionizing radiation exposure *in vitro* on human peripheral blood lymphocytes. Probl Radiac Med Radiobiol. 2016;21:141-8.
- Kurinnyi DA, Rushkovsky SR, Dybska OB, Dubrovina GV. Astaxanthin modifies clastogenic effects of ionizing radiation *in vitro* in peripheral blood lymphocytes of the persons recovered from acute radiation sickness. Exp Oncol. 2016;38(4):280-2.
- Dyomina EA, Ryabchenko NM. Increased individual chromosomal radiosensitivity of human lymphocytes as a parameter of cancer risk. Exp Oncol. 2007;29:217-20.
- Baert A, Depuydt J, Van Maerken T, Poppe B, Malfait F, Storm K, et al. Increased chromosomal radiosensitivity in asymptomatic carriers of a heterozygous BRCA1 mutation. Breast Cancer Res : BCR. 2016;18:52.
- Ryabchenko NM, Glavin OA, Shtefura W, Anikushko MF. Chromosomal radiosensitivity in Ukrainian breast cancer patients and healthy individuals. Exp Oncol. 2013;34:57-62.
- Pedan LR, Pilinska MA. [Assessment of the stability of chromosomes in peripheral blood lymphocytes of people affected by the factors of the Chernobyl accident, through testing mutagenic exposure *in vitro*]. Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy. 2004;(5):175-9. Ukrainian.
- Zakharov AF, Benyush VA, Kuleshov NP, Baranovskaya LI. [Human chromosomes: atlas]. Moscow: Medicina; 1982. 263 p. Russian.
- Liao W, McNut MA, Zhu WGX. The comet assay: A sensitive method for detecting DNA damage in individual cells. Methods. 2009;48:46-53.
- Afanasieva K, Chopei M, Zazhytska M, Vikhreva M, Sivolob A. DNA loop domain organization as revealed by single - cell gel electrophoresis. Biochim Biophys Acta. 2013;1833:3237-44.
- Afanasieva K, Zazhytska M, Sivolob A. Kinetics of comet formation in single-cell gel electrophoresis: Loops and fragments. Electrophoresis. 2010;31:512-19.
- Gyori BM, Venkatachalam G, Thiagarajan PS, Hsu D, Clement M. OpenComet: An automated tool for comet assay image analysis. Redox Biology. 2014;2:457-65.
- Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 8th ed. Cengage Learning; 2015. 962 p.

УДК 591.8+612.112.94]: 620.179.152.5

И. А. Никитина, А. И. Грицук✉

Гомельский государственный медицинский университет, 5, ул. Ланге, Гомель, Беларусь, 246000

ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ И ТОПОЛОГИЯ ПОВЕРХНОСТИ ТИМОЦИТОВ КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ ОБЩЕМ γ-ОБЛУЧЕНИИ

Цель. Оценка влияния однократного общего γ-облучения на показатели митохондриального окисления и топологию поверхности тимоцитов,

Материалы и методы. Исследование проведено на половозрелых белых беспородных крысах-самцах. После однократного общего γ-облучения в дозе 1,0 Гр через 3, 10, 40 и 60 суток определяли состояние энергетического обмена по скорости потребления кислорода тканями тимуса на эндогенных субстратах в присутствии разобщителя тканевого дыхания (ТД) и окислительного фосфорилирования (ОФ) 2,4-динитрофенола. Топологию клеток тимуса оценивали с помощью методов атомно-силовой микроскопии (АСМ) и растровой электронной микроскопии (РЭМ).

Результаты. На 3-и и 10-е сутки после общего γ-облучения в дозе 1,0 Гр в тканях тимуса определяли значительное снижение дыхательной активности на эндогенных субстратах. Одновременно, на 3-и сутки, наблюдали также выраженные изменения морфологических параметров тимоцитов (высоты, объема, площади контакта с подложкой) и топологии их поверхности. На 10-е сутки после облучения большинство морфологических параметров тимоцитов, за исключением их объема, характеризовались восстановлением до нормы. В отдаленные сроки (на 30-е и 60-е сутки после воздействия) наблюдали постепенное, но не полное восстановление дыхательной активности тимоцитов, сопровождающееся увеличением степени разобщения ТД и ОФ.

Выводы. Полученные данные отражают и уточняют механизмы постлучевой репарации лимфопоэза, показывая наличие сопряженных изменений параметров аэробного энергетического обмена тимоцитов, морфологии и топологии их поверхности. Синхронность изменений изучаемых параметров является отражением состояния цитоскелета, функциональная активность которого во многом зависит от уровня и эффективности митохондриального окисления.

Ключевые слова: γ-облучение, крысы, тимоциты, митохондриальное окисление, атомная силовая микроскопия, топология поверхности.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 216–223.

✉ Грицук Александр Иванович, e-mail: gritsuk@inbox.ru

I. A. Nikitina, A. I. Gritsuk✉

Gomel State Medical University, Lange str., 5, Gomel, Belarus, 246000

Tissue breathing and topology of rats thymocytes surface under acute total γ-irradiation

Objective. Assessment of the effect of single total γ-irradiation to the parameters of mitochondrial oxidation and the topology of the thymocyte surface.

Materials and methods. The study was performed in sexually mature white outbreeding male rats divided into three groups: two experimental and one control. The states of energy metabolism were determined by the rate of oxygen consumption by the thymus tissues on endogenous substrates at the presence of 2,4-dinitrophenol, uncoupler of a tissue breathing (TB) and oxidative phosphorylation (OP) after a single total γ-irradiation at a dose of 1.0 Gy at 3, 10, 40 and 60 days. The topology of thymus cells was assessed using atomic force microscopy (AFM) and scanning electron microscopy (SEM).

Results. On the 3rd and 10th days after total gamma irradiation at a dose of 1.0 Gy, a significant decrease in respiratory activity was determined in thymus tissues on endogenous substrates. Simultaneously, on the 3rd day, pronounced changes in the morphological parameters of thymocytes (height, volume, area of contact with the substrate) and the topology of their surface were also observed. On the 10th day after irradiation, most of the morphological parameters of thymocytes, except for their volume, were characterized by restoration to normal. In the long-term (on the 30th and 60th days after exposure), a gradual but not complete recovery of the respiratory activity of thymocytes was observed, accompanied by an increase in the degree of dissociation of TD and OP.

Conclusions. The obtained data reflect and refine mechanisms of post-radiation repair of lymphopoiesis, showing the presence of conjugated changes in the parameters of aerobic energy metabolism of thymocytes, morphology and topology of their surface. The synchronism of changes in the parameters under study is a reflection of the state of the cytoskeleton, the functional activity of which largely depends on the level and efficiency of mitochondrial oxidation.

Key words: γ-irradiation, rats, thymocytes, mitochondrial oxidation, atomic force microscopy, surface topology.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:216–223.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение масштабов и направлений использования ионизирующих излучений человеком, в том числе и широкое использование методов медицинской рентгено- и радиоизотопной диагностики неизбежно повышают риск увеличения радиотехногенной нагрузки [1]. Ионизирующее излучение и другие сопутствующие неблагоприятные факторы внешней среды — химическое загрязнение, повышение фона электромагнитных полей и т. д. — прямо или косвенно оказывают негативное влияние на состояние наиболее чувствительной к данным воздействиям иммунной системы человека, что в значительной мере определяет качество и продолжительность жизни.

С позиций современной радиобиологии радиационное воздействие можно рассматривать как «редокс-травму» поскольку наиболее чувствительным к облучению метаболическим звеном в живой системе являются окислительно-восстановительные реакции, являющиеся основой энергетического обмена и, прежде всего, его аэробного звена. В связи с этим изучение

INTRODUCTION

Expansion of the scope and directions of the use of ionizing radiation by humans, including the widespread use of methods of medical X-ray and radioisotope diagnostics, inevitably increase the risk of increasing the radio-technical load [1]. Ionizing radiation and other accompanying unfavorable factors of the external environment — chemical pollution, increasing the background of electromagnetic fields, etc. — directly or indirectly have a negative impact on the state of the human immune system most sensitive to these effects, which largely determines the quality and life expectancy.

From the standpoint of modern radiobiology, the radiation effect can be considered as a «redox trauma» because the most sensitive to radiation metabolic link in the living system is the oxidation-reduction reactions that are the basis of energy metabolism and, above all, its aerobic link. In connection with this, the study of the molecular

молекулярных механизмов действия радиации оста-
ется актуальной медико-биологической проблемой,
решение которой открывает перспективы разработки
более эффективной стратегии профилактики и лече-
ния радиационно-индуцированной патологии.

С нашей точки зрения, наиболее полную и интег-
ральную характеристику структурно-функциональ-
ного состояния тимоцитов под воздействием иони-
зирующего излучения можно получить путем изуче-
ния показателей митохондриального окисления и то-
пологии клеточной поверхности.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния однократного общего γ-облучения
на показатели митохондриального окисления и то-
пологию поверхности тимоцитов,

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рандомизированным отбором было сформирова-
но три группы животных: две опытных и одна
контрольная по 5 животных в каждой группе.
Опытных животных подвергли однократному об-
щему γ-облучению (экспозиционная доза 1,0 Гр)
на установке «ИГУР-1» (источник ¹³⁷Cs, мощность
экспозиционной дозы 0,92 Гр/мин). Исследования
проводили на 3, 10, 30 и 60-е сутки после облуче-
ния.

Состояние энергетического обмена определяли по
скорости потребления кислорода тканями тимуса на
эндогенных субстратах (V_{энд}) с использованием зак-
рытого платинового электрода Кларка и установки
Record 4 (ИТЭБ РАН, Пушкино, Россия). Чувстви-
тельность метода позволяет определять concentra-
цию кислорода до 1 нМ/л. Для более полной харак-
теристики состояния энергетического обмена изуча-
ли скорость потребления кислорода в присутствии
разобшителя тканевого дыхания (ТД) и окислитель-
ного фосфорилирования (ОФ) 0,1 мМ 2,4-динитро-
фенола (V_{днф}). Рассчитывали коэффициент стимули-
рующего действия (СД) как отношение скорости
потребления кислорода при использовании разоб-
щителя к скорости потребления кислорода на эндо-
гених субстратах (СД_{днф}).

Топологию клеток тимуса оценивали с помощью
методов атомно-силовой микроскопии (АСМ) и
растровой электронной микроскопии (РЭМ).

Для проведения РЭМ использовали растровый
электронный микроскоп «VEGA-L-III» (TESCAN,
Чехия), а АСМ-исследования проводили с использо-
ванием атомно-силового микроскопа «НТ-206»
(«МикроТестМашины», Беларусь). АСМ-сканиро-

mechanisms of the action of radiation remains an
actual medical and biological problem, the solu-
tion of which opens the prospect of developing a
more effective strategy for the prevention and
treatment of radiation-induced pathology.

From our point of view, the most complete and
integrally description of the structural and func-
tional state of thymocytes under the influence of
ionizing radiation can be obtained by studying the
parameters of mitochondrial oxidation and the
topology of the cell surface.

OBJECTIVE

Assessment of the effect of acute total γ-irradiation
to the parameters of mitochondrial oxidation and
the topology of the thymocyte surface.

MATERIALS AND METHODS

The study was performed in sexually mature white
outbreeding male rats. Three groups of animals
were formed by random selection: two experimental
ones and one control group for 5 animals in each
group. Experimental animals were subjected to a
single total γ-irradiation (exposure dose of 1.0 Gy)
at the IGUR-1 facility (¹³⁷Cs source, exposure dose
rate 0.92 Gy / min). The studies were carried out on
the 3rd, 10th, 30th and 60th days after irradiation.

The states of energy metabolism were determined
from the rate of oxygen consumption by thymus
tissues on endogenous substrates (V_{энд}) using
Clark’s closed platinum electrode and Record 4
setup (ITEB RAS, Pushchino, Russia). The sensi-
tivity of the method makes it possible to determine
the concentration of oxygen to 1 nM / l. For a more
complete characterization of the state of energy
metabolism, the rate of oxygen consumption in the
presence of a tissue respiration uncoupler (TD) and
oxidative phosphorylation (OP) of 0.1 mM 2,4-
dinitrophenol (V_{днп}) was studied. The coefficient of
stimulating action (SA) was calculated as the ratio
of the rate of oxygen consumption when using the
uncoupler to the rate of oxygen consumption on
endogenous substrates (SA_{днп}).

The topology of thymus cells was assessed using
atomic force microscopy (AFM) and scanning
electron microscopy (SEM).

The scanning electron microscope VEGA-L-III
(TESCAN, Czech Republic) was used for the SEM,
and AFM studies were performed using the NT-206
atomic-force microscope (MicroTestMachines,
Belarus). AFM scanning was carried out in a

вание осуществляли в контактном режиме с исполь-
зованием игл типа CSC38 («MicroMash»).

Для подготовки образцов к АСМ и РЭМ несколько
капель суспензии клеток помещали на обезжирен-
ное предметное стекло, и инкубировали при комнат-
ной температуре в течение 60 минут. После периода
инкубации клетки подвергали химической фикса-
ции 1 % глутаровым альдегидом в течение 20 минут.
После химической фиксации образцы клеток однок-
ратно промывали в фосфатном буфере и троекратно
в дистиллированной воде и высушивали на воздухе
при комнатной температуре.

По данным АСМ рассчитывали ряд параметров,
характеризующих структурные свойства клеток: вы-
соту, мкм; диаметр, мкм; объем, мкм³; площадь сво-
бодной поверхности клетки, мкм².

Сравнение средних выборочных разных выборок
проводили с помощью критерия Манна-Уитни для
независимых переменных. Различие средних выбо-
рочных признавалось статистически значимым при
p < 0,05. Для выявления статистически значимого
различия в выборочных характеристиках параметров
дыхания при разных сроках после облучения был ис-
пользован тест ANOVA Краскела-Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень энергетического метаболизма является ин-
тегральным показателем, определяющим функцио-
нальную активность ткани, общее состояние основ-
ных метаболических путей и процессов в клетке. На-
ши исследования показали, что интенсивность ТД
тканей тимуса интактных половозрелых крыс на эн-
догенных субстратах (V_{энд}) относительно высока
(табл. 1). Вероятно, это обусловлено высоким уров-
нем оксигенации за счет интенсивного кровоснаб-

contact mode using needles such as CSC38
(«MicroMash»).

To prepare the samples for AFM and SEM, a
few drops of the cell suspension were then
placed on a defatted slide glass, and incubated at
a room temperature for 60 min. After a period of
incubation, the cells were chemically fixed with
1% glutaraldehyde preparation for 20 min. After
chemical fixation, the cell samples were washed
once in phosphate buffer and three times in dis-
tilled water and dried in air at a room tempera-
ture.

According to AFMdata, a number of parameters
characterizing the structural properties of cells
were calculated: height (h), μm, diameter (D), μm,
volume (V), μm³, free cell surface area (Sca), μm².

A comparison of the average sample from different
samples was carried out using the Mann-Whitney
test for independent variables. The difference in the
mean sample was considered statistically significant
at p < 0.05. To detect a statistically significant differ-
ence in the selective characteristics of breth parame-
ters for different periods after the action of AI, the
Cruskel – Wallis ANOVA test was used.

RESULTS AND DISCUSSION

The level of energy metabolism is an integral
indicator that determines the functional activity
of the tissue, the general state of the main meta-
bolic pathways and processes in the cell. Our
studies have shown that the intensity of TD of the
thymus tissues of intact sexually mature rats on
endogenous substrates (V_{энд}) is relatively high
(Table 1). Probably due to a high level of oxy-
genation due to intensive blood supply, as well as

Таблица 1

Интенсивность тканевого дыхания на эндогенных субстратах тканей тимуса в разные сроки после
однократного общего γ-облучения в дозе 1,0 Гр

Table 1

Intensity of tissue breathing on endogenous substrates of thymus tissues at different times after a single
total γ-irradiation at a dose of 1.0 Gy

Уровень ТД (V _{энд}), нмоль O ₂ · мин ⁻¹ · 1 мг белка / TB level (V _{энд}), nmol O ₂ · min ⁻¹ · 1 mg of protein		
Контроль / control	Время после облучения, сутки / time after exposure, day	
	3-и / 3 rd	10-е / 10 th
6,6 (5,61–8,10)	3,1 (2,46–3,99) ***	4,5 (3,91–4,64)**

Примечание. Данные приведены в формате: медиана (нижний квартиль – верхний квартиль); * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим
параметром в контроле, критерий Манна-Уитни (** p < 0,0005); + – различия статистически значимы между 3-ми и 10-ми сутками после облучения, критерий Манна-
Уитни (p < 0,05).

Note. Data are given in the format: median (lower quartile - upper quartile); * – the differences are statistically significant in comparison with the corresponding parameter in the
control, the Mann-Whitney test (** p < 0.0005); + – the differences are statistically significant between the 3rd and 10th days after irradiation, the Mann-Whitney test (p < 0.05).

жения, а также активно протекающих энергозатратных процессов пролиферации, дифференцировки и созревания клеток иммунной системы [2].

Данные литературы свидетельствуют, что доза облучения 1,0 Гр, вызывающая у человека I степень костномозговой формы лучевой болезни [3], не приводит к сильно выраженным последствиям у крыс. В то же время этой дозы достаточно для проявления ряда изменений в организме лабораторных животных. Наши исследования показали, что на 3-и сутки после облучения скорость потребления кислорода тканями тимуса снижается более чем в два раза по сравнению с контролем. К 10-м суткам скорость потребления кислорода несколько возрастает по сравнению с предшествующим сроком наблюдения, оставаясь достоверно ниже контрольных значений (табл. 1).

Резкое снижение уровня $V_{\text{энд}}$ на 3-и и 10-е сутки после облучения указывает на значительное нарушение системы клеточного гомеостаза в тканях тимуса, обусловленное, прежде всего, его высокой радиочувствительностью (рис. 1).

Угнетение активности мембраносвязанных ферментов может быть следствием качественных и количественных изменений мембран не только вследствие инициации перекисного окисления липидов, активации фосфолипаз, модулирующих их агрегатные свойства и т. д., но и обусловлено формирующимся низкоэнергетическим состоянием клеток и

active energy-consuming processes of proliferation, differentiation and maturation of cells immune system [2].

The literature data indicate that the dose of 1,0 Gy irradiation, which causes a first degree of bone marrow form of radiation sickness in a human [3], does not lead to severe consequences in rats. At the same time, this dose is sufficient for the manifestation of a number of changes in laboratory animals. Our investigations showed that on the third day after irradiation, the rate of oxygen consumption of the thymus tissues decreases more than twice as compared with the control. By the 10th day, the rate of oxygen consumption slightly increases compared to the previous observation period, remaining significantly lower than the control values (Table 1).

By the 30th day after the total acute γ -irradiation of animals, the level of oxygen consumption on endogenous substrates ($V_{\text{энд}}$) in thymus tissue is restored to normal values, and by the 60th day significantly exceeds the control level (Figure 1).

Thus, the inhibition of the activity of membrane-bound enzymes can be a consequence of qualitative and quantitative changes in membranes, not only because of the initiation of lipid peroxidation, activation of phospholipases, modulating their aggregate properties, etc., but also due to the emerging low-energy state of cells and

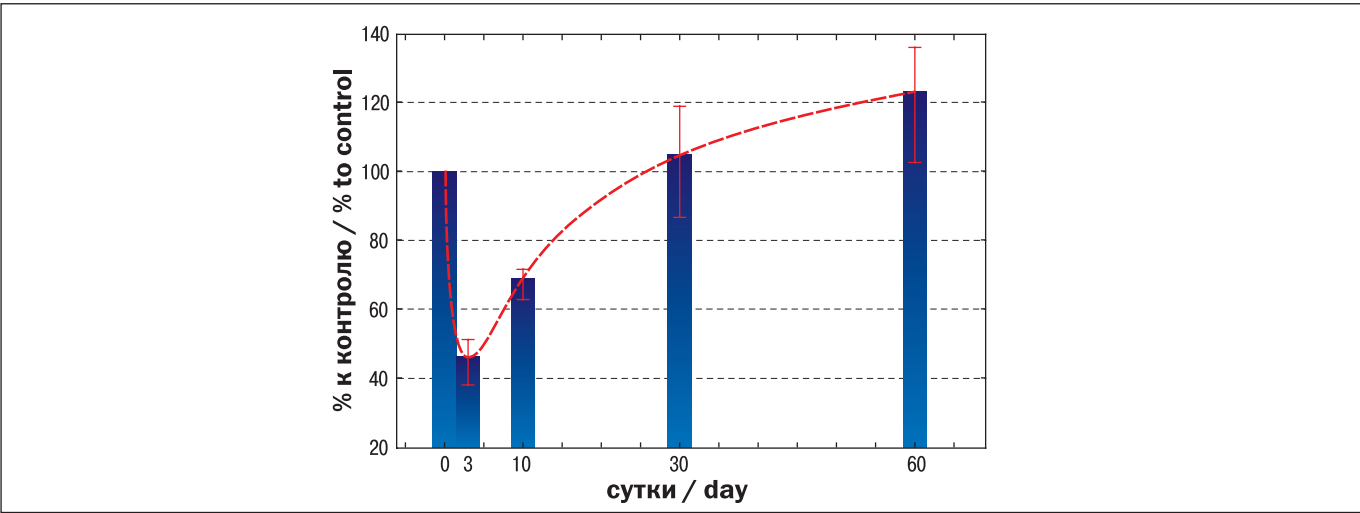


Рисунок 1. Динамика изменений интенсивности тканевого дыхания на эндогенных субстратах тканей тимуса в разные сроки после однократного общего γ -облучения в дозе 1,0 Гр.

Тест ANOVA Краскела-Уоллиса свидетельствует о наличии статистически значимой зависимости между сроками после облучения и скоростью эндогенного дыхания.

Figure 1. Dynamics of changes in the intensity of tissue breathing on endogenous substrates of thymus tissues at different times after a single total γ -irradiation at a dose of 1.0 Gy.

An ANOVA Kraskel-Wallis test indicates a statistically significant relationship between the time after irradiation and the rate of endogenous respiration.

дефицитом в них макроэргов. К 30-м суткам после однократного общего γ -облучения животных уровень потребления кислорода на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$) в ткани тимуса восстанавливается до нормальных значений, а к 60-м суткам достоверно превышает уровень контроля (рис. 1).

Такая динамика восстановления $V_{\text{энд}}$ объясняется не только увеличением количества и активности ферментов, участвующих в постлучевой репарации тканей тимуса, но и стимуляцией в нём перекисных процессов. Снижение степени сопряжения ТД и ОФ и нарастание процессов разобщения в этой системе является эффективным способом противостояния повреждающему действию пероксидных процессов, о чем косвенно свидетельствует динамика изменений $СД_{\text{днф}}$ (табл. 2).

Таким образом, нормализация уровня $V_{\text{энд}}$ на 30–60-е сутки сопровождается неполным восстановлением системы ТД тканей тимуса облученных животных, что, вероятно, свидетельствует о наличии низкоэнергетического состояния ткани.

Данные АСМ и РЭМ клеток тимуса дают возможность оценить особенности топологии клеточной поверхности и наличие характерных структурных образований в периферической области – филоподий (рис. 2).

Установлено, что на 3-и сутки после однократного общего γ -облучения животных в дозе 1,0 Гр, у тимоцитов, в зоне адгезии, полностью отсутствуют филоподии (рис. 2 Б).

В эти же сроки наблюдается существенное уменьшение параметров тимоцитов: высоты клеток – более, чем в три раза, объема – более, чем в 4 раза, площади свободной поверхности – в 2 раза (табл. 3).

На 10-е сутки после облучения большинство изучаемых морфологических параметров тимоцитов

the lack of macroergs in them. By the 30th day after the single total γ -irradiation of animals the level of oxygen consumption on endogenous substrates ($V_{\text{энд}}$) in thymus tissues is restored to normal values, and to 60th day significantly exceeds the level of control (Fig. 1).

This dynamics of $V_{\text{энд}}$'s recovery is explained not only by the increase in the number and activity of enzymes involved in post-radial repair of thymus tissues, but also by the stimulation of peroxide processes in it. Reduction in the degree of conjugation of TD and OF and the growth of dissociation processes in this system is an effective way of counteracting the peroxide processes damaging the action, which is indirectly evidenced by the dynamics of changes in $СВ_{\text{днф}}$ (Table 2).

The normalization of the $V_{\text{энд}}$ level on 30–60th days is accompanied by an incomplete restoration of the TB system of the thymus tissues of irradiated animals, which probably indicates the presence of a low-energy tissue state.

The ACM and SEM of thymus cells make it possible to evaluate the features of the topology of the cell surface and the presence of characteristic structural formations in the peripheral region – filopodia (fig. 2).

It was established that on the 3rd day after a single total gamma irradiation of animals at a dose of 1.0 Gy, in the thymocytes, in the adhesion zone, there are no filopodia completely (Fig. 2B).

At the same time, a significant decrease in thymocyte parameters were observed: cell height more than three times, volume more than 4 times, free surface area – in 2 times (Table 3).

On the 10th day after irradiation, most of the studied morphological parameters of thymocytes

Таблица 2

Интенсивность тканевого дыхания на эндогенных субстратах тканей тимуса в разные сроки после однократного общего γ -облучения в дозе 1,0 Гр при использовании разобщителя – 2,4-динитрофенола ($СД_{\text{днф}}$)

Table 2

Intensity of tissue respiration on endogenous substrates of thymus tissues at different times after a single total γ -irradiation at a dose of 1.0 Gy using the uncoupler – 2,4-dinitrophenol (SA_{dnp})

Контроль / control	$СД_{\text{днф}} / SA_{\text{dnp}}$			
	Время после облучения, сутки / time after exposure, day			
	3	10	30	60
(1,2–1,5) 1,4	(1,5–1,9) 1,6*	(1,1–1,2) 1,2*	(0,8–1,1) 0,9*	(0,8–1,1) 1,0*

Примечание. Данные приведены в формате: медиана (нижний квартиль – верхний квартиль); * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим параметром в контроле, критерий Манна-Уитни (* $p < 0,05$).

Note. Data are given in the format: median (lower quartile - upper quartile); * – the differences are statistically significant in comparison with the corresponding parameter in the control, the Mann-Whitney test (* $p < 0.05$).

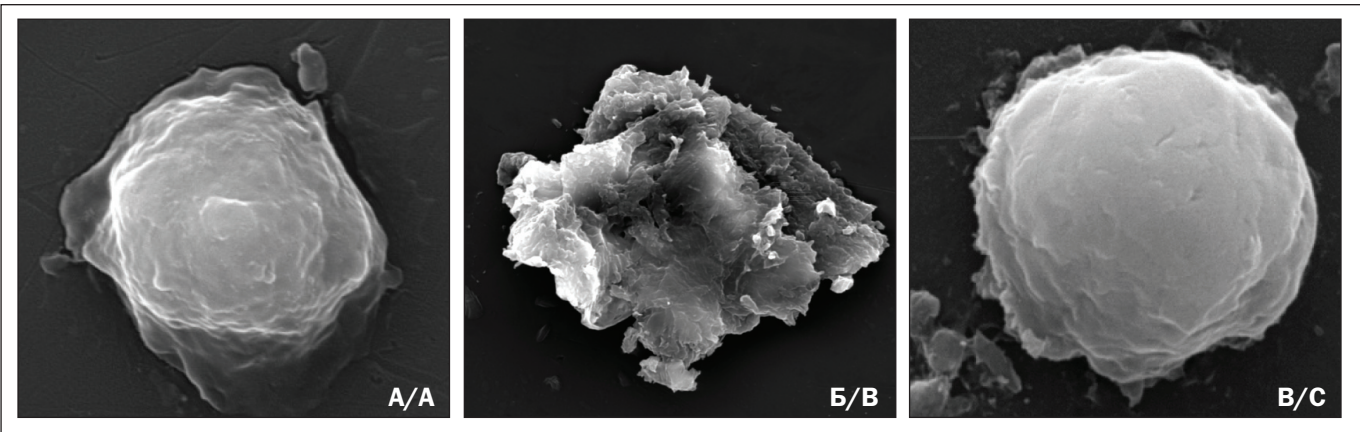


Рисунок 2. Тимоцити крысы: контроль (А), 3-и (Б) и 10-е (В) сутки после однократного тотального γ -облучения в дозе 1,0 Гр. 9 x 9 мкм, РЭМ.

Figure 2. Rat' thymocytes: control (A), 3rd (B) and 10th (C) day after single total γ -irradiation at a dose of 1.0 Gy. 9 x 9 μ m, SEM.

восстанавливается до контрольных значений. Только объем тимоцитов незначительно возрастающий, по сравнению с 3-ми сутками после облучения, остается достоверно ниже контрольных значений. Такое неполное соответствие морфологических параметров тимоцитов контрольных и облученных животных, по-видимому, связано со стадиями восстановления лимфопоэза. По данным литературы известно, что к 10-м суткам после облучения активируются процессы постлучевого восстановительного лимфопоэза за счет элиминации наиболее радиочувствительной популяции и появления более радиорезистентных тимоцитов. Это объясняет установленный в работе факт соответствия ряда морфологических параметров тимоцитов животных на 10-е сутки после облучения клеткам необлученных (контрольных) животных (табл. 3).

Таблица 3
Морфологические параметры тимоцитов крыс в в разные сроки после однократного общего γ -облучения в дозе 1,0 Гр

Table 3
Morphological parameters of rat thymocytes at different times after a single total γ -irradiation at a dose of 1.0 Gy

Параметры / parameters	Контроль / control	Время после облучения, сутки / time after exposure, day	
		3	10
Высота, мкм / Height, μ m	2,53 (2,32-2,66)	0,78** (0,62-1,24)	2,33** (1,77-2,45)
Диаметр, мкм / Diameter, μ m	6.87 (6.31-7.63)	6.36 (4.92-7.49)	6.26 (5.28-8.08)
Объем, мкм ³ / Volume, μ m ³	59,77 (49.85-73.09)	13.03** (8.39-23.90)	41.32** (39.16-57.56)
Площадь свободной поверхности, мкм ² Free surface area, μ m ²	58.10 (53, 91-72,80)	35.79** (23, 19-, 18)	46.75 (35,84-3,85)

Примечание. Данные приведены в формате: медиана (нижний квартиль – верхний квартиль); ** – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим параметром в контроле, критерий Манна-Уитни (* $p < 0,005$); ++ – различия статистически значимы в разные сроки после облучения, критерий Манна-Уитни ($p < 0,005$).
Note. Data are given in the format: median (lower quartile – upper quartile); ** – the differences are statistically significant in comparison with the corresponding parameter in the control, the Mann-Whitney test (* $p < 0.005$); ++ – the differences are statistically significant at different times after irradiation, the Mann-Whitney test ($p < 0.005$).

ВЫВОДЫ

Полученные данные отражают и уточняют механизмы постлучевой репарации лимфопоэза, показывая наличие сопряженных изменений параметров аэробного энергетического обмена тимоцитов, морфологии и топологии их поверхности.

Синхронность изменений изучаемых параметров являются отражением состояния цитоскелета, функциональная активность которого во многом зависит от уровня и эффективности митохондриального окисления.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wheatley S., Sovacool B., Sornette D. Of disasters and dragon kings: a statistical analysis of nuclear power incidents & accidents physics and society. Risk Anal. 2017. Vol. 37, no. 1. P. 99-115. doi: 10.1111/risa.12587.
2. Гевондян К. А., Амбарцумян Д. Х., Минасян С. Г., Камалян Р. Г. Дыхание иммунных клеток и митохондрий мозга на аминокислотных субстратах. Доклады Академии наук Армении. 2005. Т. 105. № 3. С. 277-282.
3. Гребенюк А. Н., Стрелова О. Ю., Легеза В. И., Степанова Е. Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины. СПб. : Фолиант, 2012. 226 с.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2017

CONCLUSION

The obtained data reflect and refine mechanisms of post-radiation repair of lymphopoiesis, showing the presence of conjugate changes in the parameters of aerobic energy metabolism of thymocytes, morphology and topology of their surface.

According to the authors, the synchronism of the changes in the parameters under study is a reflection of the state of the cytoskeleton, the functional activity of which largely depends on the level and efficiency of mitochondrial oxidation.

REFERENCES

1. Spencer Wheatley, Benjamin Sovacool, Didier Sornette Of Disasters and Dragon Kings: A Statistical Analysis of Nuclear Power Incidents & Accidents Physics and Society. Risk Anal. 2017 Jan;37(1):99-115. doi: 10.1111/risa.12587.
2. Gevondyan KA et al. [Breathing of immune cells and brain mitochondria on amino acid substrates].Reports NAS RA. 2005;105(3):277-282. Russian.
3. Grebenyuk AN, Strelova OYu, Legeza VI, Stepanova YeN. [Fundamentals of Radiobiology and Radiation Medicine]. St. Petersburg: Folio, 2012. 226 p. Russian.

Received: 22.05.2017

УДК: 612.419+576.535+612.014.482

І. З. Руссу¹✉, Н. К. Родіонова², Д. І. Білько¹, Н. М. Білько¹¹Національний університет «Києво-Могилянська академія», вул. Г. Сковороди, 2, Київ, 04655 Україна²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна

МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ТА КЛІТИНИ-ПОПЕРЕДНИКИ КІСТКОВОГО МОЗКУ ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ

При дії іонізуючого випромінювання на кровотворну систему ступінь її ураження визначається не лише радіочутливістю гемопоетичних стовбурових клітин, а й радіаційно-індукованими змінами у функціонуванні мікрооточення, зокрема, мезенхімальних стовбурових клітин як його складових.

Мета роботи: визначити особливості функціонування мезенхімальних стовбурових клітин та клітин-попередників кісткового мозку щурів в умовах довготривалої дії іонізуючої радіації внаслідок інкорпорації ⁹⁰Sr.

Матеріали і методи. Було використано модель внутрішнього опромінення радіонуклідом ⁹⁰Sr щурів Вістар та здійснено культивування *in vitro* мезенхімальних клітин їхнього кісткового мозку. Визначали показники ефективності колонієутворення у культурі *in vitro* та здатність цих клітин формувати фідерний шар і підтримувати кровотворні клітини кісткового мозку щурів у культурі дифузійних камер *in vitro*.

Результати та висновки. З'ясовано, що хронічна дія інкорпорованого радіонукліду ⁹⁰Sr зумовлювала суттєве зменшення у порівнянні з контролем проліферативної активності мезенхімальних стовбурових клітин, а також пригнічення здатності сформованих ними фідерних шарів до довготривалої підтримки процесів гемопоезу *in vitro*.

Отже, мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку та їхні найближчі нащадки – клітини-попередники при дії іонізуючої радіації характеризувались доволі високою радіочутливістю, що проявлялось у суттєвому зниженні внаслідок опромінення їхньої функціональної активності у культурі *in vitro* порівняно з контролем.

Ключові слова: мезенхімальні клітини, кістковий мозок, стовбурові та клітини-попередники, іонізуюча радіація, стронцій-90, культура клітин *in vitro*.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 224–230.

✉ Руссу Ірина Зіновіївна, e-mail: borbulyak@yahoo.com

I. Z. Russu¹✉, N. K. Rodionova², D. I. Bilko¹, N. M. Bilko¹¹National University «Kyiv-Mohyla Academy», Skovorody Str., 2, Kyiv, 04655 Ukraine²Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine, Vasylykivska Str., 45, Kyiv, 03022 Ukraine

Mesenchymal stem and progenitor cells of rats' bone marrow under chronic action of ionizing radiation

Under the influence of ionizing radiation on hematopoietic system, the level of its injury is determined not only by the radiosensitivity of hematopoietic stem cells, but also by radiation-induced changes in microenvironment functioning, in particular, mesenchymal stem cells as its components.

Objective: to define functioning characteristics of mesenchymal stem and progenitor cells of rats' bone marrow under prolonged action of ionizing radiation as a result of ⁹⁰Sr incorporation.

Materials and methods. We applied the model of Wistar rats' internal irradiation with ⁹⁰Sr radionuclide and performed the *in vitro* cultivation of their bone marrow mesenchymal cells. Colony-forming efficiency in the *in vitro* cell culture was determined, as well as the possibility of these cells to form feeder layers and to support rat bone marrow hematopoietic cells in the culture of diffusion chambers *in vitro*.

Results and conclusions. We established that chronic action of incorporated ⁹⁰Sr radionuclide induced considerable decrease in proliferative activity of mesenchymal stem cells comparing to control, as well as the inhibition of the capability to prolonged support of hematopoietic processes *in vitro* by their feeder layers.

Thus, bone marrow mesenchymal stem cells and their closest progeny – progenitor cells were characterized by rather high radiosensitivity under the influence of ionizing radiation, which was revealed in considerable decline of their functional activity in cell culture *in vitro* comparing to control indices as a result of irradiation.

Key words: mesenchymal cells, bone marrow, stem and progenitor cells, ionizing radiation, Strontium-90, cell culture *in vitro*.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:224–230.

ВСТУП

Одними з найважливіших елементів кровотворного мікрооточення є мезенхімальні стовбурові клітини та їх похідні – остеобласти, остецити, адипоцити, а також адвентиційні, ретикулярні клітини і ендотеліоцити. Відомо, що при дії іонізуючого випромінювання на кровотворну систему ступінь її ураження визначається не лише ступенем радіочутливості гемопоетичних стовбурових клітин, а й радіаційно-індукованими змінами у функціонуванні мікрооточення [1].

Мезенхімальні стовбурові клітини зазвичай вважаються доволі радіорезистентними, принаймні порівняно з гемопоетичними стовбуровими клітинами [2, 3]. Ряд факторів, у тому числі гіпоксія, здатні підвищувати резистентність мезенхімальних клітин при дії іонізуючої радіації [4]. Проте відомо, що серед них є субпопуляції з високою радіочутливістю, що зрештою зумовлює ушкодження гемопоетичного мікрооточення при дії іонізуючого випромінювання на кістковий мозок [5]. Зокрема, було виявлено, що при значному радіаційному ураженні всього організму ушкоджується також і гемопоетичне мікро-

INTRODUCTION

One of the most important elements of hematopoietic microenvironment are mesenchymal stem cells and their derivatives, those are osteoblasts, osteocytes, adipocytes, as well as adventitial cells, reticular cells, and endotheliocytes. It is known that under the influence of ionizing radiation on hematopoietic system, the level of its injury is determined not only by the level of hematopoietic stem cells radiosensitivity, but also by radiation-induced changes in microenvironment functioning [1].

Mesenchymal stem cells are usually considered to be rather radioresistant, at least comparing to hematopoietic stem cells [2, 3]. Several factors including hypoxia are able to enhance the resistance of mesenchymal cells under ionizing radiation action [4]. However, it is known that there are subpopulations with high radiosensitivity, which consequently cause the damage of hematopoietic microenvironment in case of ionizing radiation action on the bone marrow [5]. For instance, it was defined that after major radiation affection of the whole organism the hematopoietic microenviron-

оточення, внаслідок чого може бути неефективною трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин [6]. Тому доцільним було дослідити вплив іонізуючої радіації внаслідок інкорпорації ^{90}Sr на функціонування мезенхімальних стовбурових клітин та клітин-попередників у культурі *in vitro*.

Раніше нами була проведена оцінка функціонування гемопоетичних стовбурових клітин лабораторних тварин за умов дії ^{90}Sr , а також стан кровотворного мікрооточення опромінених щурів і особливості процесу гемопоезу внаслідок змін у регуляторних впливах ушкодженої строми [7, 8]. Дана робота присвячена вивченню функціональної активності мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку щурів в умовах дії іонізуючої радіації.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою роботи було визначити функціональну активність мезенхімальних стовбурових клітин та їхніх найближчих нащадків — клітин-попередників кісткового мозку щурів як складових кровотворного мікрооточення в умовах довготривалої дії іонізуючої радіації внаслідок інкорпорації в організмі тварин ^{90}Sr .

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження були проведені з використанням щурів-самців Вістар. Експериментальним тваринам щоденно вводили розчин хлориду ^{90}Sr з метою досягнення поглинутої у скелеті дози у розмірі 1 Гр до кінця періоду введення радіонукліду. Всі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до вимог біоетики.

Для цих досліджень було використано десять щурів Вістар, опромінених ^{90}Sr , і таку ж кількість контрольних тварин. Кістковий мозок стегнових кісток кожної тварини слугував джерелом для постановки п'яти культур клітин *in vitro* у пластикових культуральних матрацах для визначення показника КУОф, а також для отримання фідерного шару у шестишунковому культуральному планшеті. Обчислювали середнє значення показників колонієутворення з усіх культур та стандартне відхилення. Достовірність відмінностей між середніми значеннями експериментальної та контрольної груп визначали за допомогою *t*-критерію Стюдента (рівень значущості $p < 0,05$).

Для оцінки функціональної активності мезенхімальних клітин-попередників кісткового мозку опромінених щурів проводили визначення ефективності їх колонієутворення шляхом двотижневого культивування у культуральній системі *in vitro*. Крім того, було використано модель із гелевими ди-

ment was also injured, which resulted in the inefficiency of hematopoietic stem cells transplantation [6]. Hence, it was appropriate to investigate the influence of ionizing radiation due to ^{90}Sr incorporation on mesenchymal stem and progenitor cells functioning in cell culture *in vitro*.

Previously we have performed the assessment of hematopoietic stem cells functioning under ^{90}Sr action on the laboratory animals, as well as the state of hematopoietic microenvironment of irradiated rats and characteristics of hematopoietic process as a result of alterations in regulatory influence of damaged stroma [7, 8]. Current work is dedicated to the investigation of mesenchymal stem cells functional activity obtained from the bone marrow of the rats under ionizing radiation action.

OBJECTIVE

The aim of investigation was to determine the functional activity of mesenchymal stem cells and their closest progeny — progenitor cells of rats' bone marrow as the components of hematopoietic microenvironment under prolonged action of ionizing radiation as a result of ^{90}Sr incorporation in animals' organism.

MATERIALS AND METHODS

Investigations were performed using Wistar male rats. Experimental animals obtained ^{90}Sr chloride solution daily to reach internal absorbed dose of 1 Gy in the skeleton till the end of administration period. All the manipulations with animals were led according to bioethics principles.

For these investigations we used ten Wistar rats irradiated with ^{90}Sr and the same number of control animals. Bone marrow of the femoral bones of each animal was the source for five cell cultures *in vitro* in plastic cultural flasks for CFU-f determination, as well as for feeder layer obtaining in 6-well cultural plate. We assessed the mean value of colony-forming indices from all the cultures and their standard deviation. Certainty of differences between the mean values of experimental and control groups was determined using Student's *t*-test (significance level $p < 0.05$).

To investigate functional activity of bone marrow mesenchymal progenitor cells of the irradiated rats we determined their colony-forming efficiency by means of two-week cultivation in the cell culture *in vitro*. Apart from that, the model with gel diffusion chambers was applied

фузійними камерами та підтримуючими фідерними шарами для дослідження здатності мезенхімальних клітин забезпечувати функціонування *in vitro* кровотворних клітин-попередників кісткового мозку за рахунок синтезованих ними ростових факторів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Внаслідок проведених досліджень було здійснено оцінку функціональної активності мезенхімальних стовбурових клітин і клітин-попередників, як складових кровотворного мікрооточення та визначено вплив на них опромінення інкорпорованим ^{90}Sr .

Для цього застосовували культивування кісткомозкових мезенхімальних клітин-попередників опромінених тварин у системі *in vitro* з подальшою оцінкою кількості утворених колоній. Відомо, що мезенхімальні клітини кісткового мозку, на відміну від кровотворних, при культивуванні *in vitro* здатні адгезувати до поверхні культурального пластика, проліферують і згодом утворюють скупчення веретеноподібних клітин-фібробластів, кожне з яких є нащадком однієї стовбурової клітини.

За колонію приймали клітинні агрегати з 50 і більше фібробластоподібних клітин (рис. 1). Ефективність колонієутворення мезенхімальних стовбурових клітин визначають за кількістю отриманих до 14-ї доби культивування колонієутворюючих одиниць-фібробластів (КУОф) на 1 млн культивованих кісткомозкових клітин.

При дослідженні динаміки утворення клітинних агрегатів у культурі було виявлено затримку колонієут-

using supporting feeder layers to determine the capability of mesenchymal cells to provide *in vitro* functioning of bone marrow hematopoietic progenitor cells due to synthesized growth factors.

RESULTS AND DISCUSSION

Performed investigations have allowed assessing the functional activity of mesenchymal stem and progenitor cells as hematopoietic microenvironment components, and determining the influence of incorporated ^{90}Sr irradiation.

We applied cultivation of bone marrow mesenchymal progenitor cells of irradiated animals in cultural system *in vitro* with further assessment of obtained colonies number. It is known, that mesenchymal cells of bone marrow, unlike hematopoietic cells, are capable to adhere to the surface of cultural plastic during *in vitro* cultivation, to proliferate and later to form the clusters of spin-like fibroblast cells, each one being the progeny of one stem cell.

As colonies we accepted cell aggregates consisting of 50 and more fibroblast-like cells (Fig. 1). Colony-forming efficiency of mesenchymal stem cells was determined by the number of fibroblast colony-forming units (CFU-f) obtained till the 14th day of cultivation per 1 million cultivated bone marrow cells.

While investigating the dynamics of cell aggregates appearance in culture we revealed the delay in colony

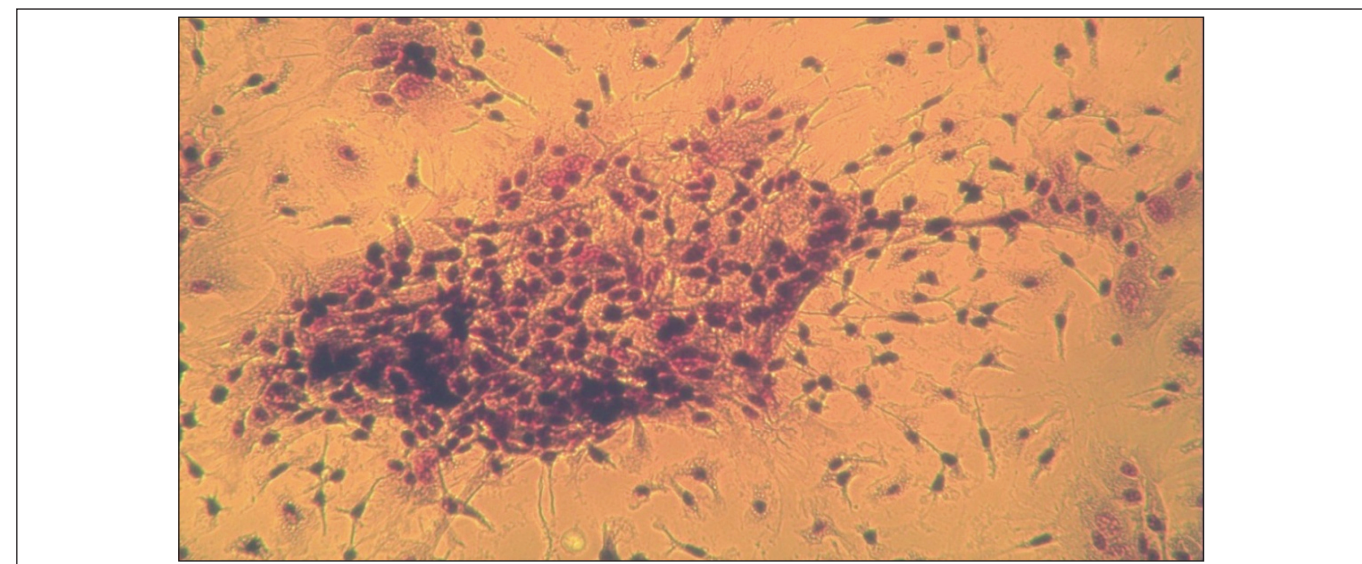


Рисунок 1. Колонія мезенхімальних клітин-попередників кісткового мозку щурів (КУОф) у культурі клітин *in vitro* на 14-ту добу культивування. Забарвлення за Романовським-Гімза. 36. x 200.

Figure 1. Colony of mesenchymal progenitor cells of the rats' bone marrow (CFU-f) in cell culture *in vitro* on the 14th day of cultivation. Romanovsky-Giemsa staining, x 200.

ворення мезенхімальних клітин-попередників кісткового мозку внаслідок дії іонізуючої радіації. Так, поява перших клітинних скупчень у культурі клітин опромінених тварин спостерігалася лише на 4-ту добу культивування, тоді як у контрольних культурах це відбувалося вдвічі швидше; на 2-гу добу культивування уже виявляли невеликі групи веретеноподібних клітин, прикріплених до культурального пластика.

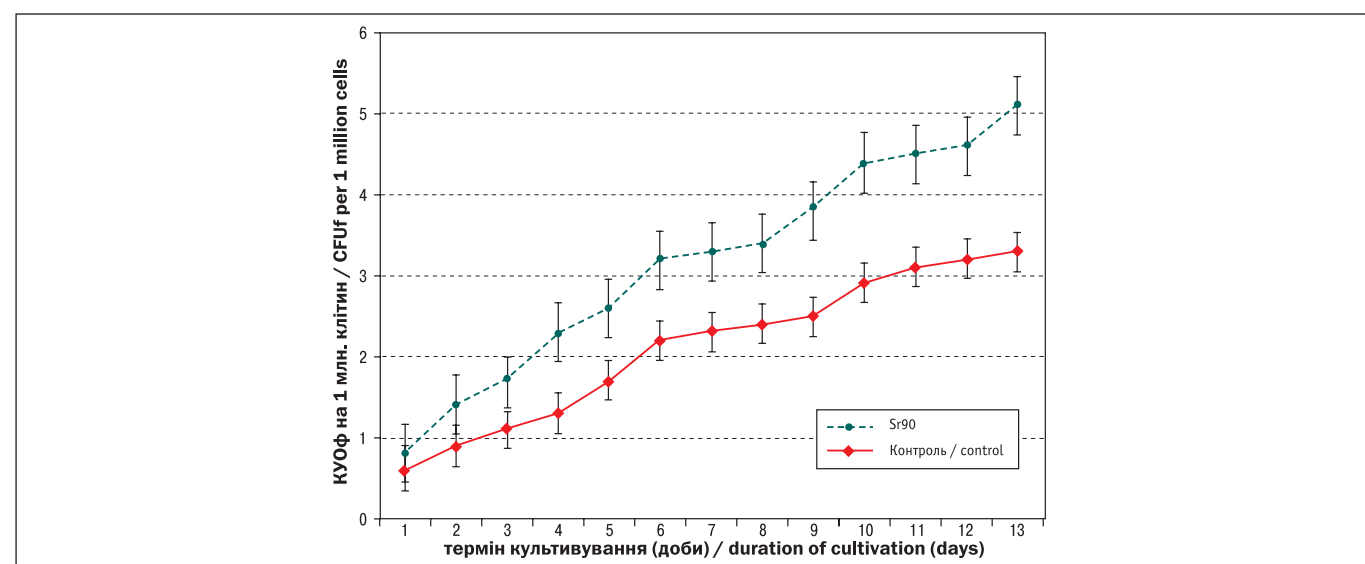
Результати, отримані при підрахунку кількості КУОф у процесі культивування мезенхімальних клітин-попередників кісткового мозку опромінених щурів та тварин групи контролю, представлені на рис. 2. Суттєві відмінності у кількостях КУОф між двома дослідними групами з'являлись вже на другому тижні культивування *in vitro*. Так, показник колонієутворення мезенхімальних клітин-попередників контрольної групи на 8-му добу становив $(3,30 \pm 0,48)$, а при опроміненні – $(2,30 \pm 0,48)$ КУОф. На 11-ту добу культивування ці значення для експериментальної та контрольної груп дорівнювали $(2,90 \pm 0,32)$ та $(4,40 \pm 0,52)$, відповідно.

Загальний показник ефективності колонієутворення мезенхімальних стовбурових клітин, який у підсумку визначався на 14-ту добу культивування *in vitro*, свідчив про виражений вплив іонізуючого випромінювання на ці клітинні елементи мікрооточення і вказував на їх радіочутливість. Так, у групі тварин, підданих хронічному впливу інкорпорованого ^{90}Sr , кількість КУОф на 14-ту добу становила $(3,30 \pm 0,48)$ на 1 млн експлантованих клітин, тоді як у групі контролю цей показник був у півтора раза вищий і

forming by mesenchymal progenitor cells of the bone marrow as a result of ionizing radiation action. Thus, emerging of the first cell conglomerates in the cell culture of irradiated animals was observed only on the 4th day of cultivation, whereas in control cultures it happened twice as fast; on the 2nd day of cultivation we have already visualized small groups of spin-like cells, attached to cultural flask.

The results obtained upon assessing the CFU-f number in the process of mesenchymal progenitors cultivation from the bone marrow of irradiated and control animals are shown on Fig. 2. Distinct differences in CFU-f numbers between the investigated groups appeared on the 2nd week of cultivation *in vitro*. Thus, colony-forming indices of mesenchymal progenitor cells from control group on the 8th day were (3.30 ± 0.48) , and under irradiation – (2.30 ± 0.48) CFU-f. On the 11th day of cultivation these values for experimental and control groups equaled to (2.90 ± 0.32) and (4.40 ± 0.52) , respectively.

General indices of colony-forming efficiency for mesenchymal stem cells, which finally were determined on the 14th day of cultivation *in vitro*, have shown considerable influence of ionizing radiation on these cell components of microenvironment and pointed out their radiosensitivity. Thus, in the group of animals chronically influenced by incorporated ^{90}Sr the CFU-f number on the 14th day was (3.30 ± 0.48) per 1 million cells explanted, while in control group this index was 1.5 times



Рисунки 2. Динаміка колонієутворення у культурі *in vitro* мезенхімальних клітин-попередників кісткового мозку опромінених ^{90}Sr щурів.

Figure 2. Dynamics of colony forming by mesenchymal progenitor cells of the bone marrow of rats irradiated by ^{90}Sr in cell culture *in vitro*.

становив $(5,10 \pm 0,74)$ КУОф на 1 млн культивованих клітин. Статистична обробка отриманих результатів свідчила про наявність задовільної достовірності у різниці між досліджуваними групами після двох тижнів культивування.

Подальшим етапом досліджень була оцінка функціонального стану мезенхімальних клітин-попередників кісткового мозку опромінених тварин, а саме, їх здатності сформувати фідерний шар у культурі *in vitro* та за рахунок синтезованих ним ростових факторів регулювати процес кровотворення у культурі *in vitro*. Для цього на отриманий фідер поміщали гелеві дифузійні камери з гемопоетичними клітинами-попередниками і додавали відповідне культуральне середовище. Культивували клітини протягом 14 діб та оцінювали показники ефективності їх колонієутворення. Контролем слугували показники колонієутворення гемопоетичних клітин-попередників тварин групи контролю, при цьому фідерний шар був сформований мезенхімальними клітинами кісткового мозку тварин цієї ж групи.

Зазначена модель культивування клітин дозволила виявити зміни у функціональній активності мезенхімальних клітин-попередників у результаті дії іонізуючої радіації. Зокрема, було з'ясовано, що фідерні шари, сформовані клітинами опромінених тварин, характеризуються зниженою здатністю до підтримки належного функціонування кровотворних клітин у порівнянні з контролем.

Отримані фідерні шари з мезенхімальних клітин повинні продукувати гемопоетичні ростові фактори, проте їх можливості забезпечувати процес гемопоезу у культурі були пригніченими внаслідок дії іонізуючого випромінювання. Так, при оцінюванні показників ефективності колонієутворення гемопоетичних клітин-попередників у гелевих дифузійних камерах на фідерних шарах було виявлено їх зниження у 1,5 раза в порівнянні з контролем – $(9,60 \pm 0,97)$ та $(15,02 \pm 0,84)$ КУО на 10^5 експлантованих клітин, відповідно. Різниця між порівнюваними групами статистично вірогідна ($p < 0,05$).

Отже, можна говорити про суттєве порушення процесів функціонування мезенхімальних стовбурових клітин та клітин-попередників при дії на кістковий мозок лабораторних тварин іонізуючої радіації у вищезазначеній дозі внаслідок інкорпорації радіонукліду ^{90}Sr .

ВИСНОВКИ

Оскільки порушення у системі кровотворення внаслідок опромінення можуть суттєво залежати від стану мезенхімальних стовбурових клітин та їхніх нащадків – клітин-попередників як ключових елементів гемопое-

higher and equaled to (5.10 ± 0.74) CFU-f per 1 million cultivated cells. Statistical analysis of obtained results indicated the presence of acceptable certainty in the differences between investigated groups after two weeks of cultivation.

Further step of research was to assess the functional state of mesenchymal progenitor cells of the bone marrow of irradiated animals, namely their capability to form the feeder layer in culture and to regulate the hematopoietic process *in vitro* due to the synthesis of growth factors. For that we placed gel diffusion chambers with hematopoietic progenitor cells on the obtained feeder layers and added sufficient cultural media. Cells were cultivated during 14th days and then their colony-forming efficiency was evaluated. As control we used CFU number of hematopoietic progenitor cells of control animals, when feeder layer was formed by bone marrow mesenchymal cells of the same group of animals.

Indicated model of cell cultivation has allowed determining the alterations in functional activity of mesenchymal progenitor cells as a result of ionizing radiation action. In particular, we found out that feeder layers formed by the cells of irradiated animals are characterized by decreased ability to provide proper functioning of hematopoietic cells comparing to control.

Obtained feeder layers of mesenchymal cells are to produce the hematopoietic growth factors, but their possibility to support hematopoiesis in culture was inhibited due to impact of ionizing radiation. Thus, while assessing colony-forming efficiency indices of hematopoietic progenitor cells in gel diffusion chambers on feeder layers we revealed a 1.5 time decrease comparing to control – (9.60 ± 0.97) and (15.02 ± 0.84) CFU per 10^5 explanted cells, respectively. The difference between compared groups is statistically certain ($p < 0.05$).

Consequently, we can assume that there are considerable distortions of mesenchymal stem and progenitor cells functioning under ionizing radiation action on the bone marrow of animals in the indicated dose as a result of radionuclide ^{90}Sr incorporation.

CONCLUSIONS

Whereas the distortion in hematopoietic system as a consequence of irradiation can significantly depend on the state of mesenchymal stem cells and their progenitor cells as key elements of

тичного мікрооточення, було проведено дослідження функціональної активності мезенхімальних клітин-попередників, одним із проявів якої є їх здатність до підтримки кровотворення у культурі *in vitro* за рахунок синтезованих ними ростових факторів.

У результаті проведених досліджень виявилось, що мезенхімальні клітини-попередники кісткового мозку внаслідок хронічної дії іонізуючої радіації втрачають можливість належним чином підтримувати гемопоез *in vitro*, що відображається на колонієутворюючій активності гемопоетичних клітин-попередників, які були занурені в дифузійних камерах у живильне середовище з опроміненим фідерним шаром.

Це свідчить про вищу, ніж зазвичай вважалося, радіочутливість мезенхімальних стовбурових клітин та клітин-попередників кісткового мозку, що може мати значення при розробці стратегій радіотерапії онкогематологічних захворювань та дослідженні ролі мікрооточення для успішної трансплантації гемопоетичних клітин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Alessio N., Del Gaudio S., Capasso S., Di Bernardo G., Cappabianca S., Cipollaro M., Peluso G., Galderisi U. Low dose radiation induced senescence of human mesenchymal stromal cells and impaired the autophagy process. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, no. 10. P. 8155-8166.
2. Chen M. F., Lin C. T., Chen W. C., Yang C. T., Chen C. C., Liao S. K., Liu J. M., Lu CH, Lee K. D. The sensitivity of human mesenchymal stem cells to ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 Vol. 66, no. 1. P. 244-253.
3. Singh S., Kloss F. R., Brunauer R., Schimke M., Jamnig A., Greiderer-Kleinlercher B., et al. Mesenchymal stem cells show radioresistance in vivo. *J. Cell Mol. Med.* 2012. Vol. 16, no. 4. P. 877-887.
4. Sugrue T., Lowndes N. F., Ceredig R. Hypoxia enhances the radioresistance of mouse mesenchymal stromal cells. *Stem Cells*. 2014. Vol. 32, no. 8. P. 2188-2200.
5. Nicolay N. H., Sommer E., Perez R. L., Wirkner U., Bostel T., Ho A. D., et al. Mesenchymal stem cells are sensitive to treatment with kinase inhibitors and ionizing radiation. *Strahlenther. Onkol.* 2014. Vol. 190, no. 11. P. 1037-1045.
6. Smith J. N., Calvi L. M. Regulatory interactions in the bone marrow microenvironment. *IBMS Bone Key*. 2011. Vol. 8, no. 2. P. 96-111.
7. Борбуляк І. З., Родіонова Н. К., Білько Н. М. Комплексна оцінка стану гемопоетичної системи лабораторних тварин в умовах внутрішнього опромінення стронцієм-90. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2012. Вип. 17. С. 359-363.
8. Руссу І. З., Родіонова Н. К., Білько Д. І., Білько Н. М. Закономірності змін кількісних і якісних показників гемопоетичних стовбурових клітин у культурі клітин в умовах дії радіонукліду стронцію-90. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2015. Вип. 20. С. 533-542.

hematopoietic microenvironment, we performed the investigation of their functional activity; one its expression is their capability to support hematopoiesis *in vitro* through synthesized growth factors.

As a result of our research it was determined that bone marrow mesenchymal progenitor cells due to chronic action of ionizing radiation have lost their ability to proper support of hematopoiesis *in vitro*, which is respectively revealed in colony-forming activity of hematopoietic progenitor cells inserted in diffusion chambers in cultural medium with irradiated feeder layer.

This indicates higher radiosensitivity of mesenchymal stem and progenitor cells of bone marrow than it was previously described, which can be important for the development of radiotherapy strategies for hematological malignancies, as well as for the investigation of microenvironment role in the process of successful transplantation of hematopoietic cells.

REFERENCES

1. Alessio N., Del Gaudio S., Capasso S., Di Bernardo G., Cappabianca S., Cipollaro M., Peluso G., Galderisi U. Low dose radiation induced senescence of human mesenchymal stromal cells and impaired the autophagy process. *Oncotarget*. 2015;6(10): 8155-66.
2. Chen M., Lin CT, Chen WC, Yang CT, Chen CC, Liao SK, Liu JM, Lu CH, Lee KD. The sensitivity of human mesenchymal stem cells to ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):244-53.
3. Singh S, Kloss FR, Brunauer R, Schimke M, Jamnig A, Greiderer-Kleinlercher B, et al. Mesenchymal stem cells show radioresistance in vivo. *J Cell Mol Med.* 2012;16(4):877-87.
4. Sugrue T, Lowndes NF, Ceredig R. Hypoxia enhances the radioresistance of mouse mesenchymal stromal cells. *Stem Cells*. 2014;32(8):2188-200.
5. Nicolay NH, Sommer E, Perez RL, Wirkner U, Bostel T, Ho AD, et al.] Mesenchymal stem cells are sensitive to treatment with kinase inhibitors and ionizing radiation. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(11):1037-45.
6. Smith JN, Calvi LM. Regulatory interactions in the bone marrow microenvironment. *IBMS Bone Key*. 2011;8(2):96-111.
7. Borbulak IZ, Rodionova NK, Bilko NM. [Complex assessment of hematopoietic system state of laboratory animals under internal Strontium-90 irradiation]. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2012;(17):359-63. Ukrainian.
8. Russu IZ, Rodionova NK, Bilko DI, Bilko NM. Pattern changes in quantitative and qualitative markers of hematopoietic stem cells during acute and chronic exposure to 90Sr isotope in cell culture. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2015;(20):533-42.

УДК 576.316:612.112:616.15-053.9:612.014.48

О. О. Талан[✉], О. В. Шеметун¹, О. М. Демченко¹, М. С. Папуга², М. А. Пілінська¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

²Державна установа «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ ТА СПЕКТРУ АБЕРАЦІЙ ХРОМОСОМ В ОПРОМІНЕНИХ *IN VITRO* ЛІМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ ТА ДОВГОЖИТЕЛІВ м. КИЄВА

Мета. Встановити і порівняти частоту аберацій хромосом при дії рентгенівського випромінювання *in vitro* в дозі 0,25 Гр на лімфоцити периферичної крові осіб літнього віку та довгожителів.

Матеріали і методи. Матеріалом цитогенетичного дослідження слугували лімфоцити периферичної крові 11 осіб літнього віку і 10 довгожителів, що були опромінені *in vitro* в дозі 0,25 Гр та культивувались за загальноприйнятим напівмікрометодом. Препарати метафазних хромосом фарбували з використанням GTG-забарвлення та аналізували під мікроскопами зі збільшенням × 1000.

Результати. Середньогрупові частоти аберацій хромосом при опроміненні крові *in vitro* перевищували такі без опромінення ($p < 0,001$) і становили $11,60 \pm 0,95$ та $6,82 \pm 0,63$ на 100 клітин у осіб літнього віку і довгожителів, відповідно. Радіаційно-індуковане зростання частоти пошкоджень хромосом відбувалось за рахунок аберацій хромосомного типу, що є маркерами дії іонізуючого випромінювання. У осіб літнього віку зареєстровано підвищену частоту аберацій хроматидного типу, що вважається ознакою хромосомної нестабільності.

Висновки. Отримані результати свідчать про підвищену чутливість лімфоцитів крові людини у літньому віці до опромінення в малій дозі та дозволяють припустити перевагу осіб з генетично детермінованою хромосомною стабільністю у досягненні довголіття.

Ключові слова: лімфоцити периферичної крові людини, особи літнього віку, довгожителі, GTG-забарвлення метафазних хромосом, частота аберацій хромосом, рентгенівське опромінення *in vitro*.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 231–237.

✉ Талан Оксана Олексіївна, e-mail: okstal@ukr.net

O. O. Talan¹✉, O. V. Shemetun¹, O. M. Demchenko¹, M. S. Papuga², M. A. Pilinska¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²State Institution «Institute of Gerontology name D. F. Chebotarev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshhorodska str., 67, Kyiv, 04114, Ukraine

Comparative analysis the frequency and spectrum of chromosome aberrations in irradiated *in vitro* peripheral blood lymphocytes of the elderly and centenarians from Kyiv

Objective. To establish and compare the frequency and spectrum of chromosome aberrations under X-radiation exposure *in vitro* in dose 0.25 Gy peripheral blood lymphocytes of the elderly and centenarians.

Material and methods. Material of cytogenetic research were peripheral blood lymphocytes from 11 elderly and 10 centenarians, which were irradiated *in vitro* in dose 0.25 Gy and cultured by generally accepted semi-micromethod; slides of metaphase chromosomes were GTG - stained and analyzed under the microscope with magnification $\times 1000$.

Results. Under irradiation of blood *in vitro* the mean-group frequencies of chromosome aberrations exceeded such without irradiation ($p < 0.001$) and were 11.60 ± 0.95 and 6.82 ± 0.63 per 100 cells in the elderly and the centenarians, accordingly. Radiation-induced increase in the frequency of chromosomal injuries occurred due to chromosome type aberrations which are markers of radiation exposure. In the elderly the elevated frequency of chromatid type aberrations also was registered what is considered a sign of chromosome instability.

Conclusions. The results indicate increased sensitivity the blood lymphocytes from the elderly to radiation exposure in low doses and allow to assume the advantage of persons with hereditary determined chromosomal stability in achieving longevity.

Key words: human peripheral blood lymphocytes, elderly, centenarians, GTG-staining of metaphase chromosomes, frequency of chromosome aberrations, X-irradiation *in vitro*.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:231–237.

ВСТУП

Невизначеність характеру дозової залежності біологічних ефектів в області малих доз іонізуючого випромінювання ускладнює вирішення цілої низки проблем як фундаментального (радіаційний мутагенез і канцерогенез), так і прикладного (оцінка генетичного та канцерогенного ризику, біологічна дозиметрія) значення [1, 2].

Аберації хромосом вважаються чутливим індикатором пошкоджуючої дії іонізуючої радіації на цитогенетичному рівні, а облік хромосомних аберацій в соматичних клітинах є одним із методів оцінки радіочутливості людини. Цитогенетичними маркерами опромінення є нестабільні (дицентричні та кільцеві хромосоми, що елімінуються з часом) і стабільні (транслокації, інсерції, інверсії, які зберігаються після гострого радіаційного впливу та акумулюються при хронічному опроміненні) аберації хромосомного типу в лімфоцитах периферичної крові людини [3, 4].

Більшість досліджень радіаційно-індукованого цитогенетичного ефекту в лімфоцитах крові людини проведені переважно із залученням осіб середнього віку [1–3]. Разом з тим, питання

INTRODUCTION

Uncertainty the nature of dose dependent biological effects under ionizing radiation exposure in low doses complicates the solution of several problems as fundamental (radiation mutagenesis and carcinogenesis) as well as applied (assessment of genetic and carcinogenic risk, biological dosimetry) value [1, 2].

Chromosome aberrations are considered as sensitive indicator the damaging effects of ionizing radiation on the cytogenetic level, so their scoring in somatic cells is one of the methods for evaluation the human radiosensitivity. Cytogenetic markers of human radiation exposure are unstable (dicentric and centric rings that eliminated with time) and stable (translocations, insertions, inversions which saved after acute radiation exposure and accumulated under chronic irradiation) aberrations of chromosome type in human peripheral blood lymphocytes [3, 4].

Most studies of radiation-induced *in vitro* cytogenetic effects in human peripheral blood lymphocytes were conducted mainly with the involvement of middle aged individuals [1–3]. However the

стабільності хромосом в соматичних клітинах інших вікових категорій при радіаційно-індукованому мутагенезі досі залишається мало вивченим [5–8].

МЕТА

Встановити і порівняти частоту аберацій хромосом при дії рентгенівського випромінювання *in vitro* в дозі 0,25 Гр на лімфоцити периферичної крові осіб літнього віку та довгожителів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалом дослідження були лімфоцити периферичної крові, отримані від 11 осіб літнього віку та 10 довгожителів. Відповідно до міжнародної класифікації вікової періодизації, в групу осіб літнього віку увійшли особи віком 60–70 років, у групу довгожителів – особи віком 90–100 років [9, 10]. Всі обстежені постійно проживали в м. Києві, заперечували свідомий контакт з іонізуючою радіацією та іншими мутагенами і залучались до цитогенетичного обстеження за умов поінформованої згоди.

Цільну кров опромінювали *in vitro* в дозі 0,25 Гр на установці РУМ-17 (напруга 200 кВ, сила струму 10 мА, фільтри Cu 0,5 мм + Al 1 мм, фокусна відстань 50 см, потужність дози 0,415 Гр/хв).

Культитивування цільної крові (неопроміненої та опроміненої) проводили за загальноприйнятим напівмікрометодом у поживному середовищі RPMI 1640 (Sigma, Німеччина) з фітогемаглютиніном (РНА-М, Sigma, Німеччина) протягом 48 годин (перший мітоз) [11]. Препарати фарбували за допомогою GTG-методу [11]. Цитогенетичний аналіз здійснювали під мікроскопами зі збільшенням $\times 1000$. Реєстрували аберації хроматидного і хромосомного типів. Пошкоджені хромосоми і точки розривів ідентифікували згідно з міжнародною номенклатурою ISCN-2013 [12]. При виконанні досліджень у групі довгожителів проаналізували 1545 неопромінених і 1146 опромінених клітин, в групі осіб літнього віку – 1295 неопромінених і 1584 опромінених клітин.

Отримані дані опрацьовували з використанням методу порівняння середніх величин за Ст'юdentом [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановили, що середньогруповий рівень аберацій хромосом у лімфоцитах крові осіб літнього віку, опромінених *in vitro* в дозі 0,25 Гр ($11,60 \pm 0,95$ на 100 метафаз), перевищував контрольний показник ($3,88 \pm 0,49$ на 100 метафаз), ($p < 0,001$) (рис. 1). Се-

question concerning the chromosome stability in human somatic cells of persons from other age categories at radiation-induced mutagenesis remains almost unexplored [5–8].

OBJECTIVE

To establish and compare the frequency and spectrum of chromosome aberrations under X-radiation exposure *in vitro* in dose 0.25 Gy peripheral blood lymphocytes of the elderly and centenarians.

MATERIAL AND METHODS

Material of cytogenetic research were peripheral blood lymphocytes received from 11 elderly and 10 centenarians. According to the International Classification of age periodization, into the group of elderly persons volunteers 60–70 years old were included, centenarians group consisted of volunteers aged 90–100 years old [9, 10]. All surveyed persons constantly resided in Kyiv, denied conscious contact with ionizing radiation and other mutagens and were involved in voluntary cytogenetic examination under conditions of informed consent.

Whole blood was irradiated *in vitro* in a dose of 0.25 Gy to install RUM-17 (Voltage 200 kV, amperage 10 mA, Cu filter 0.5 mm + Al 1 mm, focal length 50 cm, the dose rate 0.415 Gy / min).

Cultivation of whole blood (as irradiated as non-irradiated) was conducted by generally accepted semi-micromethod in culture medium RPMI 1640 (Sigma, Germany) with phytohemagglutinin (PHA-M, Sigma, Germany) during 48 hours (the first mitosis) [11]. Slides were stained using GTG-method. Cytogenetic analysis was carried out under the microscopes with magnification $\times 1000$. Chromosome and chromatid types of aberrations were registered. Damaged chromosomes and break points were identified in accordance with the international nomenclature ISCN-2013 [12]. In group of elderly 1545 unirradiated and 1146 exposed *in vitro* cells were analyzed; in group of centenarians – 1295 unirradiated and 1584 irradiated *in vitro* cells were scored.

The data obtained worked out using the method of comparison the mean values by Student's [13].

RESULTS AND DISCUSSIONS

Established that mean-group level of chromosome aberrations in the blood lymphocytes of elderly irradiated *in vitro* in dose 0.25 Gy (11.60 ± 0.95 per 100 metaphases) exceeded their control level in the unexposed cells (3.88 ± 0.49 per 100 metaphases, p

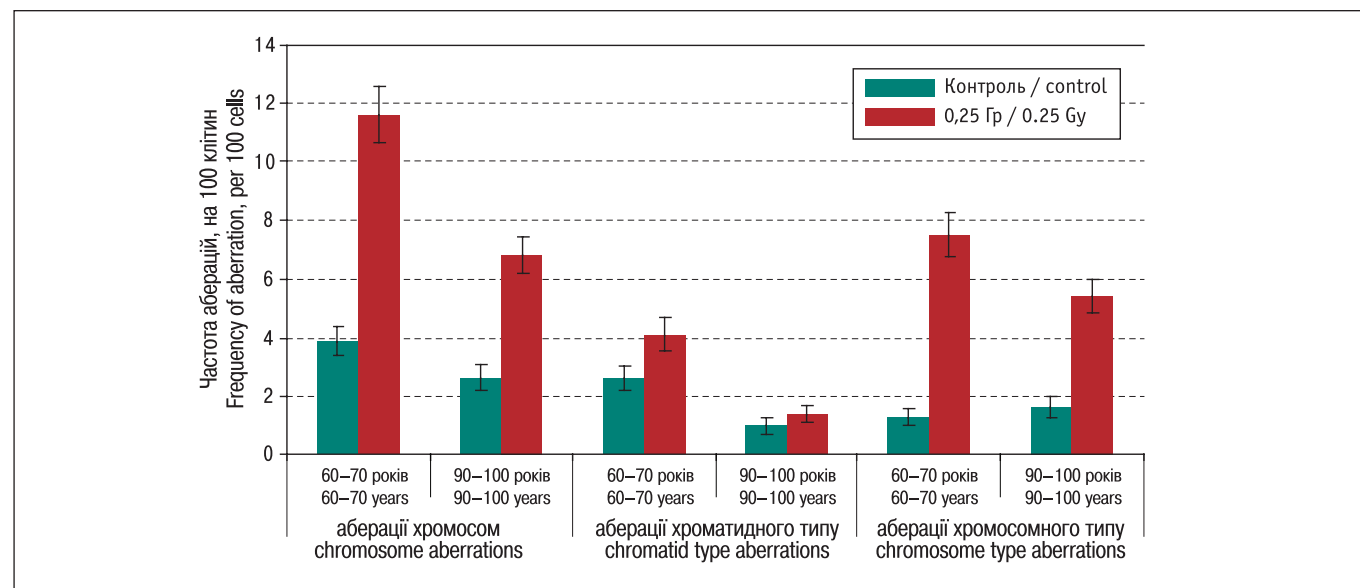


Рисунок 1. Порівняння частоти аберацій хромосом в опромінених *in vitro* в дозі 0,25 Гр лімфоцитах периферичної крові осіб літнього віку і довгожителів.

Figure 1. Comparison the frequency of chromosome aberrations in the *in vitro* irradiated in dose 0.25 Gy peripheral blood lymphocytes of elderly and centenarians.

редньогрупова частота радіаційно-індукованих аберацій хромосом у лімфоцитах крові довгожителів ($6,82 \pm 0,63$ на 100 метафаз) також перевищувала віковий контроль ($2,62 \pm 0,44$ на 100 метафаз), але була нижчою за відповідний показник у осіб літнього віку ($p < 0,01$). Порівняння вказаних результатів з даними, отриманими нами в попередніх дослідженнях при опроміненні *in vitro* в дозі 0,25 Гр лімфоцитів крові осіб середнього віку, частота аберацій в яких складала $5,53 \pm 0,65$ на 100 клітин, свідчить про підвищення чутливості лімфоцитів крові людини до дії іонізуючого випромінювання в малій дозі у літньому віці. [14].

У 27 % осіб літнього віку та 30 % довгожителів додатки до спонтанних частот аберацій хромосом в опромінених *in vitro* в дозі 0,25 Гр лімфоцитах периферичної крові перевищували відповідні середньогрупові показники ($p < 0,05$), що вказує на підвищену радіочутливість їх лімфоцитів при опроміненні в малій дозі. Разом з тим, тільки у одного з довгожителів додаток до спонтанної частоти аберацій хромосом був нижчим за середньогруповий показник, що свідчить про знижену чутливість його лімфоцитів до дії іонізуючої радіації.

Частота аберацій хромосомного типу, індукція яких притаманна для дії іонізуючого випромінювання, в обох обстежених групах перевищувала ($p < 0,001$) рівень контролю і складала $7,50 \pm 0,78$ на 100 метафаз у осіб літнього віку та $5,43 \pm 0,57$ на 100 метафаз у довгожителів. Ці пошкодження були представлені

$< 0,001$) (Fig. 1). Mean-group frequency of radiation-induced chromosome aberrations in the blood lymphocytes of centenarians (6.82 ± 0.63 per 100 metaphases) also exceeded their value in the non-irradiated cells (2.62 ± 0.44 per 100 metaphases), but was lower than the corresponding figure in the elderly group ($p < 0.01$). Comparing these results with those obtained in our previous similar research in group of middle-aged persons in which radiation-induced *in vitro* frequency of chromosome aberrations was 5.53 ± 0.65 per 100 cells testifies elevation of human lymphocytes sensitivity to low radiation exposure in the elderly individuals [14].

In both observed groups the proportion of persons with higher radiosensitivity in which the radioinduced addition to their spontaneous level of chromosome aberrations exceeded the relevant mean-group values ($p < 0.05$), was almost the same: 27 % in elderly and 30 % in centenarians. However, only in one centenarian the addition to the spontaneous frequency of aberrations of the chromosomes was lower than average in a group, indicating a reduced sensitivity of his lymphocytes to ionizing radiation.

The mean-group frequencies of chromosome type aberrations that are inherent for ionizing radiation exposure increased their control levels ($p < 0.001$) in both observed groups and were 7.50 ± 0.78 and 5.43 ± 0.57 per 100 cells in the elderly and the centenarians, accordingly. Chromosome

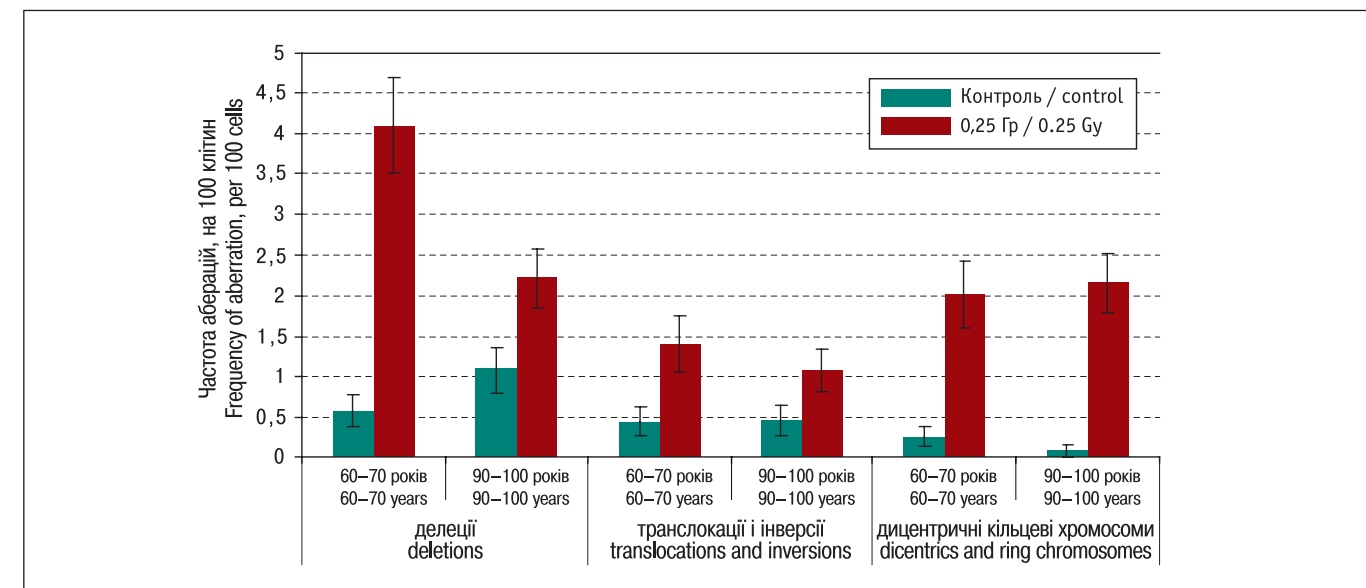


Рисунок 2. Порівняння частоти аберацій хромосомного типу в опромінених *in vitro* в дозі 0,25 Гр лімфоцитах периферичної крові осіб літнього віку і довгожителів.

Figure 2. Comparison the frequency of chromosome type aberrations under X-radiation *in vitro* exposure in dose 0.25 Gy the peripheral blood lymphocytes of elderly and centenarians.

термінальними та інтерстиціальними делеціями, транслокаціями, інверсіями, дицентричними і кільцевими хромосомами. Більшість з цих аберацій складала делеції (рис. 2). У осіб літнього віку вони зустрічались з частотою $4,10 \pm 0,59$ на 100 метафаз, яка перевищувала значення цього показника у довгожителів – $2,21 \pm 0,37$ на 100 клітин ($p < 0,05$).

Середньогрупові частоти нестабільних цитогенетичних маркерів дії іонізуючої радіації (дицентричних і кільцевих хромосом) у осіб літнього віку ($2,00 \pm 0,41$ на 100 клітин) та довгожителів ($2,15 \pm 0,36$ на 100 клітин) не розрізнялись між собою ($p > 0,05$), але були вищі за відповідні контрольні рівні ($0,26 \pm 0,13$ та $0,08 \pm 0,08$ на 100 клітин), ($p < 0,01$).

Середньогрупові частоти стабільних радіогенних цитогенетичних маркерів (транслокацій та інверсій) також не розрізнялись між обстеженими групами ($p > 0,05$) і складала $1,40 \pm 0,35$ та $1,07 \pm 0,26$ на 100 клітин у осіб літнього віку і довгожителів, відповідно.

Середньогрупові частоти стабільних і нестабільних радіогенних маркерів в неопромінених лімфоцитах крові знаходились у співвідношенні 2,0 : 1,0 у осіб літнього віку та 5,0 : 1,0 у довгожителів ($p < 0,05$), що підтверджує накопичення транслокацій та інверсій зі збільшенням віку людини. Опромінення лімфоцитів *in vitro* в дозі 0,25 Гр призвело до зміни цих співвідношень – 1,0 : 1,5 у осіб літнього віку і 1,0 : 2,0 у довгожителів. Отримані нами дані відповідають результатам, одержаним І. Є. Воробцовою та А. В. Семеновим, які з використанням методу

type of aberrations were represented by terminal and interstitial deletions, translocations, inversions, dicentrics and centric rings (Fig. 2). Most of them were deletions. In the elderly their frequency was 4.10 ± 0.59 per 100 metaphases that exceeded such value in centenarians (2.21 ± 0.37 per 100 cells, $p < 0.05$).

Unstable cytogenetic markers of radiation exposure (dicentric and ring chromosomes) were induced in both groups with ~ equal frequencies (2.00 ± 0.41 and 2.15 ± 0.36 per 100 cells, in the elderly and the centenarians, accordingly, $p > 0.05$) but were higher than the corresponding reference levels (0.26 ± 0.13 and 0.08 ± 0.08 per 100 cells, accordingly, $p < 0.01$).

The mean-group frequencies of stable radiogenic markers (translocations and inversions) also did not differed between the examined groups and were 1.40 ± 0.35 and 1.07 ± 0.26 per 100 cells in the elderly and centenarians, respectively ($p > 0.05$).

The ratios between the mean-group frequencies of stable and unstable radiogenic markers in the irradiated lymphocytes were 2.0 : 1.0 in the elderly and 5.0 : 1.0 in centenarians ($p < 0.05$), confirming the accumulation of translocations and inversions with increasing of human age. Irradiation of lymphocytes *in vitro* in a dose of 0.25 Gy led to essential change in these ratios – 1.0 : 1.5 in the elderly and 1.0 : 2.0 in centenarians. Our data are consistent with results obtained by Vorobtsova IE and Semionov AV who using the FISH-WCP method

FISH-WCP також встановили поступове зростання частоти транслокацій і дицентриків у лімфоцитах крові осіб віком 2–78 років, опромінених ^{137}Cs in vitro в дозі 1,5 Гр [6].

Слід відзначити, що в лімфоцитах крові осіб літнього віку, опромінених in vitro в дозі 0,25 Гр, виявлено також зростання частоти аберацій хроматидного типу ($4,10 \pm 0,59$ на 100 клітин) порівняно з контрольним рівнем ($2,59 \pm 0,40$ на 100 клітин) і з відповідним показником у довгожителів ($1,39 \pm 0,29$ на 100 клітин) ($p < 0,01$). Радіаційно-індукований додатак до спонтанної частоти цих аберацій складав $1,51 \pm 0,36$ на 100 клітин у осіб літнього віку та $0,39 \pm 0,16$ на 100 клітин у довгожителів ($p < 0,01$), що свідчить про підвищення хромосомної нестабільності в літньому віці і може бути наслідком розвитку ефекту свідка [3].

ВИСНОВКИ

Індукований дією рентгенівського випромінювання *in vitro* в дозі 0,25 Гр цитогенетичний ефект у лімфоцитах крові осіб літнього віку ($11,60 \pm 0,95$ на 100 клітин) перевищував такий у групі довгожителів ($6,82 \pm 0,63$ на 100 клітин). В обох групах радіаційно-індуковане зростання частоти аберацій хромосом відбувалось за рахунок пошкоджень хромосомного типу, що є цитогенетичними маркерами дії радіації. У осіб літнього віку також зареєстровано підвищену, порівняно зі спонтанним рівнем і аналогічним показником у довгожителів, частоту аберацій хроматидного типу, що вважається ознакою хромосомної нестабільності. Отримані результати свідчать про підвищену чутливість лімфоцитів крові людини у 60–70-літньому віці до дії іонізуючого випромінювання в малій дозі та дозволяють припустити перевагу осіб з генетично детермінованою хромосомною стабільністю у досягненні довголіття.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Севаньяев А. В., Хвостунов И. К., Потетня В. И. Цитогенетические эффекты малых доз и мощностей доз при γ -облучении лимфоцитов крови человека in vitro. Результаты цитогенетических исследований. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52, № 1. С. 11–24.
- Демченко О. М., Дьоміна Е. А., Петунін Ю. І. Кількісна оцінка хромосомних пошкоджень у лімфоцитах людини при дії малих доз γ -опромінення в умовах in vitro. Наукові вісті НТТУ «КПІ». 2009. № 3. С. 94–98.
- Шеметун О. В. Індукція ефекту свідка в соматичних клітинах людини при дії рентгенівського опромінення in vitro в малих та високих дозах. Доповіді НАН України. 2011. № 10. С. 163–167.
- Пілінська М. А., Дибський С. С., Шеметун О. В. Цитогенетичні ефекти. В кн.: Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи. За ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. Тернопіль: ТДМУ, 2011. С. 248–269.

under irradiation by ^{137}Cs in vitro of human peripheral blood lymphocytes in dose 1.5 Gy also found gradually increase the incidence of translocations and dicentrics in persons 2–78 years old [6].

It should be noted that in blood lymphocytes of elderly exposed in vitro in dose 0.25 Gy was found also elevation the frequency of chromatid type aberrations (4.10 ± 0.59 per 100 cells) compared with the control level (2.59 ± 0.40 per 100 cells) and the corresponding value in centenarians (1.39 ± 0.29 per 100 cells), ($p < 0.01$). Radiation-induced addition to spontaneous frequency of such aberrations was 1.51 ± 0.36 per 100 cells in the elderly and 0.39 ± 0.16 per 100 cells in centenarians ($p < 0.01$), that testifies growth of chromosomal instability in the elderly persons and may be the result of bystander effect [3].

CONCLUSIONS

Cytogenetic effect induced by X-rays *in vitro* in a dose of 0.25 Gy in peripheral blood lymphocytes of elderly (11.60 ± 0.95 per 100 cells) exceeded such effect in group of centenarians (6.82 ± 0.63 per 100 cells). In both groups radiation-induced increase in the frequency of chromosome damages occurred due to chromosome type aberrations (unstable and stable) that are cytogenetic markers of radiation exposure. In the elderly the elevated frequency of chromatid type of aberrations compared with spontaneous level and corresponding value in centenarians also was registered what is considered a sign of chromosome instability. The results indicate an increased sensitivity of human blood lymphocytes in persons 60–70 years old to ionizing radiation exposure in low dose and permit to suggest the advantage of people with genetically determined chromosomal stability in achieving longevity.

REFERENCES

- Sevankaev AV, Khvastunov IK, Potetnya VI. [Cytogenetic effects of low doses and dose rates during γ -irradiation in vitro human blood lymphocytes. The results of cytogenetic studies]. Radiats Biol Radioecol. 2012;52(1):11–24. Russian.
- Demchenko OM, Dyomina EA, Petunin Yul. [Quantitative evaluation of chromosomal damage in human lymphocytes under the action of low doses of γ -irradiation in vitro]. Nayukovi visti NTU «KPI». 2009;(3):94–8. Ukrainian.
- Shemetun OV. [Induction of bystander effect in human somatic cells under the action of X-rays in vitro in low and high doses]. Dopovidi NAN of Ukraine. 2011;(10):163–7. Ukrainian.
- Pilinska MA, Dybskiy SS, Shemetun OV. [Cytogenetic effects]. In: Serdiuk AM, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. [Medical con-

- Любимова Н. Е., Воробцова И. Е. Влияние возраста и низкодозового облучения на частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека. Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47, № 1. С. 80–85.
- Воробцова И. Е., Семенов А. В. Возрастная динамика частоты спонтанных и индуцированных in vitro хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека при естественном и лучевом старении. Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50, № 3. С. 253–258.
- Талан О. О., Шеметун О. В. Частота аберацій хромосом у осіб різного віку, які проживають у Києві. Доповіді НАН України. 2010. № 11. С.148–152.
- Талан О. О., Шеметун Е. В., Пилинская М. А., Куринный Д. А. Цитогенетическое обследование лиц разного возраста, выполненное с использованием дифференциального G-окрашивания метафазных хромосом. Факторы экспериментальной эволюции организмов. 2014. Т. 14. С. 229–231.
- Оленикова М. В. Возрастная психология. СПб. : Дидакта-Плюс. 2000. 81 с.
- Гринчук В. О., Велемеч О. В. Вікові періоди життя людини. Науковий вісник Волинського нац. ун-ту ім. Лесі Українки. 2009. № 9. С. 14–17.
- Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини : методичні рекомендації. Київ: КМАПО МОЗ України, 2003. 23 с.
- Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. An International system for human cytogenetic nomenclature : high-resolution banding. Basel: Karger, 2013. 130 p.
- Атраментова Л. А., Утевская О. М. Статистические методы в биологии. Горловка: Ліхтар, 2008. 248 с.
- Шеметун О. В., Талан О. О., Семіглазова Т. В., Куринний Д. А. Цитогенетичні показники в опромінених in vitro лімфоцитах крові людини при їх окремому культивуванні та у змішаних культурах з неопроміненими лімфоцитами. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2006. Вип. 12. С. 160–166.

- sequences of the Chernobyl catastrophe: 1986–2011].Ternopil: Ternopil State Medical University; Ukrmedknyha; 2011. p. 248–69. Ukrainian.
- Lyubimova NYe, Vorobtsova IYe. [Influence of age and low-doses irradiation on the frequency of chromosome aberrations in human lymphocytes]. Radiats Biol Radioecol. 2007;47(1):80–5. Russian.
- Vorobtsova IYe, Semenov AV. [Age dynamics the frequency of spontaneous and induced in vitro chromosome aberrations in human lymphocytes under the natural and radiation-induced aging]. Radiats Biol Radioecol. 2010;50(3):253–8. Russian.
- Talan OO, Shemetun OV. [The frequency of chromosome aberrations in persons of different ages living in Kyiv]. Dopovidi NAN of Ukraine. 2010;(11):148–52. Ukrainian.
- Talan OO, Shemetun YeV, Pilinskaya MA, Kurinniy DA. [Cytogenetic examination persons of different age, performed with the use of G-differential staining of metaphase chromosomes]. In: Faktory eksperymentalnoi evolucii orhanizmiv; 2014. 14 vol. p. 229–31. Ruaaian.
- Olennikova MV. [Age-related psychology]. St. Petersburg: Didakta-Plus; 2000. 81 p. Russian.
- Grinchuk VO, Velemets OV. [Age periods of human life]. Nayukovi visnik Volyn the Univ them Lesya Ukrainki. 2009;(9):14–7. Ukrainian.
- [Cytogenetic research methods of human chromosomes: guidelines]. Kyiv: Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; 2003. 23 p. Ukrainian.
- Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. An International system for human cytogenetic nomenclature: high-resolution banding (2013).Basel: Karger; 2013.130p.
- Atramentova LA. Utevskaia OM. [Statistical methods in biology]. Horlovka: Likhtar; 2008. 248 p. Russian.
- Shemetun OV, Talan OO, Semiglazova TV, Kurinniy DA. [Cytogenetic effect in human peripheral blood lymphocytes exposed to the X-rays in vitro at their separate cultivation and in the mixed culture with unirradiated lymphocytes]. Probl Rad Med Radiobiol. 2006;12:160–6. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 10.07.2017

Received: 10.07.2017

УДК 579.253.2:614.876:616-008.841.5:678.048

В. В. Талько¹✉, К. М. Логановський¹, І. П. Дрозд², Є. В. Тукаленко^{1,3}, Т. К. Логановська¹,
С. Ю. Нечаєв¹, С. В. Масюк¹, Є. М. Прохорова¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

²Інститут ядерних досліджень НАН України, просп. Науки, 47, м. Київ, 03680, Україна

³Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна

ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ ¹³¹I НА ГОЛОВНИЙ МОЗОК: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ КЛІНІЧНИХ НЕЙРОРАДІОЕМБРІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ

Головний мозок людини у пренатальний період є найбільш радіовразливою структурою. На відміну від атомних бомбардувань і радіологічних медичних процедур, які призводять до переважно зовнішнього опромінення, при аваріях на атомних реакторах відбувається значний викид радіоактивного ¹³¹I, який зумовлює значне внутрішнє опромінення. Це може призводити до особливих радіонейроембріологічних ефектів.

Мета роботи: створити експериментальну модель ефектів пренатального опромінення ¹³¹I головного мозку людини і визначити експериментальні та клінічні нейрорадіоембріологічні ефекти.

Об'єкт дослідження: нейрорадіоембріологічні ефекти в організмі пренатально опромінених ¹³¹I щурів Вістар. Стан нервової системи та психіки 104 опромінених внутрішньоутробно внаслідок аварії на ЧАЕС і 78 неекспонованих in utero осіб.

Методи: експериментальні – поведінкові (спонтанна локомоторна та дослідницька активність; клінічні – нейропсихіатричні, нейро- і психометричні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні, дозиметричні, статистичні.

Результати. Створено модель внутрішньоутробного опромінення щурів Вістар ¹³¹I шляхом одноразового перорального введення в середині гестаційного періоду радіонукліду активністю 27,5 кБк (доза на щитоподібну залозу плоду (0,72 ± 0,14) Гр), яка екстраполює радіонейроембріологічні ефекти у щурів на внутрішньоутробно опромінених осіб внаслідок Чорнобильської катастрофи. Встановлені в експерименті на щурах віком 10 міс. зміни у поведінкових реакціях, зниження вироблення умовно-рефлекторних реакцій, що свідчить про погіршення когнітивних властивостей мозку опромінених тварин. У внутрішньоутробно опромінених осіб зберігається характерний когнітивний дефіцит, який полягає у дисгармонії інтелектуального розвитку за рахунок відносного зниження вербального інтелекту у порівнянні з відносним зростанням невербального інтелекту, що може свідчити про дисфункцію кортико-лімбічної системи, особливо, гіпокампу домінантної гемісфери. Зниження спектральної потужності тета-діапазону (4–7 Гц) біоелектричної активності головного мозку у лівій лобно-скроневій ділянці у внутрішньоутробно опромінених осіб свідчить про гіпокампальну дисфункцію, переважно у домінантній гемісфері. Біологічним базисом цього ефекту може бути порушення гіпокампального нейрогенезу внаслідок пренатального опромінення радіоактивним йодом. Інноваційні підходи до соціальної адаптації, психопрофілактики та психореабілітації полягають у принципі максимально ефективного використання і розвитку саме тих психологічних та когнітивних властивостей постраждалих, які в них найбільш розвинуті.

Ключові слова: ¹³¹I, пренатальне опромінення головного мозку, нейрорадіоембріологічні ефекти, Чорнобильська катастрофа, гіпокампальний нейрогенез, кортико-лімбічна система, соціальна адаптація, інноваційні підходи.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 238–269.

✉ Талько Вікторія Василівна, e-mail: talko1950@gmail.com

V. V. Talko¹✉, K. M. Loganovsky¹, I. P. Drozd², Ye. V. Tkalenko^{1,3}, T. K. Loganovska¹,
S. Yu. Nechayev¹, S. V. Masiuk¹, Ye. M. Prokhorova¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²Institute of Nuclear Research, National Academy of Sciences of Ukraine, Nauka ave., 47, Kyiv, 03680, Ukraine

³Taras Shevchenko National University of Kyiv, ESC «Institute of Biology and Medicine», 64/13, Volodymyrska Street, City of Kyiv, 01601, Ukraine

Cerebral impact of prenatal irradiation by ¹³¹I: an experimental model of clinical neuroradioembryological effects

Human brain in prenatal period is a most vulnerable to ionizing radiation body structure. Unlike atomic bombings or radiological interventions in healthcare leading at most to external irradiation the intensive internal exposure may occur upon nuclear reactor accidents followed by substantial release and fallout of radioactive ¹³¹I. The latter can lead to specific neuroradioembryological effects.

Objective. To create an experimental model of prenatal cerebral radiation effects of ¹³¹I in human and to determine the experimental and clinical neuroradioembryological effects.

Study object. The neuroradioembryological effects in Vistar rats exposed to ¹³¹I in prenatal period. Nervous system status and mental status in 104 persons exposed to ionizing radiation in utero due to the ChNPP accident and the same in 78 not exposed subjects.

Methods. Experimental i.e. behavioral techniques, including the spontaneous locomotive, exploratory activity and learning ability assessment, clinical i.e. neuropsychiatric, neuro- and psychometric, neuropsychological, neurophysiological methods, both with dosimetric and statistical methods were applied.

Results. Intrauterine irradiation of Wistar rats by ¹³¹I was simulated on a model of one-time oral 27.5 kBq radionuclide administration in the mid-gestation period (0.72±0.14 Gy fetal thyroid dose), which provides extrapolation of neuroradioembryological effects in rats to that in humans exposed to intrauterine radiation as a result of the Chernobyl catastrophe. Abnormalities in behavioral reactions and decreased output of conditioned reflex reactions identified in the 10-month-old rats suggest a deterioration of cerebral cognition in exposed animals. Specific cognitive deficit featuring a disharmonic intellectual development through the relatively decreased verbal intelligence versus relative increase of nonverbal one is remained in prenatally exposed persons. This can indicate to dysfunction of cortical-limbic system with especial involvement of a dominant hemisphere hippocampus. Decreased theta-band spectral power (4–7 Hz range) of cerebral bioelectrical activity in the left frontotemporal area is suggestive of hippocampal dysfunction mainly in dominant hemisphere of prenatally irradiated persons. Disorders of hippocampal neurogenesis due to prenatal exposure by radioactive iodine can be a biologic basis here. Innovative approaches in social adaptation, psychoprophylaxis and psychorehabilitation involve the maximum effective application and development of just the most developed psychological and cognitive abilities in survivors.

Key words: ¹³¹I, cerebral prenatal irradiation, neuroradioembryological effects, Chernobyl catastrophe, hippocampal neurogenesis, cortical-limbic system, social adaptation, innovative approaches.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:238–269.

ВСТУП

Головний мозок людини у пренатальному періоді є найбільш радіовразливою структурою організму, особливо на 8–15-му і 16–25-му тижнях гестації, коли відбувається міграція нейронів до місць їх остаточного розміщення у корі великих півкуль, формування цитоархітекτονіки мозку і синаптогенез. В осіб, які зазнали внутрішньоутробного опромінення внаслідок атомних бомбардувань Хіросіми і Нагасакі, виявлені тяжка розумова відсталість, зниження коефі-

INTRODUCTION

Human brain is the most vulnerable body structure in prenatal period especially at weeks 8–15 and 16–25 of gestation when neurons migrate to the places of final placement in cerebral cortex, cerebral cytoarchitectonics and is under formation, and synaptogenesis occurs. Severe mental retardation, decreased intelligence quotient (IQ score) and poor school performance, microcephaly and panic attacks were revealed in exposed to prenatal

цієнта інтелектуальності (IQ) і шкільної успішності, мікроцефалія та панічні напади [1, 2]. Порушення розвитку головного мозку є однією з провідних причин виникнення нейропсихіатричних розладів.

Слід відзначити, що ефекти пренатального опромінення ¹³¹I на вищу нервову діяльність в експерименті взагалі не досліджувалися. На відміну від атомних бомбардувань і радіологічних медичних процедур, які призводять до переважно зовнішнього опромінення, при аваріях на атомних реакторах відбувається значний викид радіоактивного ¹³¹I, який зумовлює значне внутрішнє опромінення. Це може призводити до особливих радіонейроембріологічних ефектів.

При проведенні клініко-експериментальних радіонейроембріологічних досліджень надзвичайно важливим є порівняння радіочутливості людини з експериментально опроміненими тваринами. Так, за даними В. Бонда та співавторів [3], середня напівлетальна доза (ЛД_{50/30}) (радіаційна доза, що викликає загибель 50 % опромінених впродовж місяця) для людини складає 3 Гр, тоді як для щурів ЛД_{50/30} має знаходитися у діапазоні 7–9 Гр. Саме цей діапазон вказано у звіті НКДАР ООН за 1982 р. і наводиться у вітчизняних джерелах та ґрунтовних закордонних монографіях. ЛД_{50/30} для щурів, що визначалася разом з оцінкою порушень гемопоезу, становить, за оцінками М. Фліднера та Е. Альпена, відповідно 8,5 та 9,36 Гр. Основними чинниками, що визначають радіорезистентність щурів і можуть обумовлювати певні коливання величини ЛД_{50/30}, є лінія, стать та

irradiation Hiroshima and Nagasaki A-bombing survivors [1, 2]. Abnormalities in brain development are amongst the key factors of origination of neuropsychiatric disorders.

It ought to be noted that effects of prenatal irradiation from ¹³¹I to the higher nervous activity were not studied in experimental settings at all. Unlike atomic bombings or radiological interventions in healthcare leading at most to external irradiation the intensive internal exposure may occur upon nuclear reactor accidents followed by substantial release and fallout of radioactive ¹³¹I. The latter can lead to specific neuroradioembryological effects.

Comparing human radiosensitivity and that in experimentally exposed animals is critically important in clinical-experimental neuroradioembryological research. Specifically, according to V. Bond and co-authors [3] the average half-lethal dose (LD_{50/30}, radiation dose under which 50% of exposed animals die within one month) in human is 3 Gy, while in rat the LD_{50/30} should be within 7–9 Gy. Just the latter range is stated in the UNSCEAR 1982 Report and given in national sources and serious foreign monographs. A rat LD_{50/30} defined along with assessment of homeostatic disorders is 8.5 Gy or 9.36 Gy according to estimates by M. Flidner and E. Alpen, respectively. Strain of laboratory animals, gender and age, as well as nutrition ration and species of intestinal symbiotic microbiome are the key factors of rat

Таблиця 1
Величини середніх напівлетальних доз при середній тривалості життя 30 діб (ЛД_{50/30}) для тварин різних видів і людини

Table 1
Half-lethal dose means in average life span of 30 days (LD_{50/30}) for some species and humans

Вид тварин / species Indices (%)	Середня напівлетальна доза (ЛД _{50/30}), Гр / Mean half-lethal dose (LD _{50/30}), Gy	
	за даними В. Бонда та співавторів [3] by V. Bond et al. [3]	за даними K. N. Prasad [4] by K.N. Prasad [4]
Миша / mouse	6,4	8,5-9,0
Миша (стерильна) / mouse (sterile)	7,0	-
Щур / rat	7,1	8,5-9,0
Пустельні миші / desert mice	-	11,0-12,0
Мурчак / guinea pig	4,5	2,55
Хом'як / hamster	6,1-8,6	9,0
Кролик / rabbit	7,5	-
Козел / goat	2,4	-
Свиня / pig	2,5	1,95
Осел / donkey	2,5-3,7	-
Вівця / sheep	-	1,55
Собака / dog	2,5	2,65
Мавпи / monkeys	-	3,98
Людина / human	3	2,7-3,0

вік тварин, їх харчовий раціон, а також видовий склад кишкових симбіотичних мікроорганізмів [3].

Слід підкреслити, що й екстраполяція японського і загального радіологічного досвіду медичних наслідків аварії на ядерних реакторах (Чорнобиль, Фукусіма) неможлива через наявність внутрішнього опромінення радіоїодом при останніх. При радіаційній аварії на ядерному реакторі відбувається, викид у довкілля радіоізотопів йоду, які є найбільш біологічно значимими, особливо ¹³¹I. Дози зовнішнього опромінення ембріону і плоду при такій аварії можуть бути малими, але дози опромінення щитоподібної залози *in utero* – завеликими.

У внутрішньоутробно опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи дітей не було виявлено випадків тяжкої розумової відсталості і мікроцефалії, однак у них діагностували значуще більше порушень психологічного розвитку, емоційно-поведінкових і органічних психічних розладів, пароксизмальних станів та виявили дозозалежну дисгармонію інтелекту [5]. Виявлено порушення розвитку домінантної (лівої) півкулі головного мозку внаслідок пренатального опромінення в результаті Чорнобильської катастрофи [6]. Даний ефект простежено при опроміненні на 8-му і більш пізніх тижнях гестації при дозах на плід > 20 мЗв і щитоподібну залозу *in utero* > 300 мЗв, а у випадку опромінення на 16–25-му тижнях гестації – > 10 мЗв і > 200 мЗв, відповідно. Найбільш критичними періодами цереброгенезу при радіаційній аварії на ядерному реакторі, що супроводжується масивним викидом радіоїоду до довкілля, є більш пізні строки гестації (16–25 тижнів), ніж при рівномірному зовнішньому опроміненні (8–15 тижнів), що пов'язано з розвитком щитоподібної залози *in utero* [5, 6].

За висновками експертів Чорнобильського форуму ООН (2006), довготривалі порушення психічного здоров'я складають основний медико-соціальний тягар катастрофи. Ефекти на головний мозок, що розвивається, є одним з головних нейропсихіатричних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) [7]. Опромінення у пренатальний період викликає редукцію сірої речовини, особливо *putamen* (шкара-лупа, латеральна частина сочевицеподібного ядра) і кори головного мозку [8–11].

На час виконання дослідження пренатально опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС особи знаходилися у віці 29–30 років, тобто в періоді високовірогідного ризику можливого дебюту нейропсихіатричної патології, що потребує ретельного обстеження і аналізу визначених ефектів з урахуванням даних

radioresistance being capable for some range of LD_{50/30} values [3].

It must be emphasized that extrapolation of both Japanese and common radiological experience of accidents at the Nuclear Power Plants (including Chornobyl and Fukushima NPPs) is improper due to internal irradiation from radioiodine in the latter cases. Environmental release of radioactive iodine isotopes occurs in accidents at nuclear reactors, with those isotopes being the most biologically relevant especially concerning ¹³¹I. External radiation doses on embryo and fetus at that can be low, but thyroid doses *in utero* may be rather high.

No cases of severe mental retardation or microcephaly were identified in children exposed to ionizing radiation in utero after the Chornobyl catastrophe, however much more mental development abnormalities, emotional-behavioral and organic mental disorders both with paroxysmal states and dose-dependent intellectual disharmony were revealed at that [5]. There was found an abnormal development of the dominant (left) hemisphere due to prenatal irradiation after the Chornobyl catastrophe [6]. The latter effect was followed upon exposure at the 8th and subsequent gestation weeks under fetal doses >20 mSv and thyroid doses *in utero* > 300 mGy. In case of exposure at 16–25th weeks the radiation doses exceeded 10 mSv and 200 mSv respectively. Later gestation terms i.e. 16–25th weeks correspond to the most critical periods of cerebrogenesis under a radiation accident on a nuclear reactor followed by extensive environmental release of radioactive iodine versus homogeneous external irradiation at the terms of 8–15th weeks being related to development of thyroid gland in utero [5, 6].

According to conclusions of the UN Chornobyl Forum (2006) experts the long-term mental health disorders represent a principal socio-medical burden of the catastrophe. Effects on a developing brain are one of the main neuromental consequences of the Chornobyl NPP (ChNPP) accident [7]. Exposure to ionizing radiation in prenatal period induce the gray matter reduction, especially of *putamen* (i.e. «shell», lateral part of lentiform nucleus) and cerebral cortex [8–11].

Persons exposed to ionizing radiation after the Chornobyl NPP accident were 29–30 years old at the study period, i.e. they had been at a reliable risk of possible debut of neuromental disease requiring thorough examination and review of revealed effects accounting the individual dosime-

індивідуальної дозиметрії. Нейропсихіатричний моніторинг за цим радіологічно критичним контингентом постійно удосконалюється. За сучасних умов актуальність дослідження, що виконується, вимагає врахування небезпеки опромінення ^{131}I внаслідок можливих радіаційних інцидентів (аварії на АЕС, застосування ядерної зброї, терористичні акти із застосуванням «брудної» бомби). Результати досліджень змін нейрогенезу в головному мозку, спричинені дією екзогенних чинників, можуть бути підставою для розробки інноваційних методів нейрореабілітації пацієнтів з посттравматичними стресовими розладами, зокрема набутими під час участі у бойових діях в зоні антитерористичної операції (АТО).

Ембріон і плід найбільш радіочутливі. Основні потенційні наслідки пренатального впливу радіації на мозок людини включають в себе затримку росту, зменшення розмірів голови та головного мозку, розумову відсталість, ектопію неокортексу, калозальну агенезію і пухлини мозку, що може призвести до незворотнього зниження якості життя. Моделі або наші уявлення щодо пренатальних радіаційно-індукованих ефектів включають у якості чинників ризику не тільки стадії розвитку ембріону/плоду, чутливості тканин і органів, а також різні сценарії опромінення — джерела випромінювання, радіаційні дози та потужності дози. Зі збільшенням використання малих доз радіації для діагностичних або терапевтичних цілей в останні роки, в поєднанні з негативними медичними наслідками пренатального впливу Чорнобильської катастрофи зі значною тривогою і непотрібним перериванням вагітності після радіаційної аварії, виникає зростаюче занепокоєння з приводу впливу на здоров'я радіологічного обстеження та/або лікування у вагітних жінок [12].

Встановлено, що у людей внутрішньоутробний вплив іонізуючого випромінювання призводить до нейрокогнітивного дефіциту і збільшення емоційно-поведінкових розладів, антропометричних змін (зменшення розміру голови) та пароксизмальних станів тощо. Винятково високу чутливість головного мозку, центральної нервової системи, що розвивається, до дії іонізуючого випромінювання доведено в дослідженнях з вивчення рухової активності, функціонального стану і електрофізіологічних характеристик зрізів мозку шурів за умов пренатального опромінення (^{137}Cs , 60 кБк на 6-ту та 16-ту добу вагітності) і опромінення в період постнатального кортикогенезу (^{137}Cs , 1,0 Гр) [13]. У нащадків опромінених ^{137}Cs шурів виявлено посилення типологічних ознак (за рівнем локомоторної активності), особливо у самців. Нащадками опромінених тварин

try data. Neuropsychiatric monitoring of persons from this radiologically-critical population group is under a continuous improvement. Under current conditions the topicality of a described study requires to account for a hazard of ^{131}I exposure due to the possible radiation incidents e.g. NPP accidents, nuclear weapon use, «dirty» bomb terrorist attacks. Study results on abnormalities of cerebral neurogenesis induced by exogenous factors can be a rationale for elaboration of innovative tools of rehabilitation of patients suffering post-traumatic stress disorders, particularly occurred during participation in combat operations in the antiterrorist operation (ATO) zone.

The embryo and fetus are most radiosensitive. Main potential effects of prenatal irradiation of the human brain include growth retardation, head and brain size reduction, mental retardation, ectopy of neocortex, agenesis of corpus callosum, and brain tumors, all of which can lead to irreversible decline in quality of life. Models or our opinions of prenatal radiation-induced effects include not only embryo and fetal development stages, tissue and organ sensitivity, but also different radiation scenarios i.e. variable radiation sources, radiation doses, and dose rates as the risk factors. With an increase in the use of radiation in low doses for diagnostic or therapeutic purposes last years along with negative health consequences of prenatal impact of the Chornobyl catastrophe with significant anxiety and unnecessary interruption of pregnancy following a radiation accident, there is a growing concern about health effects of radiological examination and/or treatment in pregnant women [12].

It has been established that intrauterine exposure to ionizing radiation in human leads to neurocognitive deficit and increased incidence of emotional-behavioral disorders, anthropometric abnormalities (head size decrease) and paroxysmal states, etc. Extremely high sensitivity of the brain and developing central nervous system to ionizing radiation has been proved in studies of motor activity, functional state, and electrophysiological characteristics of rat brain sections under the prenatal irradiation (^{137}Cs , 60 kBq on the 6th and 16th days of pregnancy) and irradiation in the period of postnatal corticogenesis (^{137}Cs , 1.0 Gy) [13]. Increase in typological signs (in terms of locomotor activity) was shown in descendants of rats, especially in males, exposed to ^{137}Cs . Descendants of irradiated animals inherit the abnormalities in

успадковуються зрушення адаптивної поведінки, що мають характерні типові та статеві особливості і проявляються порушенням балансу рухової, емоційної та дослідницької активності. Прояви судомної готовності мають типові та статеві відмінності і корелюють з порушенням гальмівних механізмів. В останніх експериментальних роботах показано, що пренатальне опромінення порушує нейрогенез [14].

Наші результати знайшли повну незалежну підтримку стосовно когнітивного дефіциту зі зниженням вербального інтелекту у пренатально опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи в Норвегії у норвезьких і американських колег [15] і вчених з Російської Федерації при дослідженні віддалених наслідків пренатального опромінення в результаті радіаційних аварій на Південному Уралі [16, 17].

Опромінення у пренатальний період викликає редукцію сірої речовини, особливо шкаралупи сочевицеподібного ядра і кори головного мозку [18]. Радіаційно-індуковане порушення розвитку головного мозку включає інгібіцію гіпокампаального нейрогенезу, порушення нейронального апоптозу і нейросигналювання, пошкодження нейрональних мембран і іонних каналів, зміни експресії генів, «ефект свідка» («bystander effect»), нейрозапалення, аутоімунні процеси та ін. [19–21].

Радіаційний вплив порушує гіпокампальний нейрогенез переважно у *gyrus dentatus* у таких клітинах: 1) нейрональних стовбурових клітинах; 2) нейрональних прогеніторних клітинах або нейробластах; 3) незрілих нейронах та 4) гліобластах. Показано, що вплив малих доз іонізуючого випромінювання при розвитку нервової системи впливає на холінергічну систему, тоді як додатковий вплив ксенобіотиків залучає ще й дофамінергічну систему [22]. Саме цим можна пояснити нейрокогнітивні і афективні ефекти іонізуючої радіації. Асиметрія нейрогенезу внаслідок впливу іонізуючої радіації є можливим базисом незвичної латералізації церебральних проявів, зокрема у вигляді специфічних односпрямованих нейрокогнітивних та нейро- і психофізіологічних патернів [23].

Оскільки людство готується до першого пілотованого космічного польоту на Марс та до інших довготривалих пілотованих космічних польотів, особливу увагу викликають радіаційні ризики, зокрема радіocerebralні, що пов'язані з впливом спектру високоенергетичних ядер, які включають галактичні космічні промені. На експериментальних моделях виявлена неочікувана радіочутливість зрілих кортикально-гіпо-

adaptive behavior that have type and gender characteristics and are manifested through disturbance in the balance of motor, emotional and research activity. Manifestations of convulsive readiness are of type and gender differences and correlate with braking mechanism disorders. In recent experimental studies it has been shown that prenatal irradiation results in neurogenesis disorders [14].

Our results have met a complete independent support in Norway by Norwegian and American colleagues [15] and by scientists from the Russian Federation in the study of the long-term consequences of prenatal exposure as a result of radiation accidents in the Southern Urals regarding the cognitive deficit with a decrease in verbal intelligence in prenatally irradiated persons as a result of the Chornobyl catastrophe [16, 17].

Irradiation in prenatal period causes a reduction of gray matter, especially of putamen (i.e. «shell», lateral part of lentiform nucleus) and brain cortex [18]. The radiation-induced abnormalities of brain development involve inhibition of hippocampal neurogenesis, disorders of neuronal apoptosis and signaling, neuronal membrane and ion channel damage, changes in genes expression, «bystander effect», neuroinflammation, autoimmune processes, etc. [19–21].

Radiation impact leads to abnormal hippocampal neurogenesis mainly in *gyrus dentatus* with involvement of 1) neuronal stem cells, 2) neuronal progenitor cells or neuroblasts, 3) immature neurons and 4) glioblasts. It was shown that in development of nervous system the low radiation doses affects cholinergic system, while the additional influence of xenobiotics also involves dopaminergic system [22]. Just this can explain the neurocognitive and affective effects of ionizing radiation. Asymmetry of neurogenesis due to the influence of ionizing radiation is a possible basis for unusual lateralization of cerebral manifestations, particularly in the form of specific unidirectional neurocognitive and neurophysiological and psychophysiological patterns [23].

Since the mankind is preparing for the first manned space flight to Mars and other long-term manned space missions the radiation risks and radiocerebral ones in particular are of especial concern being associated with impact of high-energy nuclei spectrum including the galactic cosmic rays. An unexpected radiosensitivity of mature cerebral cortical-hippocampal neurons was

кампальних нейронів головного мозку, що призводить до непередбачуваних наслідків: критично важливого зменшення продуктивності, нейрокогнітивного дефіциту та емоційно-поведінкових порушень [24–26].

МЕТА

МЕТА роботи – створити експериментальну модель ефектів пренатального опромінення ^{131}I головного мозку людини і визначити експериментальні та клінічні нейрорадіоємбріологічні ефекти.

ОБ’ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об’єкт дослідження

Об’єктом дослідження були нейрорадіоємбріологічні ефекти в організмі пренатально опромінених ^{131}I щурів Вістар і стан нервової системи та психіки 104 опромінених внутрішньоутробно внаслідок аварії на ЧАЕС і 78 неекспонованих in utero осіб.

Експериментальні тварини та загальна схема досліджень

У експерименті задіяні щури Вістар розведення віварію Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. В дослідях використовували щурів з початковою масою (200 ± 15) г, яким одноразово вводили перорально через зонд розчин натрію йодиду (Na^{131}I) у дистильованій воді. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Створення експериментальної моделі, вивчення кінетики розподілу ^{131}I в організмі щурів, розрахунки дози опромінення плоду здійснено в Інституті ядерних досліджень НАН України [27]. В основу методики розрахунку доз покладено експериментально отримані результати щодо вмісту ^{131}I у зародку та плоді на різних стадіях вагітності за одноразового перорального введення ізотопу самкам щурів лінії Вістар, а також наявні літературні дані щодо динаміки ембріонального розвитку щурів і формування й розвитку у плоду щитоподібної залози [28, 29].

У дослідженнях задіяно 24 тварини (самці), з яких 11 – піддослідні, 13 – контрольні для визначення поведінкових реакцій в термін 8–10 міс. Утримання тварин та проведення досліджень виконували у відповідності до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» і Європейської конвенції із захисту хребетних тварин [30, 31].

Дослідження поведінки щурів у відкритому полі. Відкрите поле широко застосовують у експериментальній нейрофізіології та при дослідженні поведінки для визначення емоційної типології тварин, дослід-

revealed on experimental models, which leads to unanticipated critical reduction of productivity, neurocognitive deficiency, and emotional-behavioral disorders [24–26].

OBJECTIVE

The study objective was to create an experimental model of prenatal cerebral radiation effects by ^{131}I in human and to determine the experimental and clinical neuroradioembryological effects.

STUDY OBJECT AND METHODS

Study object

Neuroradioembryological effects in Wistar rats exposed to ^{131}I in prenatal period, nervous system status and mental status in 104 persons exposed to ionizing radiation in utero after the Chernobyl NPP accident, and 78 not exposed in utero subjects.

Experimental animals and general study design

Wistar rats bred in animal quarters of the O.O. Bogomoletz memorial Institute of Physiology of the NAS of Ukraine were used in experiment. Rats with initial body mass of (200 ± 15) g were given Na^{131}I solution in distilled water as a single dose orally through the feeding tube. Animals were kept in standard conditions of the animal quarters. Design of experimental model, study of the ^{131}I -distribution kinetics in rat body, and calculations of fetal radiation doses were conducted in the Institute of Nuclear Research of the NAS of Ukraine [27]. The experimentally obtained results on the ^{131}I content in embryo and fetus at different stages of pregnancy upon a single-dose oral administration of isotope to female rats of Wistar line, as well as available literature data on dynamics of rat embryonic development both with formation and development of fetal thyroid were used as a background of dose calculation method [28, 29].

Male rats (n=24) were involved in the study of which 11 were test animals and 13 ones were used as a control for determination of behavioral reactions in the 8–10 months period. Animal management and research were carried out in accordance with the Law of Ukraine «On the Protection of Animals from Cruel Treatment» and with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals [30, 31].

Rat behavior study in an open field. An open field setting is widely used in experimental neurophysiology to study the behavior for identification of animal typology, effects of medications on motion

ження ефектів препаратів на рухову активність, вивчення станів тривожності та стресу [32]. Вважається, що ступінь інгібування дослідницької активності об’єктивно відображає рівень тривожності. Умови тесту відкритого поля (освітлений відкритий простір, новизна середовища) є помірно аверсивними, такими, що викликають певне напруження тварин, яке проявляється у підвищенні у щурів артеріального тиску, частоти пульсу та температури тіла [33].

Тест використовується для оцінки спонтанної локомоторної і дослідницької активності щурів. Тестування тварин проводили після досягнення ними піврічного віку. Час проведення тестувань: з 17-ї до 19-ї години. Поведінку тварин у відкритому полі фіксували за допомогою веб-камери Logitech для уникнення впливу присутності експериментатора на поведінку тварин.

Дослідження поведінки щурів у хрестоподібному піднятому лабіринті. Серед великої кількості адекватних і високоспецифічних поведінкових моделей, наявних в арсеналі сучасної нейробіології та психофармакології, особливої популярності набув тест хрестоподібного піднятого лабіринта [34, 35]. Правомірність використання цієї моделі визначається насамперед тим, що вона, як і у випадку інших тест-моделей вродженої поведінки (відкрите поле, чорно-біла камера), заснована на мотиваційному балансі природних анксиогенних стимулів, таких, як відкритий простір, піднятість відносно базової поверхні та новизна ситуації та одночасного намагання дослідити ці незнайомі умови. Встановлена пізніше S. File надзвичайна чутливість тесту до стресогенних поведінкових маніпуляцій, а також до традиційних анксиолітиків та анксиогенних препаратів, визначила використання хрестоподібного піднятого лабіринта перш за все як адекватної та валідної моделі для вивчення тривожності.

Тестування тварин проводили після досягнення ними піврічного віку. Час проведення тестувань: з 17-ї до 20-ї години. Поведінку тварин у хрестоподібному піднятому лабіринті фіксували за допомогою веб-камери Logitech для уникнення впливу присутності експериментатора на поведінку тварин.

Поведінка щура в даному тесті представляє собою інтегральний результат трьох мотивацій: орієнтовно-дослідницького рефлексу, норкового рефлексу (рефлекс переваги темряви) і страху висоти. Інтенсивність кожної мотивації визначається конкретними умовами і може змінюватись при дії різних факторів, в тому числі фармакологічних.

Дослідження поведінки щурів у чорно-білій камері. Разом з іншими методиками для оцінки рівня тривожності тварин використовується тест чорно-білої

activity, and anxiety and stress states [32]. It is considered that extent of suppression of exploratory activity objectively reflects the anxiety level. The open field test setting, featuring illuminated open space and novelty of environment, are moderately aversive being the ones stipulating some strain in animals manifested through the blood pressure, heart rate and body temperature increase [33].

The test is applied to evaluate the spontaneous motion and research activity in rats. Testing of animals was carried out after reaching them the age of six months. Testing time was from 17 to 19 p.m. Animal behavior in open field was recorded using the Logitech webcam to avoid effects of experimenter’s presence on animal behavior.

Investigation of rat behavior in the elevated cross maze. Test of elevated cross maze has become particularly popular among a large number of adequate and highly specific behavioral models available in modern neurobiology and psychopharmacology [34, 35]. Legitimacy of using this model relies primarily on the fact that as in case of other test models of congenital behavior (open field, black-white box) it is based on the motivation balance of natural anxiogenic stimuli such as open space, elevation relative to the base surface, and the novelty of situation both with simultaneous attempt to explore these unfamiliar conditions. Extraordinary sensitivity of the test (determined later by S. File) to stressful behavioral manipulations, as well as to traditional anxiolytics and anxiogenic drugs, promoted the use of an elevated cross-shaped labyrinth above all as an adequate and valid model for the study of anxiety.

Testing of animals was carried out after reaching them age of six months. Testing time was from 17 to 19 p.m. The animal behavior in open field was recorded using the Logitech web camera to avoid effects of experimenter’s presence on animal behavior.

Rat behavior in this test is an integral result of three motivations, namely the orientation-research reflex, hole exploratory reflex (reflex of darkness preference), and fear of height. Intensity of each motivation is determined by the specific conditions and may vary with effects of various factors, including pharmacological ones.

Investigation of rat behavior in a black-white box. Together with other methods a black-white box test is used to assess the level of animal anx-

камери [36]. Літературні дані свідчать про тісний взаємозв'язок у змінах показників, отриманих з використанням чорно-білої камери і піднятого хрестоподібного лабіринту.

Реєстрували такі показники: час проведений у освітленому та затемненому відсіках, кількість виглядань через отвір у перегородці (це є показником ситуативної тривожності), кількість виходів у освітлений відсік. Час тестування становив 3 хв.

Поведінка щура в даному тесті являє собою інтегральний результат мотивацій: орієнтовно-дослідницької діяльності та норкового рефлексу (рефлекс переваги темряви), що значною мірою нагадує тест піднятого хрестоподібного лабіринту. Інтенсивність кожної мотивації визначається конкретними умовами і може змінюватись при дії різних факторів, в тому числі фармакологічних.

Дослідження больової чутливості щурів. Для дослідження больової чутливості щурів використовували тест відсмикування хвоста. Рефлекс відсмикування хвоста або так званий «*Tail-Flick Test*» [37] базується на вимірюванні латентного періоду реакції уникнення термальних подразників у гризунів. Зазвичай термальні стимули прикладаються до хвоста і коли тварина відчуває дискомфорт, вона реагує раптовим рухом хвоста. Реакція відсмикування хвоста таким чином відбиває больову чутливість тварин. Раніше було показано, що реакція відсмикування хвоста є спінальним рефлексом, який проявляється після перерізків або холодового блокування вищерозташованих ділянок спинного мозку [38]. Подібно до інших рефлексів він також контролюється супраспінальними структурами.

Тварин вміщували у прозорий пластиковий бокс, після чого застосовували термальну радіацію (фокусоване світло) на ділянці хвоста близько 1-2 см від кореня хвоста, що провокувало різкий рух хвоста. Латентний період цього руху хвоста в секундах вимірювали з використанням анальгезіометру (Panlab, LE 7106 Light Beam Analgesy-Meter; за встановленої інфрачервоної інтенсивності 50), він визначався декілька разів поспіль за одну спробу.

Дослідження поведінкових реакцій тварин за допомогою човникових камер. В наших дослідженнях використовувалася човникова камера, що передбачала можливість використання одного безумовного подразника (електричний струм, що подається на ґратчасту підлогу) і двох умовних (електролампа, гучномовець).

Це дало змогу застосувати, розроблену нами методику з використанням одного з цих подразників як основного, а другого — як додаткового, що їх твари-

ety [36]. Literary data indicate a close link in changes of parameters registered with the use of a black-white box and of an elevated cross-shaped labyrinth.

Such parameters as the time spent in illuminated and darkened compartments, number of views through the hole in the septum (i.e. an indicator of situational anxiety), and number of exits in the illuminated compartment were recorded. The test time was 3 minutes.

Behavior of a rat in this test is an integral result of motivations, i.e. the orientation-research activity and hole exploratory reflex (reflex of darkness preference), which is largely like in the elevated cross maze test. Intensity of each motivation is determined by the specific conditions and may vary with effects of various factors, including pharmacological ones.

Investigation of pain sensitivity in rats. To test the pain sensitivity in rats the so-called *Tail-Flick Test* was conducted [37]. The mentioned research approach is based on measuring the latent reaction time of thermal stimuli avoiding in rodents. Typically the thermal stimuli are applied to a tail and when the animal experiences a discomfort it responds with sudden movement of its tail. The tail-flick reaction thus reflects the animal pain sensitivity. The tail-flick reaction was shown being a spinal reflex evident after mechanical cutting or cold blocking of the upstream spinal cord areas [38]. Alike other reflexes it is also under control from the supraspinal structures.

The animals were placed in a transparent plastic box, and then a thermal radiation (i.e. focused light) was applied to the tail area about 1-2 cm from the root of the tail, which provoked the sharp tail movement. Latent period in seconds of this tail motion was measured using an analgeysiometer (Panlab, LE 7106 Light Beam Analgesy-Meter, at a set infrared intensity of 50). It was determined several times in a row in one attempt.

Investigation of animal behavioral reactions using a shuttle box. In our studies, a shuttle box was used, providing the possibility to use one unconditioned stimulus (electric current applied to the grid floor) and two conditioned stimuli (light, sound from a loudspeaker).

As a result we could apply our innovative technique using one of these stimuli as a main one, and the second — as an additional one, that the animal

на має віддиференціювати, реагуючи на них по-різному.

Послідовність і частота виникнення основного та додаткового подразників були рандомізовані, що передбачалося відповідною комп'ютерною програмою за допомогою якою здійснювалося керування експериментом і реєстрація поведінки тварин. З усієї заданої кількості спроб (одне тестування передбачало 100 спроб-циклів) кожний з подразників вмикався приблизно у половині випадків. Тестування тварин після опромінення проводили 10 разів, щотижня.

За допомогою цього методу досліджували вироблення умовних рефлексів активного уникання удару електричним струмом.

Визначали і аналізували такі показники:

- латентний період умовної реакції (час від початку дії умовного подразника до переміщення тварини у безпечний відсік) (Lt);
- загальну кількість умовних рефлексів активного уникання (CR);
- кількість спроб до появи першого умовного рефлексу;
- середню кількість умовних рефлексів у їх серіях (що йдуть один за одним);
- кількість міжсигнальних реакцій (IR).

Усі ці показники давали достатнє уявлення про стан умовнорефлекторної поведінки тварин (здатність тварин до навчання, його динаміку, сталість набутих реакцій, швидкість вироблення умовних рефлексів).

Тестування тварин у човникових камерах пов'язано зі значним емоційно-больовим навантаженням (періодична подача струму, очікування удару струмом і намагання уникнути його). Тому всіх тварин (у тому числі і з контрольної групи) слід розглядати як таких, що зазнають впливу емоційно-больового стресу.

Статистичний аналіз експериментальних досліджень

Для встановлення статистичної значущості змін показників поведінки тварин використовували як не-параметричні, так і параметричні методи [39]. Останні застосовувалися після аналізу розподілу варіант та виявлення нормального їх розподілення. Для усіх застосованих статистичних методів рівень значущості (ймовірність помилкового відхилення нульової гіпотези) був не більшим 5 %. Дані описової статистики вибірок наведені у випадку ненормально розподілених варіант представлені у вигляді медіана [інтерквартильний розмах] (Me[25%;75%]), а нормально розподілених — у вигляді: середня значення $\pm$ помилка середнього ($M \pm m$). Для встановлення

should differentiate responding to them in different ways.

Sequence and frequency of occurrence of the main and additional stimuli were randomized by means of appropriate computer program, which was used to control the experiment and register the animal behavior. Within total number of attempts (100 trials per one test) each stimulus was activated in about a half of the cases. Animal testing after irradiation was performed 10 times weekly.

With this method the development of conditioned reflexes for active avoidance of electric shock was investigated.

Ircp parameters were defined and analyzed:

- latent period of the conditioned response (time from the beginning of conditional stimulus to moving the animal into a safe compartment) (Lt);
- total number of conditioned reflexes of active avoidance (CR);
- number of attempts to emerge of the first conditioned reflex;
- average number of conditioned reflexes in their series (going one after other);
- number of inter-signal reactions (IR).

All these parameters provided a sufficient insight into the pattern of conditioned reflex behavior of animals (the ability of animals to study, its time course, stability of acquired responses, rate of development of conditioned reflexes).

Testing the animals in shuttle boxes is associated with a significant emotional and pain load (periodic current supply, waiting for shock, and attempts to avoid it). All animals therefore (including ones in the control group) should be considered as being exposed to emotional-pain stress.

Statistical analysis of experimental research

To establish the statistical significance of changes in animal behavior both non-parametric and parametric methods were used [39]. The latter was applied upon analysis of distribution of variance and detection of their normal distribution. For all applied statistical methods the significance level (i.e. probability of a false deviation of the null hypothesis) was less than 5%. Data of descriptive statistics of samples is given in case of an abnormally distributed variances presented as a median [interquartile range] (Me [25%; 75%]), and normally distributed in the form of a mean value $\pm$ mean error ($M \pm m$). To establish the significance

значущості різниць між вибірками використовували критерії для двох незалежних груп. Для ненормально розподілених варіант застосовувався критерій Манна-Уїтні. Порівняння нормально розподілених даних проводили за t-критерієм Стюдента. Різницю вважали статистично значущою, якщо рівень вірогідності відповідав значенню $p < 0,05$. Попередню обробку одержаних даних, оформлення графічних ілюстрацій здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel 2007, подальший статистичний аналіз проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 12.0.

Групи обстеження та методи нейропсихіатричного дослідження пренатально опромінених осіб

Радіонейроембріологічні закономірності у людини. Надзвичайна складність структурно-функціональної організації головного мозку людини зумовлює і виключно складний процес церебрального розвитку і, в свою чергу — вразливість до численних помилок, які можуть проявитися у подальшому житті у вигляді нейропсихіатричних розладів. Розвиток головного мозку людини проходить через серії етапів, що перекриваються в часі, які наведені на рис. 1 [40].

Японські і американські радіонейроембріологи дотримуються чотириетапної схеми періодизації пренатального розвитку головного мозку [1, 2].

Етапи цереброгенезу і можливі ефекти опромінення *in utero* під час них презентовані у таблиці 2.

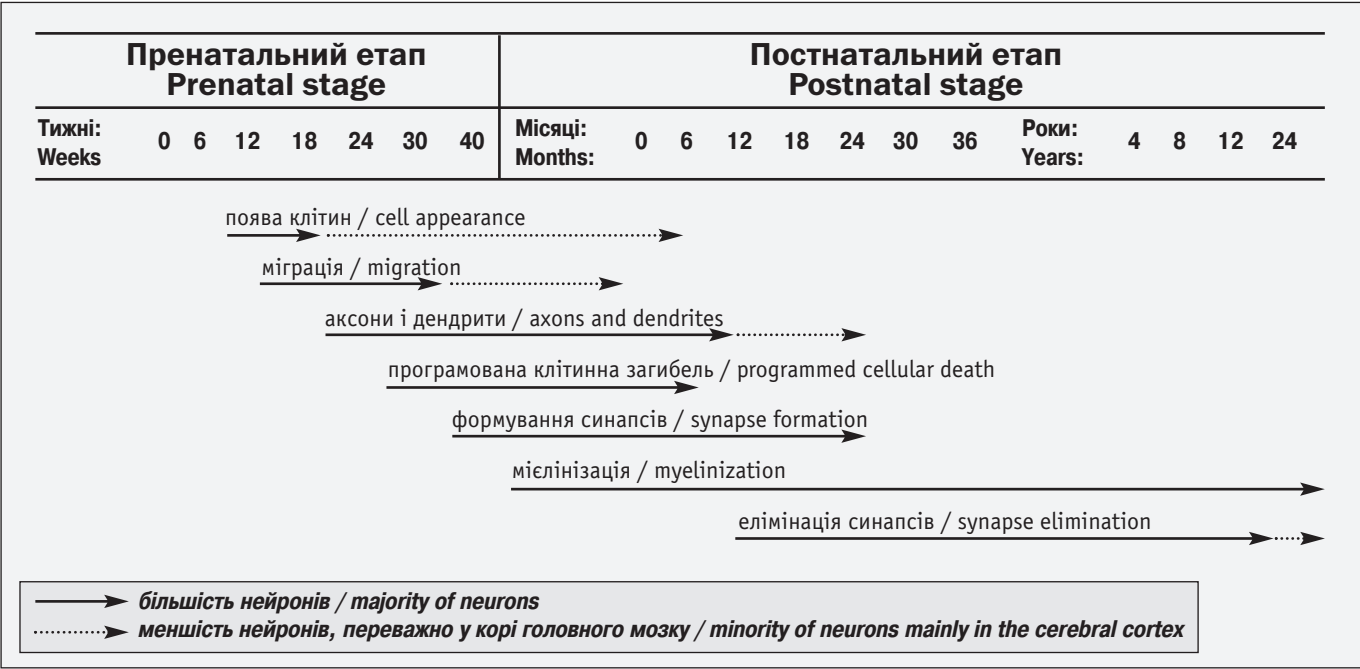


Рисунок 1. Основні етапи розвитку головного мозку людини (адаптовано з [40]).

Figure 1. Key stages of human brain development (adapted from [40]).

of differences between samples the criteria were used for two independent groups. The Mann-Whitney test was used for abnormally distributed variances. Comparison of normally distributed data was performed according to the Student's t-test. Difference was considered statistically significant if probability level corresponded to the value of $p < 0.05$. Preliminary processing of the obtained data and drawing of graphic illustrations was carried out using the computer program Microsoft Excel 2007, further statistical analysis was carried out using the computer program Statistica 12.0.

Study groups and methods of neuropsychiatric examination of prenatally exposed persons

Neuroradioembryological regularities and patterns in human. Extraordinary complexity of structural and functional organization of human brain pre-determines the extremely complex process of cerebral development and, in turn, vulnerability to a lot of errors that can manifest in later life as neuropsychiatric disorders. Development of human brain passes through a series of overlapping stages, which are shown in Fig. 1 [40].

The Japanese and American neuroradioembryologists recognize and follow the four-stage periodization of prenatal brain development [1, 2].

Stages of cerebrogenesis and possible effects of exposure to ionizing radiation *in utero* during the respective time periods are shown in Table 2.

Таблиця 2
Періоди цереброгенезу і потенційні ефекти опромінення *in utero* (адаптовано за [1, 2]).
Table 2
Periods of cerebrogenesis and potential effects of irradiation *in utero* (adapted from [1, 2]).

Період цереброгенезу Cerebrogenesis periods	Основні події цереброгенезу Key events in cerebrogenesis	Потенційні ефекти опромінення <i>in utero</i> під час етапу цереброгенезу Potential effects of irradiation <i>in utero</i> in due course of cerebrogenesis period
I (0–7-й тижні гестації) I st (gestation weeks 0–7)	Утворення нейробластів і нейроглії та їх мітотична активність (проліферація) Appearance of neuroblasts and neuroglia and their mitotic activity (proliferation)	Блокування мітозу/загибель нейрональних/гліальних попередників (відповідає грубим вадам розвитку/загибелі <i>in utero</i>) Blocking of mitosis / death of neuronal/glial precursors (corresponds to crude developmental abnormalities / death <i>in utero</i>)
II (8–15-й тижні гестації) II nd (gestation weeks 8–15)	Проліферація нейронів та їх міграція на постійні місця, початок синаптогенезу, формування мозолястого тіла Proliferation of neurons and their migration to the places of fixation, onset of synaptogenesis, formation of a corpus callosum	Порушення процесу міграції нейронів на постійні місця (призводить до розладів навчання і деяких форм розумової відсталості) / критичний період цереброгенезу Abnormalities of neuron migration to the places of fixation (leading to disorders of studying and some forms of mental retardation) I st critical period of cerebrogenesis
III (16–25-й тижні гестації) III rd (gestation weeks 16–25)	Кілітине диференціювання, прогресивне наростання синаптогенезу, завершення формування основних структур лімбічної системи і її зв'язків, поява первинної цитоархитектоніки мозку, формування асиметрії головного мозку (зокрема домінантності певної півкулі) Cell differentiation, progressive growth of synaptogenesis, completion of basic structures formation in the limbic system and its connections, appearance of the primary cerebral cytoarchitectonics, formation of brain asymmetry (with dominance of a certain hemisphere in particular)	Дезорієнтації відгалужень дендритів або зменшення числа дендритів кожного кортикального нейрона, порушення формування асиметрії мозку (можливі розлади психологічного розвитку і навчання, невизначені ефекти) / критичний період цереброгенезу Disorientation of dendritic branches (abnormal dendritic arborization) or reduction of dendrite number of each cortical neuron, disturbance of brain asymmetry formation (possible disorders of psychological development and learning, unidentified effects) II nd critical period of cerebrogenesis
IV (26-й тиждень – до народження) IV th (gestation week 26 till birth)	Посилення клітинного диференціювання, формування розвинутої цитоархитектоніки, і продовження синаптогенезу. Початок програмованої смерті нейронів (апоптозу). Intensification of cell differentiation, formation of advanced cytoarchitectonics, continuation of synaptogenesis. Beginning of programmed neuronal death (apoptosis).	Порушення нейронального диференціювання, прискорення/змінення апоптозу (автоімунні і нейродегенеративні захворювання, невизначені ефекти) Disorders of neuronal differentiation, acceleration/aberration of apoptosis (autoimmune and neurodegenerative diseases, unidentified effects)

Визначення внутрішньоутробного віку на момент Чорнобильської катастрофи. Одним з найважливіших факторів, які визначають природу пренатального пошкодження головного мозку, є гестаційний вік. Існує ряд можливих помилок в його визначенні на момент певної події (опромінення) [1] Для уникнення цих невизначеностей базуються на даті народження дитини і використовують адаптовану формулу (1), яку застосовували для оцінки гестаційного віку на час атомних бомбардувань Хіросіми і Нагасакі:

$$\text{Дні вагітності (Y)} = 280 - (\text{дата народження} - 26.041986), (1)$$

де відомості про день народження отримували з документації під час інтерв'ю матері, а середню тривалість вагітності приймали за 280 днів.

Гестаційні тижні після фертилізації на час аварії розраховували за формулою (2):

$$\text{Гестаційні тижні (G)} = (Y - 14 \text{ днів}) / 7 \text{ днів}, (2)$$

де G приймали за 0, якщо G < 0.

Дозиметричний супровід досліджень

Використана оцінка доз внутрішнього опромінення ембріону і плоду та еквівалентних доз опромінення головного мозку та щитоподібної залози in utero була виконана на підставі Публікації 88 МКРЗ [41], згідно з якою дози опромінення щитоподібної залози in utero зростають пропорційно до періоду гестації відповідно до збільшення маси щитоподібної залози та активації її метаболізму.

Дозиметрична характеристика обстежених наведена в табл. 3, з якої видно, що дози опромінення ембріону і плоду та еквівалентні дози опромінення головного мозку і щитоподібної залози in utero в основній групі значно вищі, ніж у групі порівняння. Причому ревізія доз на щитоподібну залозу виявила більш ніж подвійне зменшення доз у порівнянні з попередніми оцінками, що підвищує ризики радіологічних ефектів

Верифікація реконструйованих раніше доз пренатального опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи триває.

Групи дослідження

У 2015–2016 рр. за уніфікованим протоколом було обстежено 182 особи, які були розподілені на групи таким чином. Основна група («експоновані») – пренатально опромінені особи (n = 104), народжені 26 квітня 1986 р. – 26 лютого 1987 р. на території радіоактивного забруднення (включаючи Чорнобильську зону відчуження). Група порівняння («не-

Definition of fetal age at the time of the Chernobyl catastrophe. Gestational age is one of the most important factors that determine nature of prenatal damage to the brain. There are several possible errors in its definition at the time of a particular event (i.e. irradiation) [1]. To avoid these uncertainties the calculations are based on birth date of the child with application of adapted formula (1). The last one was used to estimate the gestational age at the time of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki:

$$\text{Pregnancy days (Y)} = 280 - (\text{birth date} - \text{April 26, 1986}) (1)$$

where data on birth day were received from documentation during mother's interview. Average pregnancy duration was considered as 280 days.

Gestation weeks upon conception at the time of the accident were calculated by equation (2):

$$\text{Gestation weeks (G)} = (Y - 14 \text{ days}) / 7 \text{ days}, (2)$$

where G was considered as 0 if G<0.

Dosimetric support of the study

Assessment of doses of internal irradiation of the embryo and fetus and equivalent doses of brain and thyroid gland in utero was performed on the basis of ICRP Publication 88 [41], according to which the doses on thyroid gland in utero increase in proportion to gestation period in accordance with the increase in the mass of thyroid and activating its metabolism.

Dosimetric characteristic of the study subjects is given in Table 3. The Table shows embryonic and fetal effective doses, equivalent doses to the brain and absorbed thyroid doses are significantly higher in the main group vs. the comparison group. Moreover, average thyroid dose is less than half compared with previous assessment. It should increase the risk estimates of radiation-induced effects.

Verification of previously reconstructed doses of prenatal exposure due to the Chernobyl catastrophe is going on.

Study groups

Study of the subjects (n=182) according to unified protocol was conducted in 2015–2016. Main study group (named as «exposed») included persons irradiated in prenatal period (n=104) been born since April 26, 1986 till February 26, 1987 across the territories of radioactive contamination (including the Chernobyl exclusion zone). Comparison group

Таблиця 3
Дози опромінення ембріону і плоду та еквівалентні дози опромінення головного мозку і щитоподібної залози in utero

Доза Dose	Параметр Parameter	Опромінені in utero Exposed in utero (n = 104)	t	p	Група порівняння Comparison group (n = 78)
Доза опромінення ембріону і плоду, мЗв Radiation dose to the embryo and fetus, mSv	M ± SD діапазон / range	59,47 ± 25,30 (16,95–120,52)	8,25	< 0,001	1,23 ± 0,05 (1,15–1,29)
Еквівалентна доза опромінення головного мозку in utero, мЗв Equivalent radiation doses to the brain in utero, mSv	M ± SD діапазон / range	17,06±7,07 (0,001–40,20)	8,25	< 0,001	0,80 ± 0,03 (0,75–0,84)
Еквівалентна доза опромінення щитоподібної залози in utero, мЗв Equivalent thyroid radiation dose in utero, mSv	M ± SD діапазон / range	685,13 ± 548,83 (0–1846,29)	4,25	< 0,001	34,00 ± 26,80 (0,03–69,14)
Еквівалентна доза опромінення щитоподібної залози in utero, мЗв (ревізія) Equivalent thyroid radiation dose in utero, mGy (revised)	M ± SD діапазон / range	297,45 ± 221,46 (0–757,7)			

експоновані») – особи такого ж віку з відповідними соціально-демографічними характеристиками, які не були опромінені in utero внаслідок Чорнобильської катастрофи (n = 78). Перебіг вагітності їхніх матерів відбувався у радіоактивно «чистих» регіонах і в зоні посиленого радіоекологічного контролю (4-й зоні, «внутрішній контроль»).

На момент дослідження вік цих осіб становив 28–30 років («молоді дорослі»).

В основній групі було 54 (52 %) чоловіків і 50 (48 %) жінок, у групі порівняння – 34 (44 %) чоловіків і 44 (56 %) жінок, (t = 0,3; p = 1,0). Середній вік (M ± SD) осіб на момент дослідження в основній групі становив (28,8 ± 1,7) року, в групі порівняння – (28,9 ± 1,6) року (t = -0,2; p = 0,8).

Таким чином, групи обстежених не мали статистично достовірних відмінностей за віком, гендерним складом, освітнім рівнем та іншими традиційними соціально-демографічними показниками. Батьків (здебільшого – матерів) обстежених осіб також долучали до дослідження для виявлення традиційних факторів ризику нейропсихіатричної патології і заповнення дозиметричних анкет для подальшої реконструкції дозових навантажень опромінених in utero осіб.

Методи дослідження

Діагностику розладів психіки і поведінки та захворювань нервової системи здійснювали за діагностичними рубриками і категоріями МКХ-10. Для верифікації діагнозів використовували нейро- і психометричні, нейропсихологічні та нейрофізіологічні методи досліджень.

(named as «unexposed») was represented by subjects (n=78) of the same age with respective social and demographic features been unexposed in utero after the Chernobyl catastrophe. Their mothers gestated pregnancies across the radiologically «clean» regions and in the zone of intensive radioecological control (zone 4, the «internal control»).

Those persons were 28–30 years old («young adults») at the time of study.

There were 54 (52 %) males and 50 (48 %) females in the main study group, and 34 (44 %) males and 44 (56 %) females in comparison group (t = 0.3; p = 1.0). Average age (M ± SD) in the study was (28.8 ± 1.7) years in the main study group, and (28.9 ± 1.6) years in comparisin group (t = -0.2; p = 0.8).

Thus, the surveyed groups had no statistically significant differences in age, gender, educational level or other traditional socio-demographic features. Parents (mostly – mothers) of examined individuals were also involved in the study to identify any traditional risk factors for neuropsychiatric disorders and to complete the dosimetric questionnaires for a further exposure dose reconstruction in subjects irradiated in utero.

Study methods

Diagnostics of mental and behavioral disorders and diseases of nervous system was carried out according to diagnostic sections and categories of the ICD-10. Neurometric and psychometric, neuropsychological and neurophysiological research methods were used to verify the diagnoses.

Відповідно до задач науково-дослідної роботи розробили єдиний протокол уніфікованої діагностики нервово-психічних розладів для фіксації результатів обстеження, а також розробили структуру і заповнили базу даних у форматах електронних таблиць Excel на всіх обстежених осіб.

Клінічне неврологічне і психіатричне дослідження проводили на підставі типових неврологічних оглядів і психіатричних інтерв'ю із застосуванням стандартних діагностичних шкал:

а) розширена шкала недієздатності, EDSS та шкала функціонування за Куртцке, KFS [42];

б) коротка психіатрична оціночна шкала (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) для уніфікованої кількісної оцінки психопатологічних симптомів і психопатології загалом [43].

Для оцінки структури психопатологічного синдрому, певних психічних розладів, психічних функцій, особистості та інтелекту використовували такі психодіагностичні опитувальники і тести:

а) опитувальник загального здоров'я (General Health Questionnaire, GHQ-28) для вивчення соматоформних симптомів, тривоги/безсоння, соціальної дисфункції і тяжкої депресії [44, 45];

б) шкала самооцінки депресії Зунга (Zung Self-Rating Depression Scale, SDS) для визначення немаскованої депресії [46];

в) тест аудиторно-вербального навчання Рея (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) для оцінки мнестичних функцій – вербального навчання і пам'яті, включаючи інгібіцію, ретенцію, кодування і вилучення слухомовної інформації [47, 48];

е) опитувальники для оцінки PTSD: шкала впливу подій Горовіца (Impact of Events Scale, IES) і клінічна шкала для самооцінки дратливості «Дратливість, депресія, тривога» (Irritability, Depression, Anxiety, IDA), яку використовували для оцінки збудження у зв'язку з PTSD.

Для визначення коефіцієнта інтелекту (IQ) використовували шкалу інтелекту дорослих Д. Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS), адаптовану в 1995 р. ДП «Іматон» [49, 50]. Нейрофізіологічні дослідження проводили для оцінки діяльності головного мозку у стані спокою та в процесі обробки сенсорної інформації. Ці дослідження виконували в кабінеті ЕЕГ відділу радіаційної психоневрології ІКР ННЦРМ у першій половині дня в стані пасивного неспання пацієнта.

Реєстрацію ЕЕГ виконували за допомогою 16-канального аналізатора DX-4000 (Харків, Україна). ЕЕГ записували монополярно відповідно до Міжнародної системи «10–20», константу часу

In accordance with the tasks of research work a single protocol for the unified diagnosis of neuropsychic disorders was developed to fix the results of survey, as well as the database structure in Excel spreadsheet formats was developed completed for all surveyed subjects.

Clinical neurological and psychiatric studies were performed on the basis of typical neurological examinations and psychiatric interviews using standard diagnostic scales:

a) Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Kurtzke Functional System (KFS) [42];

b) Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) for unified quantification of psychopathological symptoms and psychopathology as a whole in study subjects [43].

The following psychodiagnostic questionnaires and tests were used to assess the structure of psychopathological syndrome, certain psychiatric disorders, mental functions, personality and intelligence:

a) General Health Questionnaire (GHQ-28) to study the somatoform symptoms, anxiety/insomnia, social dysfunction and severe depression [44, 45];

b) Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) to detect an unmasked depression in study subjects [46];

c) Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to assay the mnesic functions i.e. verbal learning and memory, including inhibition, retention, coding and extraction of oral-aural information [47, 48];

d) questionnaires to estimate the PTSD, namely the Gorovitz Impact of Events Scale (IES) and Clinical scale for self-assessment of irritability – Irritability, Depression, Anxiety (IDA) applied to estimate the agitation related to PTSD.

Wechsler's Adult Intelligence Scale (WAIS), adapted in 1995 by the State Enterprise «Imaton» [49, 50], was used to determine the intelligence quotient (IQ). Neurophysiological studies were conducted to assess the brain activity in state of rest and in processing of sensory information. These studies were performed in the EEG office of Radiation Neurology Department of the NRCRM IKR before noon in a state of passive wakefulness of the patient.

The EEG registration was done using a 16-channel DX-4000 analyzer (Kharkiv, Ukraine). Each time the EEG were recorded in monopolar mode according to the International System «10–20»,

встановлювали на 0,3, фільтри – 75 Гц. ЕЕГ реєстрували у 1) стані пасивного неспання з заплющеними очима протягом 1 хв; 2) стані пасивного неспання з розплющеними очима протягом 30 с; 3) гіпервентиляції при заплющених очах протягом 3 хв; 4) стані пасивного неспання після гіпервентиляції з заплющеними очима протягом 1 хв. Оцінку і інтерпретацію базували на класичних підручниках і атласах з ЕЕГ [51–55].

Здійснювали візуальний і спектральний аналіз ЕЕГ. Епоха спектрального аналізу становила 60 с, частотний діапазон – 1–32 Гц. Із усіх ЕЕГ-записів до проведення аналізу видаляли артефактні фрагменти. Спектральний аналіз виконували із застосуванням загальноприйнятого методу швидкого перетворення Фур'є (Fast Fourier Transformation, FFT). Отримували показники абсолютної спектральної потужності ($\text{мкВ}^2 \cdot \text{Гц}^{-1}$) і домінуючої частоти (Гц) для усього діапазону частот (1–32 Гц), а також домінуючу частоту, абсолютну і відносну (у % до усього спектрального складу) спектральну потужність по основних частотних діапазонах: δ (1–4 Гц), θ (>4–7 Гц), α (>7–12 Гц) і β (>12–32 Гц). Аналізували числові показники і карти топографічного розподілу спектральної потужності основних діапазонів ЕЕГ по скальпу.

Статистичний аналіз

Електронні таблиці Excel (MS Windows) були використані як структура баз даних для накопичування, зберігання та аналізу інформації. Статистичний аналіз проведено у стандартних статистичних пакетах Statistica 10.0 for Windows та SPSS 16.0 за допомогою параметричних та непараметричних критеріїв [56, 57].

Первинну обробку усіх одержаних даних, оформлення графічних ілюстрацій здійснювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та статистичної програми STATISTICA 10.0. Порівняння отриманих оцінок середніх значень проводили за t -критерієм Ст'юдента та F -критерієм Фішера. Використовували параметричні і непараметричні критерії, методи дисперсійно-регресійного аналізу.

Статистичні методи використовували для описативного, варіаційного, регресійно-кореляційного та багатофакторного аналізу результатів клінічних нейропсихіатричних, психометричних, нейро- і психофізіологічних досліджень, а також соціально-демографічних і клініко-інструментальних даних. Статистичний аналіз виконували в ієрархічній послідовності за ступенем складності задачі, що вирішували.

Для загальної, клінічної, психометричної, нейрота психофізіологічної характеристики груп обстеже-

the time constant was set to 0.3, filters – to 75 Hz. The EEG was recorded in the 1) state of passive wakefulness with closed eyes for 1 min, 2) state of passive wakefulness with open eyes for 30 seconds, 3) state of hyperventilation with closed eyes for 3 minutes, 4) state of passive wakefulness after hyperventilation with closed eyes for 1 min. Assessment and interpretation were based on guidelines from the classical EEG textbooks and atlases [51–55].

Both visual and spectral analysis of EEG was performed. Epoch of spectral analysis was 60 second with frequency range of 1–32 Hz. Artifact fragments were removed from all EEG records prior to the analysis. Spectral analysis was performed using the conventional Fast Fourier Transformation (FFT) method. Absolute spectral power ($\mu\text{V}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$) and the dominant frequency (Hz) values for the entire frequency range (1–32 Hz) were registered, as well as the dominant frequency, absolute and relative (in % to the entire spectral composition) of the spectral power values on fundamental frequency ranges: δ (1–4 Hz), θ (> 4–7 Hz), α (> 7–12 Hz) and β (> 12–32 Hz). Numerical indices and mapping patterns of spectral power topographic distribution for the main EEG ranges by the scalp were analyzed.

Statistical analysis

The Microsoft Excel spreadsheets (MS Windows) have been used as a database structure for data collection, storing, and analyzing. Statistical analysis was performed in the standard packages of Statistica 10.0 for Windows and SPSS 16.0 software using parametric and nonparametric criteria [56, 57].

Primary processing of all the data obtained, and drawing of graphic illustrations was performed using the Microsoft Excel 2010 spreadsheets and STATISTICA 10.0 software. Comparison of the mean values was carried out according to the Student's t -test and Fisher's F -test. Both parametric and non-parametric tests and methods of dispersion-regression analysis were used.

Statistical methods were used for descriptive, variational, regression-correlation and multivariate analysis of the results of clinical neuropsychiatric, psychometric, neurophysiological and psychophysiological studies, as well as of socio-demographic and clinical-instrumental data. Statistical analysis was carried out in a hierarchical sequence according to the degree of complexity of the task been solved.

Methods of descriptive statistics were applied for general, clinical, psychometric, neurophysiologi-

них використовували методи дескриптивної статистики.

Для виявлення розбіжностей між групами обстежених осіб використовували параметричні та непараметричні критерії. Нейрофізіологічні паралелі клінічних та патопсихологічних показників досліджували за допомогою кореляційного та регресійного методів аналізу.

Залежними змінними величинами вважали нейропсихіатричні клінічні, психометричні, патопсихологічні і нейрофізіологічні параметри на момент обстеження. Незалежними (що впливають на залежні змінні) — вік при обстеженні, стать, період цереброгенезу на момент аварії, дозові навантаження, додаткові (нерадіаційні) шкідливості, соціально-демографічний статус. Визначення впливу радіаційних і нерадіаційних чинників наслідків Чорнобильської катастрофи і традиційних чинників ризику проводили за допомогою кореляційного, регресійного та дисперсійного методів аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нейробиологічні ефекти внутрішньоутробного опромінення ^{131}I щурів Вістар

Вплив внутрішньоутробного опромінення ^{131}I на поведінкові аспекти активності та тривожності щурів досліджували з використанням тестів відкритого поля, піднятого хрестоподібного лабіринту, чорнобілої та човникової камери

У відкритому полі контрольні щури перетинали в середньому $5 \pm 0,9$ центральних квадратів, тоді як в опромінених щурів даний показник не відрізнявся від рівня контролю і становив $7,1 \pm 1,8$ квадратів. Локомоторна активність, що її визначено за показником кількості перетнутих периферичних квадратів також не відрізнялася у тварин контрольної і експериментальних груп і становила $60,4 \pm 4,6$ та $56,6 \pm 8,0$ квадратів відповідно. При цьому показник кількості виходів тварин у центр відкритого поля також був на одному рівні у контрольних щурів і опромінених тварин, його значення становили відповідно $2,9 \pm 1,1$ та $2,6 \pm 0,6$. Інший показник дослідницької активності — кількість вертикальних стійок — також не відрізнявся у тварин різних експериментальних груп: контрольні щури демонстрували $12,7 \pm 1,5$ підйомів на задні кінцівки, тоді як в опромінених тварин цей показник складав $14,2 \pm 1,5$ вертикальних стійок. Показник кількості дефекацій, який певною мірою відображує емоційально-вегетативне напруження, у контрольній групі становив $2,4 \pm 0,5$ болюсів дефекації, а в опромінених *in utero* тварин вірогідно не відрізнявся і становив $2,7 \pm 0,6$ болюсів дефекації.

cal and psychophysiological characterization of the surveyed groups.

Parametric and non-parametric criteria were used to identify the discrepancies between groups of surveyed persons. Neurophysiological parallels of clinical and pathopsychological parameters were investigated using the correlation and regression analysis methods.

Neuropsychiatric clinical, psychometric, pathopsychological and neurophysiological parameters were considered the dependent variables at the time of survey. Age at examination, gender, period of cerebogenesis at the time of the accident, radiation dose load, additional (non-radiation) hazards, and socio-demographic status were accounted as independent variables (influencing the dependent ones). Determination of impact of radiation and non-radiation factors within the Chernobyl catastrophe aftermath and of traditional risk factors was carried out using correlation, regression and dispersion analysis methods.

STUDY RESULTS

Neurobiological effects of internal ^{131}I irradiation in Vistar rats

Effect of intrauterine ^{131}I -irradiation on behavioral aspects of activity and anxiety was investigated in rats using the approach with the open field tests, elevated cross maze, black-white box and shuttle box.

In open field the control rats crossed averagely 5 ± 0.9 center squares, at that in irradiated rats this figure did not differ from the control level and amounted to 7.1 ± 1.8 squares. The locomotion activity which was determined by the number of crossed peripheral squares also was not different between the control and experimental animals amounting to 60.4 ± 4.6 and 56.6 ± 8.0 squares respectively. Hereafter, the number of animal exits to the open field center was also at the same level in control rats and irradiated animals (respectively 2.9 ± 1.1 and 2.6 ± 0.6). Number of vertical stands as another indicator of research activity again was not different in both experimental groups, namely the control rats demonstrated 12.7 ± 1.5 elevations on the hind limbs, whereas in irradiated animals there were 14.2 ± 1.5 elevations. Number of defections acts as a parameter which to some extent reflects emotional and vegetative stress was 2.4 ± 0.5 in the control group and 2.7 ± 0.6 in animals irradiated *in utero*, being not differ significantly.

За результатами тестування у відкритому полі не виявлено значущих відмінностей між контрольною та експериментальною групами тварин.

У тесті хрестоподібного піднятого лабіринту здебільшого також не було виявлено значущих відмінностей між контрольними тваринами і опроміненими щурами. Так, сумарний час проведений у відкритих рукавах у контрольної групи становив 24,0 (7,1; 34,3) с, тоді як в опромінених він був вірогідно вищим і складав 32,0 (10,2; 44,7) с. Відповідно, не було знайдено відмінностей у показнику тривалості перебування в закритих рукавах лабіринту між контрольними та опроміненими тваринами, який становив 133,2 (103,9; 149,9) с та 105,8 (80,8; 136,8) с, відповідно. Виходячи з цього, логічним уявляється й відсутність різниці між групами контролю та досліду за показниками кількості виходів у відкриті та закриті рукави хрестоподібного лабіринту: відповідно 2,1 (1; 3) та 3,7 (2; 5) для контрольних тварин, та 2,6 (1; 4) та 4,4 (4; 5) для експериментальних щурів. Крім того, рівень показника кількості перетинання центру також не відрізнявся і складав 4,9 (3; 7) та 5,7 (4; 7) відповідно у контрольних щурів та опромінених *in utero*. Водночас, було знайдено суттєву та вірогідну різницю ($p < 0,001$) у показнику дослідницької активності — кількості вертикальних стійок, який у контрольних щурів становив 8,4 (5; 11) вставань на задні лапи у порівнянні з 15,5 (12; 19) стійок в опромінених тварин.

Показники ґрумінгу, який тварини демонстрували під час тестування у піднятому хрестоподібному лабіринті, вірогідно не відрізнялися у тварин контрольної та експериментальної груп. Так, кількість актів ґрумінгу у контрольних тварин становила 1,8 (0; 4), а в опромінених щурів — 2,9 (1; 4); тоді як показник тривалості актів ґрумінгу для контрольної та експериментальної груп щурів становив відповідно 0,8 (0; 7,4) с та 3,7 (0,4; 15,5) с.

Зважаючи на здебільшого відсутність відмінностей у тесті хрестоподібного піднятого лабіринту (за винятком показника кількості вертикальних стійок), можна дійти висновку, що внутрішньоутробне опромінення ^{131}I призводило до певного підвищення рівня дослідницької активності, проте не впливало на тривожність тварин в цілому.

У тесті чорно-білої камери було знайдено певну різницю у показниках тривожності між групами. Так, рівні показників кількості виглядань з темного відсіку та латентного періоду цих виглядань статистично не відрізнявся між групами і становили у контрольній групі 2 (1; 7) та 10,4 (0,75; 20,8) с відповідно, а у експериментальних тварин — 5 (4; 8) та 12,2 (2,7;

No significant differences were found between the control and experimental groups by test results in open field.

In the elevated cross maze test there were for the most part no significant differences between the control animals and irradiated rats. Thus, the total time spent in open arms by animals of control group was 24.0 [7.1; 34.3] seconds, whereas in irradiated ones it was probably higher and amounted to 32.0 [10.2; 44.7] seconds. Accordingly, there were no differences in duration of animal stay in the closed arms between control and irradiated animals, which was 133.2 [103.9; 149.9] seconds and 105.8 [80.8; 136.8] seconds respectively. Proceeding from this no differences between the control and research groups with indicators of number of exits in the open and closed arms of the maze seems obvious. Namely, there were 2.1 [1; 3] and 3.7 [2; 5] exits for the control animals and 2.6 [1; 4] and 4.4 [4; 5] ones for the experimental rats. In addition, the number of center crossings was still not different being 4.9 [3; 7] and 5.7 [4; 7] in control rats and irradiated *in utero* animals respectively. At the same time, a significant and reliable difference ($p < 0.001$) was found in parameter of research activity i.e. the number of vertical stands, which in the control rats was 8.4 [5; 11] vs. 15.5 [12, 19] elevations in irradiated animals.

Parameters of grooming demonstrated by the animals during testing in elevated cross maze were not significantly different in the control and experimental groups. In such a way, the number of acts of grooming in control animals was 1.8 [0; 4] being 2.9 [1; 4] in irradiated rats, whereas the duration of grooming acts in the control and experimental group of rats was 0.8 [0; 7.4] seconds and 3.7 [0.4; 15.5] seconds, respectively.

Considering the absence of differences in elevated cross maze test (except the number of vertical stands) it can be concluded that intrauterine exposure to ionizing radiation from ^{131}I has led to a certain increase in the level of research activity, but did not affect the anxiety of animals generally.

The black-white box test showed some difference in anxiety rates between the groups. Thus, the number of views from the dark compartment and the latent period of these views were not statistically different between the groups and were 2 [1; 7] and 10.4 [0.75; 20,8] in the control group vs. 5 [4; 8] and 12.2 [2.7; 19.2] in experimental animals. At

19,2) с відповідно. Водночас, було знайдено суттєву і вірогідну різницю між тваринами цих груп за показником тривалості перебування у освітленому відсіку, який складав у контрольних тварин 0 (0; 17,9) с та був значно більшим в опромінених *in utero* тварин, де він становив 27,5 (0; 35,6) с ($p < 0,05$).

З іншого боку, разом з відсутністю значущих відмінностей за показником кількості виходів у освітлений відсік 0 (0; 1) у контрольних та 1 (0; 2) у експериментальних тварин), було знайдено значну статистичну тенденцію ($p < 0,08$) щодо різниці показника латентного періоду вищевказаних виходів у освітлений відсік (рис. 4).

Останній показник становив 0 (0; 10,3) с у контрольній групі та 15,2 (0; 30,3) с в опромінених тварин. Тобто, хоча контрольні щури мали тенденцію до більш раннього виходу у освітлений відсік, проте вони проводили там значно менше часу у порівнянні з експериментальними тваринами.

Також знайдено вірогідну різницю ($p < 0,05$) у показнику дослідницької активності — кількості вертикальних стійок, який у контрольних щурів становив 0 (0; 2) вставань на задні лапи у порівнянні з 4 (0; 5) стійок в опромінених тварин.

Аналогічні зміни показнику дослідницької активності мали місце при тестуванні у піднятому хрестоподібному лабіринті, але не у відкритому полі. Тобто, аверсивні умови тестування здебільшого підвищували рівень дослідницької активності в опромінених *in utero* у щурів у порівнянні з контролем.

Показники грумінгу, який тварини демонстрували під час тестування у чорно-білій камері, вірогідно не відрізнялися у тварин контрольної та експериментальної груп. Так, кількість актів грумінгу у контрольних тварин становила 0 (0; 0), а у щурів, опромінених *in utero* — 0 (0; 2); тоді як показник тривалості актів грумінгу для контрольної та експериментальної груп щурів становив відповідно 0 (0; 0) с та 0 (0; 2,2) с.

Таким чином, результати тестування у чорно-білій камері, що їх розглянуто разом з даними, отриманими у тестах відкритого поля та піднятого хрестоподібного лабіринту, наводять на думку, що опромінення ^{131}I *in utero* призводило до підвищення рівня дослідницької активності, проте значних суттєвих змін рівня тривожності тварин при цьому не відбувається.

Дослідження больової чутливості щурів

Для дослідження больової чутливості щурів вимірювали латентний період реакції відсмикування хвоста у відповідь на вплив термальної радіації. Цей показник

the same time, a significant and reliable difference between animals of these groups was found for the length of stay in illuminated compartment, which was 0 [0; 17.9] seconds in control animals being much larger in exposed *in utero* animals, specifically 27.5 [0; 35.6] seconds ($p < 0.05$).

On the other hand, along with no significant difference in the number of outputs to illuminated compartment a significant statistical trend was found ($p < 0.08$) in control and experimental animals regarding a difference between the latent period of such outputs to illuminated compartment (Fig. 4).

The last parameter was 0 [0; 10.3] seconds in the control group and 15.2 [0; 30.3] seconds in irradiated animals. That is, although control rats tended to exhibit an earlier exit to illuminated compartment they however spent much less time vs. experimental animals.

Also, a reliable difference ($p < 0.05$) was found in research activity index i.e. the number of vertical stands, which in control rats was 0 [0; 2] on the back paws vs. 4 [0; 5] stands in irradiated animals.

Similar changes in parameter of research activity occurred within testing in an elevated cross maze, but not in open field. That is, the aversive test conditions mostly increased the level of research activity in irradiated *in utero* rats compared to control.

The parameters of grooming, which the animals demonstrated during testing in a black-white box were not significantly different in the animals of control and experimental groups. So, the number of grooming acts in the control animals was 0 [0; 0] and in rats irradiated *in utero* was 0 [0; 2], whereas the duration of grooming acts in the control and experimental groups of rats was 0 [0; 0] seconds and 0 [0; 2.2] seconds.

Thus, the results of testing in a black-white box, which are considered together with data obtained in the open field tests and the elevated cross maze, suggest that the ^{131}I -irradiation *in utero* led the increased level of research activity, but to no significant changes occurred in the level of animal anxiety.

Investigation of pain sensitivity in rats

Pain sensitivity in rats was assayed by the measurement of latent time of tail-flicking in response to thermal radiation. The value was measured several

визначався декілька разів поспіль — загальна кількість отриманих варіант складала не менше 75 як для контрольної, так і експериментальної групи тварин.

У тварин контрольної групи латентний період реакції відсмикування хвоста становив $(8,29 \pm 0,47)$ с, тоді як в опромінених *in utero* цей показник був меншим і становив відповідно $(6,32 \pm 0,38)$ с, причому ця різниця було визначена як вірогідна ($p < 0,01$).

Встановлення механізму збільшення больової чутливості щурів, опромінених ^{131}I *in utero*, є складним питанням, яке потребує подальшого вивчення. З одного боку, не виключено залучення до реалізації цього ефекту розладів у центральних мозкових механізмах, — наприклад таких, які беруть участь у розвитку стрес-індукованої анальгезії, — а саме мозкових шляхів, проєкції яких йдуть від мигдалини до біляводогінної сірої речовини середнього мозку (PAG) та нисходять до ростровентромедіальної частини стовбуру мозку та дорсальних коренців спинного мозку [37]. Також одним з можливих механізмів є порушення у опіоїдній та/або ендоканабіноїдній системах мозку, оскільки відомо, що ендогенні опіоїдні пептиди, як і агоністи CB1 рецепторів, мають ключову роль у цих процесах [38]. З іншого боку, відомо, що біляводогінна сіра речовина середнього мозку має ключову функцію як у нисхідному контролі болю, так і в антиноциптивному впливі агоністів канабіноїдів [39]. Все це, разом з тим, що CB1 рецептори наявні в дорзальному середньому мозку, наводить на думку про можливу реалізацію ефекту збільшення больової чутливості саме через зміни у CB1 рецепторній активності у PAG.

Оцінку когнітивного статусу проводили вивченням поведінки за допомогою човникової камери. Перед навчанням латентний період виходу щурів з освітленого відсіку у темний був однаковим у тварин контрольної та дослідної груп і становив відповідно $(36,1 \pm 14,4)$ с та $(30,6 \pm 8,0)$ с. Цей показник визначався за результатами двох спроб. Після визначення фонових значень латентного періоду виходу проводили асоціативне навчання, шляхом стимуляції стабілізованим електричним током 0,8 мА у темному відсіку впродовж 15 с.

За допомогою дисперсійно-регресійного аналізу дослідження оцінювали вірогідність і напрямок впливу врахованого чинника (внутрішньоутробного опромінення).

Подані у таблиці 4 дані вказують на вірогідний вплив факту внутрішньоутробного опромінення ^{131}I на показник кількості міжсигнальних реакцій. Оскільки за цих умов водночас спостерігається зменшення кількості умовних рефлексів і подовження трива-

times in a row so the total array of variants amounted to at least 75 both in control and experimental animal groups.

Animals in the control group had a latent time of tail-flicking response of (8.29 ± 0.47) sec, whereas in exposed *in utero* ones the respective value was lower (6.32 ± 0.38) sec and this difference at that was recognized as significant ($p < 0.01$).

Identification of an increased pain sensitivity mechanism in rats irradiated with ^{131}I *in utero* is a complex issue requiring further research. On the one hand, the involvement of disorders of central brain mechanisms is not unlikely in realization of this effect, namely such as those involved in development of stress-induced analgesia, specifically the brain pathways from amygdala to mesencephalic periaqueductal gray matter (PAG) and descending ones to the rostral ventromedial medulla and dorsal spinal roots [37]. Disorders in opioid and/or endocannabinoid brain systems are also possible mechanisms, since it is known that endogenous opioid peptides, as well as the CB1-receptor agonists play a key role in these processes [38]. On the other hand, the key function of mesencephalic periaqueductal gray matter is known both in descending pain control and in antinocipative effect of cannabinoid agonists [39]. All this, coupled with the fact that CB1-receptors are present in dorsal midbrain, suggests that the effect of pain sensitivity increasing may be realized due to changes in CB1-receptor activity in the PAG.

Assessment of cognitive status was conducted by studying the behavior with a shuttle box. The latent period of rat's exit from the lighted compartment into dark one was the same before learning in animals of the control and experimental groups (36.1 ± 14.4) seconds and (30.6 ± 8.0) seconds, respectively). This parameter was determined from the results of two attempts. After determining the background values of latent exit period an associative learning was conducted by stimulation with stabilized electrical current of 0.8 mA in a dark compartment for 15 seconds.

Probability and direction of the effect of a considered factor (i.e. intrauterine irradiation) were evaluated using the dispersion-regression analysis.

Data presented in Table 4 are indicative of a probable effect of intrauterine ^{131}I -irradiation on the number of intersignal reactions. Since under these conditions there is the observed simultaneously decreased number of conditioned reflexes

лості латентного періоду рефлексорних реакцій, ці зміни слід розглядати як ознаку певного пригнічення функції ЦНС, у тому числі, зниження когнітивної здатності.

Таблиця 4
Дані регресійного аналізу кумулятивних значень показників умовно-рефлексорної діяльності щурів Вістар, що зазнали внутрішньоутробного опромінення ¹³¹I (аналіз 162 значень за два місяці спостережень; 24 тварини)

Table 4
Data of regression analysis of cumulative values of indices of conditioned-reflex activity of the Vistar rats exposed to intrauterine ¹³¹I-irradiation: 162 values accounted for two months of observations in 24 animals)

Показник Parameter	Чинник Factor	Коефіцієнти рівняння множинної регресії Equation coefficients of multiple regression		p
Кількість умовних рефлексів активного уникання Number of conditional reflexes of active avoidance	Константа / constant	a0 =	40,6	<0,00001
	Час (дні) / time (days)	a1 =	2,79	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	-62,6	<0,00001
Кількість спроб до появи першого умовного рефлексу Number of attempts before the first conditioned reflex appears	Константа / constant	a0 =	-21,7	<0,1
	Час (дні) / time (days)	a1 =	3,54	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	65,5	<0,00001
Середня кількість умовних рефлексів у серіях Average number of conditioned reflexes in series	Константа / constant	a0 =	2,0	<0,00001
	Час (дні) / time (days)	a1 =	0,18	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	-2,73	<0,00001
Латентний період умовнорефлексорної реакції Latent period of conditioned reflex response	Константа / constant	a0 =	26,2	<0,05
	Час (дні) / time (days)	a1 =	1,4	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	-25,6	<0,05
Кількість міжсигнальних реакцій Number of intersignal responses	Константа / constant	a0 =	26,2	<0,05
	Час (дні) / time (days)	a1 =	1,4	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	-25,6	<0,05

Таким чином, за результатами досліджень поведінкових реакцій тварин у човникових камерах, спостерігається чіткий негативний вплив опромінення: зменшується кількість вироблених умовних рефлексів, подовжується латентний період умовнорефлексорних реакцій, зменшується швидкість навчання тварин і сталість набутих стереотипів.

Клінічна нейропсихіатрична характеристика опромінених in utero осіб

На сьогодні результати діагностики захворювань нервової системи та психічних і поведінкових розладів, а також неврологічно-асоційованої патології за критеріями МКХ-10 свідчать про відсутність значущих розбіжностей між групами експонованих і неекспонованих *in utero* осіб щодо частоти захворювань нервової системи і психічних розладів. Однак, серед неврологічної патології у внутрішньоутробно опромінених осіб переважали розлади вегетативної нервової системи, ранній розвиток проявів цереброваскулярної патології, пароксизмальні стани (синдроми головного болю, мігрень, інколи – епілепти-

and prolongation of latent period of reflex reactions, these changes should be considered as a sign of certain inhibition of the CNS function, including a cognitive decline.

Thus, according to the study results of animal behavioral responses in shuttle box there is a clear negative effect of irradiation, namely the number of produced conditional reflexes is reduced, latent period of conditioned reflex reactions is prolonged, rate of animal learning and constancy of acquired stereotypes are decreased.

Clinical neuropsychiatric characterization of persons irradiated in utero

Results of diagnosis of the nervous system diseases both with mental and behavioral disorders, as well as neurological disease-associated states according to the criteria of ICD-10 point at no significant differences between the groups of exposed and unexposed *in utero* persons regarding frequency of diseases of nervous system and mental disorders. However, the autonomic nervous system disorders, early development of cerebrovascular disease, paroxysmal states (headache syndromes, migraine, epileptiform syndromes sometime), and dorsalgia were prevailed among neurological dis-

формні синдроми), дорсалгії, а також було виявлено 2 хворих на демієлінізуючі захворювання нервової системи. Психічні і поведінкові розлади були представлені у пренатально опромінених осіб переважно розладами адаптації, стрес-асоційованими розладами (специфічний посттравматичний стресовий розлад, соматоформні розлади, тривога, депресія), певними когнітивними розладами на рівні легкого когнітивного дефіциту, органічними психічними розладами, а також коморбідністю нейропсихіатричної патології. Для визначення цієї тенденції потрібне збільшення статистичної потужності дослідження.

За нейрометричною шкалою (EDSS) оцінена ступінь неврологічного дефіциту. Середній бал за EDSS в основній групі і у групі порівняння був однаковим і складав ($M \pm SD$) $0,5 \pm 0,7$ ($t = 0,2$; $p = 0,8$), тобто різниці між групами не було відмічено, і неврологічний дефіцит був мінімальним у обстежених обох груп. Достовірної різниці між окремими шкалами EDSS також виявлено не було.

Дослідження вербальної пам'яті та навчання за тестом RAVLT показало збереженість вербальної пам'яті в усіх обстежених, без достовірних розбіжностей. Подальше продовження дослідження дозволить зробити виважені висновки.

За допомогою короткої психіатричної оцінювальної шкали (BPRS) не було виявлено вірогідного переважаючого психопатологічного симптоматики у осіб основної групи. Середній бал за BPRS (1-16) в основній групі складав ($M \pm SD$) $6,9 \pm 5,2$, в групі порівняння $6,5 \pm 5,6$ ($t = 0,4$; $p = 0,7$).

У віці 28–30 років у внутрішньоутробно опромінених осіб, у порівнянні з неекспонованими однолітками, зберігається дисгармонійність розвитку інтелекту за рахунок відносного зниження вербального інтелекту і відносного підвищення невербального (різниця $pIQ-vIQ$ ($M \pm SD$) в основній групі $1,9 \pm 10,8$ пунктів, у групі порівняння $-3,8 \pm 12,1$ пунктів ($t = 2,2$; $p = 0,03$) (рис. 2).

Така односпрямована дисгармонійність інтелектуального розвитку була виявлена з 10-12-річного віку експонованих *in utero* внаслідок Чорнобильської катастрофи осіб і відмічається дотепер, у віці сталої особистості.

Стан психічного здоров'я за даними психодіагностичних опитувальників представлений на табл. 5.

Таким чином, у групі внутрішньоутробно опромінених виявлено тенденцію до збільшення частоти гірших оцінок за шкалами опитувальника для оцінки PTSD, тоді як шкали опитувальника загального здоров'я GHQ і шкала самооцінки депресії Зун-

eases in persons exposed to ionizing radiation in prenatal period. And also 2 cases of demyelinating diseases of the nervous system were diagnosed. Mental and behavioral disorders were presented in prenatally irradiated individuals mainly as adaptive disorders, stress-associated disorders (specific post-traumatic stress disorder, somatoform disorders, anxiety, depression), certain cognitive disorders at the level of mild cognitive impairment, organic mental disorders, and neuropsychiatric disease comorbidity. Higher statistical power of the study is required to verify this trend.

Degree of neurological deficit was assessed by the neurometric scale (EDSS). Mean EDSS score was the same in both main group and comparison group amounting ($M \pm SD$) 0.5 ± 0.7 ($t = 0.2$; $p = 0.8$). In other words, there was no difference between the groups with minimal neurological deficit in study subjects from both groups. There was also no significant difference between the particular EDSS scales.

Study of verbal memory and learning by the RAVLT test showed a preserved verbal memory in all subjects with no significant differences. Further research is supposed to allow some balanced conclusions here.

No reliable prevalence of psychopathological symptoms in subjects of the main group was revealed by means of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Average BPRS score (1-16) in the main group was ($M \pm SD$) 6.9 ± 5.2 , being in the comparison group 6.5 ± 5.6 ($t = 0.4$; $p = 0.7$).

At the age of 28-30 the disharmony of intellectual development remains in persons exposed to prenatal irradiation in comparison with unexposed peers through the reduced verbal intelligence and relatively increased non-verbal one, namely there is a difference of $pIQ-vIQ$ ($M \pm SD$) in the main group 1.9 ± 10.8 points vs. the comparison group -3.8 ± 12.1 points ($t = 2.2$; $p = 0.03$) (Fig. 2).

Such unidirectional disharmony of intellectual development was discovered since the age of 10–12 years in persons exposed in utero after the Chornobyl catastrophe and is noted till now upon their coming of age.

The state of mental health according to psychodiagnostic questionnaires is presented in Table 5.

Thus, a tendency to increase of frequency of the worse estimates by the questionnaire scales for evaluation of PTSD was found in persons exposed to ionizing irradiation in prenatal period, while there were no any significant differ-

га (SDS) не показали достовірних розбіжностей. Для остаточного визначення є необхідним подальше на-
рощування статистичної потужності.

ences revealed by the GHQ general health ques-
tionnaire scales and the Zune Depression Survey
(SDS).

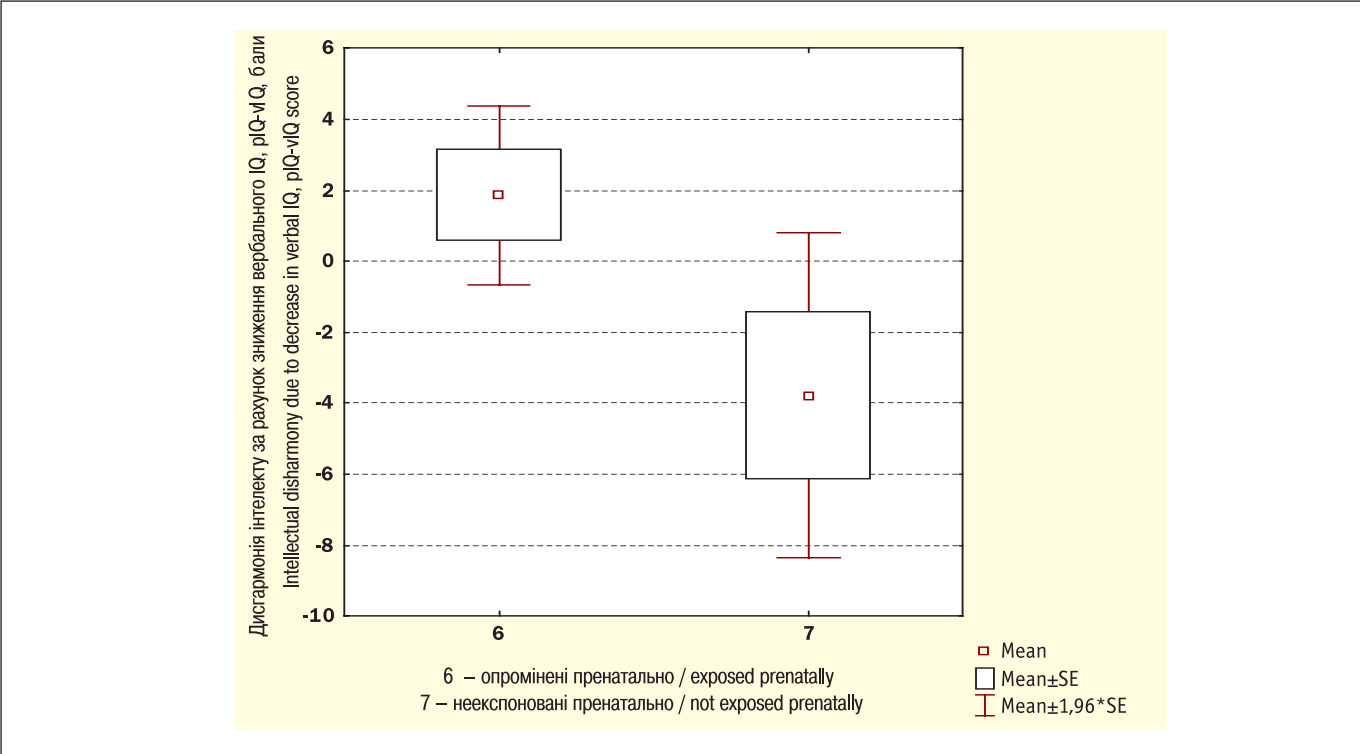


Рисунок 2. Дисгармонійність розвитку інтелекту за рахунок відносного зниження вербального інтелекту і відносного підвищення невербального в експонованих in utero внаслідок Чорнобильської катастрофи осіб.

Figure 2. Disharmony of intellectual development due to relative decrease in verbal intelligence along with relative increase in non-verbal intelligence in persons exposed to ionizing radiation in utero after the Chornobyl NPP accident.

Експоновані внутрішньоутробно по досягненні 28–30 років демонструють тенденцію до більшої частоти патологічних електроенцефалограм за рахунок пароксизмальної активності і «сплющеного» типу електричної активності, що потребує продовження дослідження з метою підвищення статистичної потужності.

Нейрофізіологічний патерн в експонованих in utero осіб відрізнявся тенденціями до зменшення спектральної потужності тета-діапазону біоелектричної активності головного мозку у лівій лобно-скроневій ділянці (табл. 5), що свідчить про гіпокампальну дисфункцію, переважно у домінантній гемісфері.

Одночасне підвищення спектральної потужності альфа- і бета-діапазонів у правій лобно-скроневій ділянці з найбільшою вірогідністю відбиває явища компенсаторної адаптації в недомінантній гемісфері. Біологічним базисом цього ефекту може бути порушення гіпокампального нейрогенезу внаслідок пренатального опромінення.

Tendency towards higher frequency of abnormal electroencephalograms due to paroxysmal activity and «flattened» type of electrical activity was found in the exposed prenatally subjects upon reaching them age of 28–30. These findings require continuation of a study to increase the statistical power.

Neurophysiological pattern of the exposed in utero persons is different with trends of a decreased spectral power of the theta-band cerebral bioelectric activity in the left frontotemporal region (Table 5), indicating a hypocalampal dysfunction mainly in dominant hemisphere.

Simultaneous increase of the alpha and beta spectral power in the right frontotemporal region with the greatest probability reflects the phenomena of compensatory adaptation in a non-dominant hemisphere. Disorders of hypocalampal neurogenesis due to prenatal irradiation can be a biological basis of this effect.

Таблиця 4
Стан психічного здоров'я осіб основної групи і порівняння за даними опитувальників

Table 4
Mental health of subjects from the main group and the comparison group (data from questionnaires)

Тест або шкала Test or scale	Основна група, M ± SD Main group, M ± SD (n = 104)	t	p	Група порівняння Comparison group (n = 78)
Опитувальники для оцінки PTSD / questionnaires for PTSD evaluation:				
Шкала споминів про події Чорнобильської катастрофи (IES) – PTSD Scale of memories/experience of the Chernobyl catastrophe (IES) – PTSD	5,0 ± 6,3	1,4	0,2	3,6 ± 6,2
Шкала для самооцінки дратливості (IDA) – PTSD Self-rating scale of irritability (IDA) – PTSD	3,1 ± 2,4	-0,2	0,9	3,1 ± 2,5
GHQ-28A (соматоформні симптоми) GHQ-28A (somatoform symptoms)	6,0 ± 3,5	-0,3	0,7	6,2 ± 3,7
GHQ-28B (тривога/ безсоння) GHQ-28B (anxiety/ insomnia)	5,2 ± 3,9	-0,1	0,9	5,3 ± 4,8
GHQ-28C (соціальна дисфункція) GHQ-28C (social dysfunction)	6,4 ± 2,3	-1,1	0,3	6,9 ± 3,4
GHQ-28D (тяжка депресія) GHQ-28D (severe depression)	2,1 ± 2,9	-0,5	0,6	2,3 ± 3,2
GHQ-28 (за Лікертом: 0-1-2-3) GHQ-28 (Likert scale score: 0-1-2-3)	19,5 ± 9,7	-0,4	0,7	20,2 ± 12,7
Шкала самооцінки депресії Зунга (SDS) Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)	42,1 ± 9,8	-0,4	0,7	42,8 ± 10,2
MMSE, загальна оцінка MMSE, total score	28,4 ± 1,3	0,2	0,8	28,3 ± 2,3
Тест інтелектуальності Векслера для дорослих (WAIS), загальна оцінка (IQ) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) for adults, total score (IQ)	106,8 ± 11,0	1,4	0,2	103,0 ± 15,7
Тест інтелектуальності Векслера для дорослих (WAIS), вербальний (vIQ) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) for adults, verbal (vIQ)	105,1 ± 12,6	0,3	0,8	104,3 ± 17,5
Тест інтелектуальності Векслера для дорослих (WAIS), перформансний (pIQ) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) for adults, performance (pIQ)	107,0 ± 9,4	2,7	0,01	100,7 ± 13,5
Дисгармонія IQ (pIQ- vIQ) IQ disharmony (pIQ- vIQ)	1,9 ± 10,8	2,2	0,03	-3,8 ± 12,1

Достовірне зменшення відносної спектральної потужності тета-діапазону (гіпокампального ритму) у пренатально експонованих осіб представлено на рисунку 3.

Виявлені вірогідні та потужні лінійні кореляційні зв'язки між інтелектом і біоелектричною активністю головного мозку в експонованих осіб. Збільшення потужності повільнохвильової (дельта) активності та, відповідно, зменшення домінантної частоти електричної активності мозку асоційовані зі зменшенням коефіцієнту інтелектуальності, що показано на рисунку 4. Причому ці залежності стосувалися переважно вербального і загального інтелекту, а не перформансного інтелекту. Зазначено, що зменшення домінантної частоти ЕЕГ у лівій, домінантній, гемісфері асоційовано зі зменшенням вербального та загального IQ, тоді як зменшення домінантної

Significant decrease of the theta-band relative spectral power (i.e. hippocampal rhythm) in prenatally exposed individuals is presented in Figure 3.

Significant and strong correlation between the intelligence and cerebral bioelectric activity were revealed in exposed individuals. Increase in the slow-wave (delta) activity power and accordingly the reduction of dominant frequency of cerebral electrical activity were associated with decreased coefficient of intelligence (see Figure 4). Notably, these dependencies were mainly related to verbal and general intelligence, but not to performance intelligence. It was noted that the reduction of dominant EEG frequency in the left, dominant, hemisphere was associated with decrease in verbal and total IQ, while the reduction of dominant

Таблиця 5
Результати комп'ютерної електроенцефалографії (кЕЕГ) у внутрішньоутробно опромінених осіб і неекспонованих

Table 5
Computerized electroencephalography (сЕЕГ) data in prenatally exposed and unexposed persons

Параметр кЕЕГ сЕЕГ parameter	Основна група, M ± SD Main group, M ± SD (n = 104)	t	p	Група порівняння Comparison group (n = 78)
Відносна потужність тета-активності у відведенні F7, % Relative theta-power in F7 lead, %	26,6 ± 3,5	-2,6	0,01	28,1 ± 3,5
Відносна потужність тета-активності у відведенні T3, % Relative theta-power in T3 lead, %	26,9 ± 3,4	-2,4	0,02	28,2 ± 3,4
Відносна потужність тета-активності у відведенні O2, % Relative theta-power in O2 lead, %	22,1 ± 4,4	-2,5	0,01	23,9 ± 4,2
Відносна потужність альфа-активності у відведенні F1, % Relative alpha-power in F1 lead, %	33,7 ± 9,6	2,3	0,02	30,2 ± 8,6
Відносна потужність альфа-активності у відведенні F7, % Relative alpha-power in F7 lead, %	33,5 ± 8,1	2,1	0,04	30,6 ± 8,5
Відносна потужність альфа-активності у відведенні O1, % Relative alpha-power in O1 lead, %	42,5 ± 10,5	2,1	0,04	38,8 ± 10,4
Відносна потужність альфа-активності у відведенні O2, % Relative alpha-power in O2 lead, %	43,5 ± 10,0	2,5	0,01	39,4 ± 9,7
Відносна потужність бета-активності у відведенні P3, % Relative beta-power in P3 lead, %	15,0 ± 3,4	-2,5	0,01	16,6 ± 4,3
Відносна потужність бета-активності у відведенні P4, % Relative beta-power in P4 lead, %	14,8 ± 3,0	-2,0	0,05	15,9 ± 4,0
Абсолютна бета-потужність у відведенні F4, мкВ ² ·Гц ⁻¹ Absolute beta-power in F4 lead, μV ² ·Hz ⁻¹	6,7 ± 2,5	-2,0	0,05	7,8 ± 4,3
Абсолютна бета-потужність у відведенні C4, мкВ ² ·Гц ⁻¹ Absolute beta-power in C4 lead, μV ² ·Hz ⁻¹	5,6 ± 2,2	-2,0	0,04	6,5 ± 3,7
Відносна сумарна тета-активність, % Relative integral theta-power, %	23,8 ± 6,0	-1,3	0,2	25,1 ± 5,7
Відносна сумарна альфа-активність, % Relative integral alpha-power, %	33,5 ± 10,3	1,3	0,2	31,3 ± 8,9
Відносна сумарна бета-активність, % Relative integral beta-power, %	14,3 ± 3,8	-1,7	0,09	15,4 ± 4,3
Співвідношення відносної сумарної дельта- і бета-активності до відносної сумарної альфа- і тета-активності (DB/AT), % Ratio of relative integral delta-activity and beta-activity to relative integral alpha-activity and beta-activity (DB/AT), %	0,6 ± 0,2	-1,6	0,1	0,7 ± 0,2
Співвідношення абсолютної сумарної дельта- і бета-потужності до абсолютної сумарної альфа- і тета-потужності (DB/AT), мкВ ² ·Гц ⁻¹ Ratio of absolute integral delta-activity and beta-activity to absolute integral alpha-activity and beta-activity (DB/AT), μV ² ·Hz ⁻¹	0,7 ± 0,2	-1,7	0,1	0,7 ± 0,2

частоти у правій, недомінантній, гемісфері - зі зменшенням невербального IQ.

Отримані результати можуть свідчити про порушення кортикально-лімбічної системи, переважно у домінантній (лівій) гемісфері у пренатально опромінених осіб. Потенційним нейрорадіоембріологічним механізмом цих знахідок може бути порушення гіпокампального нейрогенезу.

frequency in the right, non-dominant, hemisphere, was linked to decrease in non-verbal IQ.

Obtained results may indicate the disorders in cortical-limbic system, mostly in a dominant (left) hemisphere in prenatally irradiated individuals. Abnormal hippocampal neurogenesis may be a potential neuroradioembryological mechanism here.

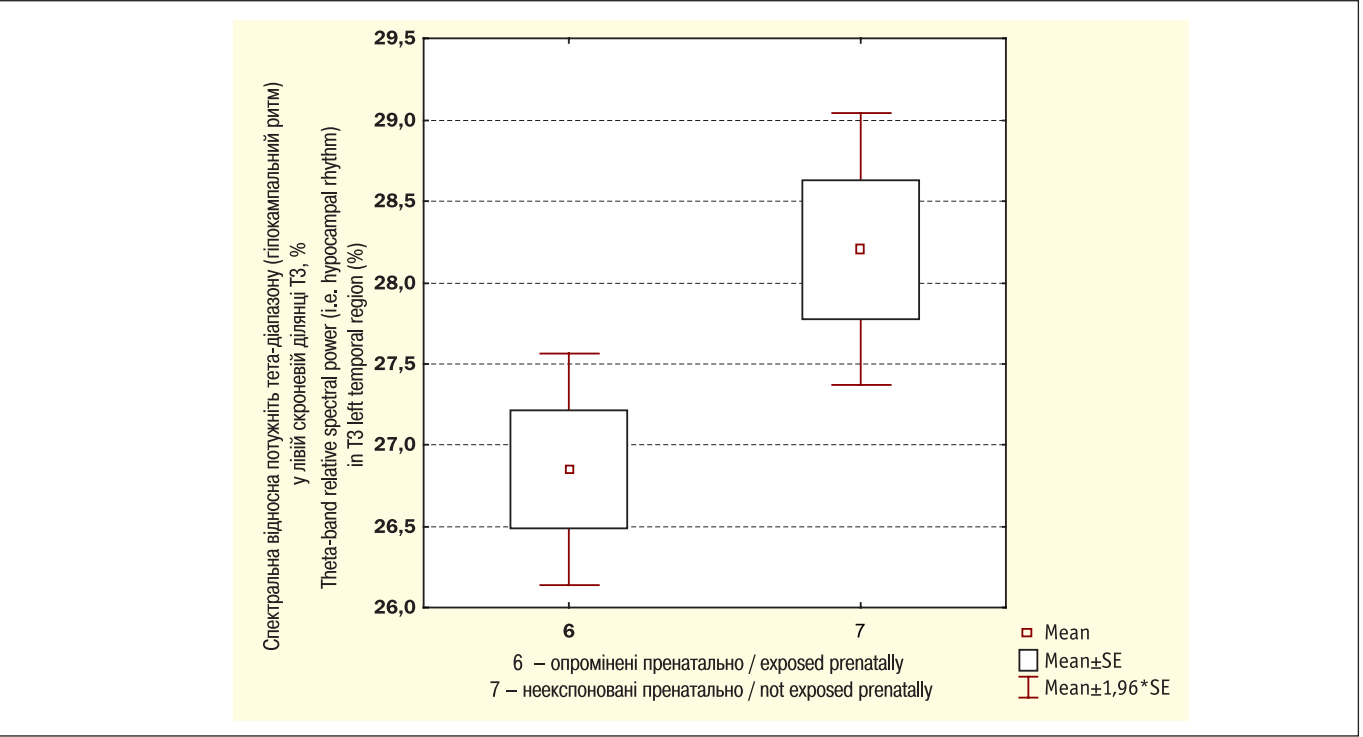


Рисунок 3. Відносна спектральна потужність тета-діапазону (гіпокампального ритму) у пренатально експонованих осіб.

Figure 3. Theta-band relative spectral power (i.e. hippocampal rhythm) in prenatally exposed persons.

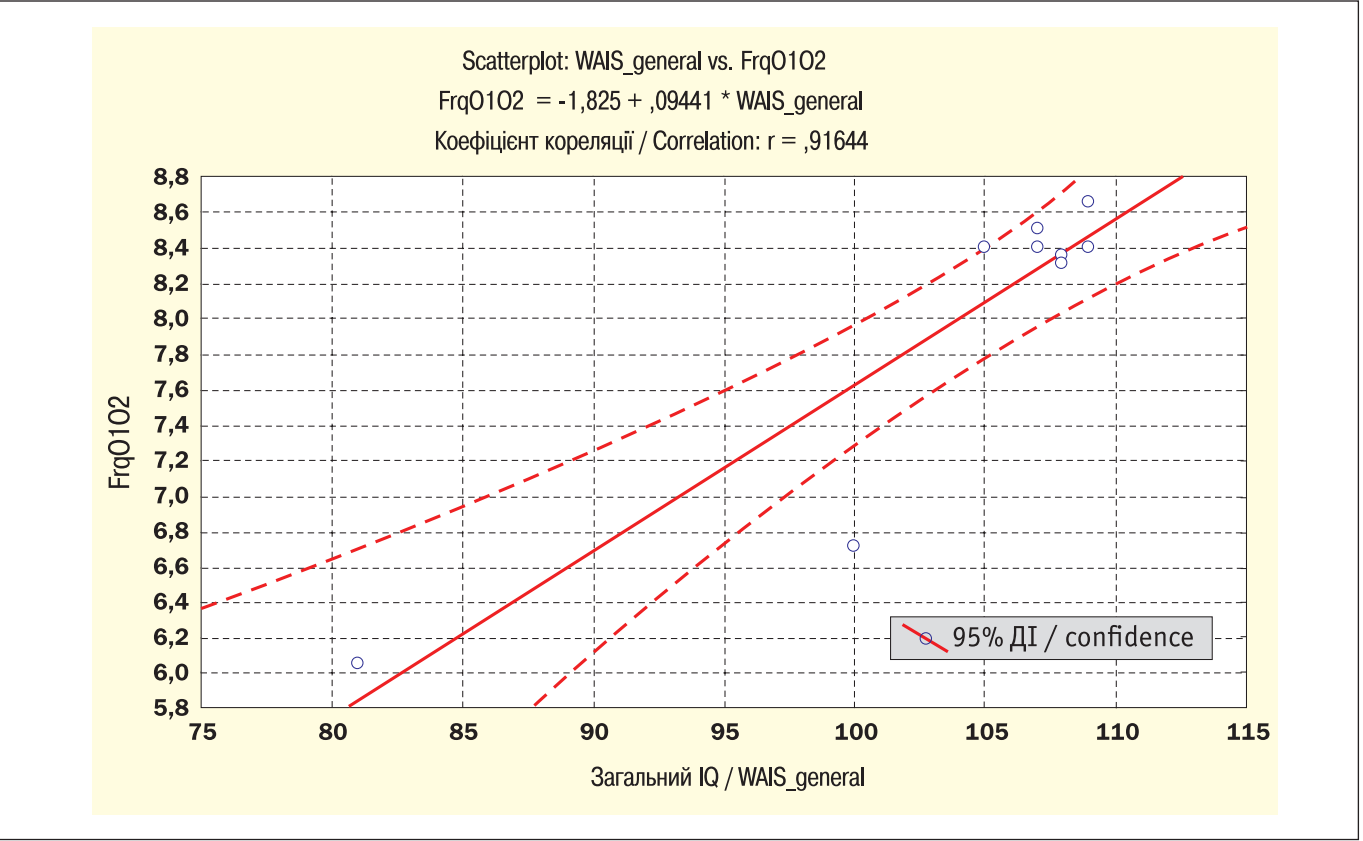


Рисунок 4. Лінійна залежність коефіцієнта інтелектуальності (IQ) від домінантної частоти електричної активності головного мозку у потиличних ділянках в експонованих осіб.

Figure 4. Lineal dependence of IQ on dominant frequency of cerebral electrical activity in occipital regions in exposed persons.

ВИСНОВКИ

1. На створеній моделі внутрішньоутробного опромінення щурів Вістар ^{131}I шляхом одноразового перорального введення на 11–12-ту добу гестації радіонуклід активністю 27,5 кБк (доза на щитоподібну залозу плоду склала $(0,72 \pm 0,14)$ Гр) проведено дослідження з визначення нейрорадіоембріологічних ефектів у віддаленому періоді – у 8–10-місячних тварин (що дорівнює віку людини 29–30 років). Встановлені в експерименті зміни в поведінкових реакціях, у тому числі, за тестом активного уникання в човниковій камері, визначено зниження виробки умовно-рефлекторних реакцій, що свідчить про погіршення когнітивних властивостей мозку опромінених тварин.

2. Порівняльна оцінка експериментальних і клінічних радіоенейро-ембріологічних робіт підтверджує радіовразливість ЦНС до дії навіть малих доз іонізуючої радіації, зокрема ^{131}I . Наші клінічні й експериментальні дослідження осіб, внутрішньоутробно опромінених на радіоактивно забруднених територіях внаслідок аварії на ЧАЕС, в тому числі у Чорнобильській зоні відчуження, у порівнянні з відповідними дозами від ^{131}I в експерименті переконливо свідчать про наявність когнітивного дефіциту і емоційно-поведінкових розладів. Це може бути пояснено порушенням гіпокампального нейрогенезу внаслідок опромінення, у більшій мірі – ^{131}I .

3. У внутрішньоутробно опромінених на радіоактивно забруднених територіях, у тому числі Чорнобильській зони відчуження, осіб у віці 28–30 років, зберігається характерний когнітивний дефіцит, який полягає у збереженні виявленої в дитинстві (10–12 років) дисгармонії інтелектуального розвитку за рахунок відносного зниження вербального інтелекту в порівнянні з відносним зростанням невербального інтелекту, що може свідчити про дисфункцію кортико-лімбічної системи, особливо, гіпокампу, домінантної гемісфери. Можливим чинником цього ефекту є пренатальний вплив радіоактивного йоду, доза in utero від якого на щитоподібну залозу є досить високою.

4. Зниження спектральної потужності тета-діапазону (4–7 Гц) біоелектричної активності головного мозку у лівій лобно-скроневій ділянці у внутрішньоутробно опромінених осіб свідчить про гіпокампальну дисфункцію, переважно у домінантній гемісфері. Біологічним базисом цього ефекту може бути порушення гіпокампального нейрогенезу внаслідок пренатального і постнатального опромінення. Можливим чинником цього ефекту є пренатальний і постнатальний вплив радіоактивного йоду.

CONCLUSIONS

1. Study to determine the neuroradioembryological effects in remote period, namely in 8–10-months old animals (corresponding to about 29–30 years old humans), was conducted on the created model of in utero ^{131}I -irradiation of Wistar rats by a single oral administration of radionuclide with activity of 27.5 kBq at the 11–12 days of gestation (fetal thyroid dose (0.72 ± 0.14) Gy). Changes in behavioral reactions including the test of active avoidance in a shuttle box and decreased development of conditioned-reflex reactions indicating a deterioration of cerebral cognitive properties in irradiated animals were established in experiment.

2. Radiation vulnerability of the central nervous system to even low-dose ionizing radiation, in particular of ^{131}I , was proven in a comparative review of experimental and clinical neuroradioembryological research data. Our clinical and experimental study results in persons irradiated in utero in contaminated territories after the Chernobyl accident including the Chernobyl exclusion zone in comparison with effects of corresponding ^{131}I doses in experiment convincingly testify to the presence of cognitive deficit both with emotional and behavioral disorders. This may be explained by abnormal hippocampal neurogenesis due to irradiation with a greater extent to ^{131}I .

3. The characteristic cognitive deficit persist in persons aged 28–30 years been irradiated in utero in contaminated territories including the Chernobyl exclusion zone. Namely, there is a persisting disharmony of intellectual development discovered in a childhood (in 10–12 years) due to the relative decrease of verbal of intelligence unlike the relative increase of non-verbal intelligence that can indicate a dysfunction of cortico-limbic system, especially hippocampus, in dominant hemisphere. Prenatal impact of radioactive iodine with rather high in utero thyroid dose can be a possible factor here.

4. Decreased theta-band (4–7 Hz) spectral power of cerebral bioelectric activity in the left frontotemporal region in persons irradiated in utero points to the hippocampal dysfunction predominantly in a dominant hemisphere. Abnormalities in hippocampal neurogenesis due to prenatal and postnatal irradiation can be a biological basis of this effect. Prenatal and postnatal impact of radioactive iodine is a possible causative factor here.

5. Інноваційні підходи до соціальної адаптації, психопрофілактики та психореабілітації полягають у принципі максимально ефективного використання і розвитку саме тих психологічних та когнітивних властивостей постраждалих, які в них найбільш розвинуті. В освітнянсько-профорієнтаційній роботі з внутрішньоутробно опроміненими особами слід використовувати потенціал відносно збільшеного невербального інтелекту. Психологічні та психотерапевтичні втручання мають бути зосереджені на техніках особистісного росту і когнітивно-поведінковій терапії. Фармакологічні втручання доцільні лише при наявності соматоневрологічних і психічних розладів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- ICRP Publication 49 Developmental effects of irradiation on the brain of the embryo and fetus. - A report of a Task Group of Committee 1 of the International Commission on Radiological Protection, 1986. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Frankfurt : Pergamon Press, 1986. 43 p.
- Radiation risks to the developing nervous system : Proceedings of International Symposium / ed. by H. Kriegel, W. Schmahl, G.B. Gerber, F.-E. Stieve. Stuttgart, New York : G. F. Verlag, 1986. 435 p.
- Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Москва : Атомиздат, 1971. 317 с.
- Prasad K. N. Radiation injury prevention and mitigation in humans. Boca Raton, FL : CRC Press, Taylor & Francis group, 2012. 196 p.
- Nyagu A. I., Loganovsky K. N., Pott-Born R., Repin V. S., Nechayev S. Yu., Antipchuk Y. Y. et al. Effects of prenatal brain irradiation as a result of the Chernobyl accident. Int. J. Rad. Med. 2004. Vol. 6 (1-4), Special Issue. P. 91-107.
- Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K., Nechayev S. Yu., Antipchuk Y. Y., Bomko M. A. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. The J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2008. Vol. 20, no. 3. P. 274-291.
- World Health Organization. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH) / ed. by B. Bennett, M. Repacholi, Zh. Carr. Geneva : World Health Organization, 2006. 160 p.
- Aldridge K. A., Wang L., Harms M. P., Moffitt A. J., Cole K. K., Csernansky J. G., Selemon L. D. Longitudinal analysis of regional brain volumes in macaques exposed to X-irradiation in early gestation. PLoS One. 2012. Vol. 7(8). P. e43109. doi: 10.1371/journal.pone.0043109.
- Nowakowski R. S., Hayes N. L. Radiation, retardation and the developing brain: time is the crucial variable. Acta P?diatrica. 2008. Vol. 97. P. 527-531.
- Friedman H. R., Selemon L. D. Fetal irradiation interferes with adult cognition in the nonhuman primate. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 68, no. 1. P. 108-111.
- Yang B., Ren B. X., Tang F. R. Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. Brain Dev. 2016. pii: S0387-

5. Innovative approaches to social adaptation, psychoprophylaxis, and psychorehabilitation consist in a principle of most effective use and development of those particular psychological and cognitive properties in survivors, which are already most developed in them. Potential of a relatively increased non-verbal intelligence should be used within work on educational-professional orientation of persons irradiated in utero. Psychological and psychotherapeutic interventions should focus on the personal growth techniques and cognitive-behavioral therapy. Pharmacological interventions are only feasible in the presence of somatoneurological and mental disorders.

REFERENCES

- ICRP Publication 49 Developmental effects of irradiation on the brain of the embryo and fetus. - A report of a Task Group of Committee 1 of the International Commission on Radiological Protection, 1986. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Frankfurt: Pergamon Press, 1986. 43 p.
- Kriegel H, Schmahl W, Gerber GB, Stieve F-E, editors. Radiation Risks to the Developing Nervous System / Proceedings of International Symposium. Stuttgart, New York: G. F. Verlag, 1986. 435 p.
- Bond V, Flidner T, Arshambo D. Radiation death in mammals. Moscow: Atomizdat Publ; 1971. 317 p. Russian.
- Prasad KN. Radiation injury prevention and mitigation in humans. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis group; 2012. 196 p.
- Nyagu AI, Loganovsky KN, Pott-Born R, Repin VS, Nechayev SYu, Antipchuk YY, et al. Effects of prenatal brain irradiation as a result of the Chernobyl accident. Int J Rad Med. 2004;6(1-4), Spec Iss:91-107.
- Loganovsky KN, Loganovskaja TK, Nechayev SYu, Antipchuk YY, Bomko MA. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008;20(3):274-91.
- World Health Organization; Bennett B, Repacholi M, Carr Zh, editors. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH). Geneva: World Health Organization, 2006. 160 p.
- Aldridge KA, Wang L, Harms MP, Moffitt AJ, Cole KK, Csernansky JG, Selemon LD. Longitudinal analysis of regional brain volumes in macaques exposed to X-irradiation in early gestation. PLoS One. 2012;7(8):e43109. doi: 10.1371/journal.pone.0043109.
- Nowakowski RS, Hayes NL. Radiation, retardation and the developing brain: time is the crucial variable. Acta P?diatrica. 2008;97:527-31.
- Friedman HR, Selemon LD. Fetal irradiation interferes with adult cognition in the nonhuman primate. Biol. Psychiatry. 2010;68(1):108-111.

- 7604(16)30104-8. doi: 10.1016/j.braindev.2016.07.008. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2016.07.008>
12. Варечий В. В., Ракочи А. Г., Дмитриева И. Р., Высоцкая Т. Н. Влияние облучения в период кортикогенеза на функциональное состояние центральной нервной системы. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Книга 3. Радиобиологические аспекты Чернобыльской катастрофы /под ред. М. И. Руднева, П. П. Чаяло. Киев : МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. С. 124-135.
13. Черченко А. П., Шамаев М. И., Нагорный Е. О., Величко О. М., Білоус О. І. Вплив хронічного внутрішнього опромінення малими дозами цезію-137 на функціональний стан ЦНС лабораторних тварин та їх нащадків. Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / за ред. Ю. П. Зозулі. Київ, 1998. С. 208-224.
14. Verreet T., Quintens R., Van Dam D., Verslegers M., Tanori M., Casciati A. et al. A multidisciplinary approach unravels early and persistent effects of X-ray exposure at the onset of prenatal neurogenesis. *J. Neurodev. Disord.* 2015. Vol. 7, no. 1. P. 3-24. doi: 10.1186/1866-1955-7-3.
15. Heiervang K. S. In utero radiation exposure and cognitive function: a study of Norwegians exposed prenatally to Chernobyl fallout : PhD Dissertation, Department of Psychology, Faculty of Social Sciences, University of Oslo, Norway, 2011. 64 p.
16. Буртова Е. Ю., Кантина Т. Э., Белова М. В., Акеев А. В. Когнитивные нарушения у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в период пренатального развития. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 4. С. 20-23.
17. Burtovaya E. Yu., Kantina T. E., Belova M. V., Akleev A. V. Cognitive impairments in subjects exposed to radiation during prenatal development. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2016. Vol. 46, no. 7. P. 733-736.
18. Selemon L. D., Wang L., Nebel M. B., Csernansky J. G., Goldman-Rakic P. S., Rakic P. Direct and indirect effects of fetal irradiation on cortical gray and white matter volume in the macaque. *Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 57(1). P. 83-90.
19. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain? *Data Science Journal.* 2009. No. 8. P. BR13-BR35. URL: http://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8_BR13/article.
20. Friedman H. R., Selemon L. D. Fetal irradiation interferes with adult cognition in the nonhuman primate. *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 68, № 1. P. 108-111.
21. Cacao E., Cucinotta F. A. Modeling impaired hippocampal neurogenesis after radiation exposure. *Radiat. Res.* 2016. Vol. 185, no. 3. P. 319-331. doi: 10.1667/RR14289.S1.
22. Buratovic S. Low-dose ionizing radiation induces neurotoxicity in the neonate. Acute or fractionated doses and interaction with xenobiotics in mice : PhD Dissertation, Uppsala University, Sweden, 2016. 61 p.
23. Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality following exposure to ionizing radiation. *Clin. Neuropsychiatry.* 2013. Vol. 10, no. 3-4. P. 174.
24. Parihar V. K., Allen B., Tran K. K., Macaraeg T. G., Chu E. M., Kwok S. F. et al. What happens to your brain on the way to Mars. *Sci. Adv.* 2015. Vol. 1, no. 4. pii: e1400256.

11. Yang B, Ren BX, Tang FR. Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. *Brain Dev.* 2016. pii: S0387-7604(16)30104-8. doi: 10.1016/j.braindev.2016.07.008.
12. Varetiskij W, Rakochi AG, Dmitrieva IR, Vysotskaya TN. [Effects of irradiation in the period of corticogenesis on the functional state of the central nervous system]. In: Rudnev MI, Chayalo PP, editors. Medical consequences of the Chornobyl NPP accident. Book 3. Radiobiological aspects of the Chornobyl catastrophe. Kyiv: MEDECOL MNIITS BIO-ECOS; 1999. p. 124-35. Russian.
13. Cherchenko AP, Shamayev MI, Nagornyi EO, Velichko AM, Bilous OI. [Impact of chronic internal low-dose irradiation by cesium-137 on functional state of the central nervous system of laboratory animals and their descendants]. In: Zozulua Yu.P., editor. Chronic impact of low radiation doses on the nervous system. Experimental research and clinical observations. Kyiv; 1998. p.208-24. Ukrainian.
14. Verreet T, Quintens R, Van Dam D, Verslegers M, Tanori M, Casciati A, et al. A multidisciplinary approach unravels early and persistent effects of X-ray exposure at the onset of prenatal neurogenesis. *J Neurodev Disord.* 2015;7(1):3-24. doi: 10.1186/1866-1955-7-3.
15. Heiervang KS. In utero radiation exposure and cognitive function: a study of Norwegians exposed prenatally to Chernobyl fallout [PhD Dissertation]. Department of Psychology, Faculty of Social Sciences, University of Oslo, Norway; 2011. 64 p.
16. Burtovaya EYu, Cantina TE, Byelova MV, Akleev AV. [Cognitive impairment in persons exposed to radiation impact in prenatal development period]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(4):20-3. Russian
17. Burtovaya, EYu, Kantina TE, Belova MV, Akleev AV. Cognitive impairments in subjects exposed to radiation during prenatal development. *Neurosci Behav Physiol.* 2016;46(7):733-6.
18. Selemon LD, Wang L, Nebel MB, Csernansky JG, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Direct and indirect effects of fetal irradiation on cortical gray and white matter volume in the macaque. *Biol. Psychiatry.* 2005;57(1):83-90.
19. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain? *Data Science Journal.* 2009;8:BR13-BR35. URL: http://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8_BR13/article.
20. Friedman HR, Selemon LD. Fetal irradiation interferes with adult cognition in the nonhuman primate. *Biol Psychiatry.* 2010;68(1):108-11.
21. Cacao E, Cucinotta FA. Modeling impaired hippocampal neurogenesis after radiation exposure. *Radiat Res.* 2016;185(3):319-31. doi: 10.1667/RR14289.S1.
22. Buratovic S. Low-dose ionizing radiation induces neurotoxicity in the neonate. Acute or fractionated doses and interaction with xenobiotics in mice [PhD Dissertation]; Uppsala University, Sweden; 2016. 61 p.
23. Loganovsky KN, Loganovskaja TK. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality follow-

25. Parihar V. K., Allen B., Caressi C., Kwok S., Chu E., Tran K. K. et al. Cosmic radiation exposure and persistent cognitive dysfunction. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 34774. doi: 10.1038/srep34774.
26. Nelson G. A., Simonsen L., Huff J. L. Evidence report: Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure. Human Research Program. Space Radiation Program Element. Houston, Texas, USA : National Aeronautics and Space Administration Lyndon B. Johnson Space Center. 2016. 68 p.
27. Дрозд І. П., Липська А. І., Бездробна Л. К., Шитюк В. А., Сова О. А. Дослідження кінетики ¹³¹I в організмі щурів за одноразового надходження. Ядерна фізика та енергетика. 2012. Т. 13, no. 3. С. 283-288.
28. Развитие щитовидной железы у плода во время беременности URL: <http://www.blackpantera.ru/detskajaginekologija/14616/>.
29. Спосіб визначення поглиненої дози від інкорпорованого ¹³¹I на щитоподібну залозу плоду лабораторних щурів : пат. № 113045 UA / І. П. Дрозд, А. І. Липська, О. А. Сова, Є. М. Прохорова, О. А. Бойко, В. В. Талько; Інститут ядерних досліджень НАН України; ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Опубл. 10.01.2017 ; бюл. № 1.
30. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV. Відомості Верховної Ради України. 2006. № 27. С. 230.
31. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose (18.03.1986). Strasbourg : Council of Europe, 1986. 52 p.
32. Калувев А. В. Стресс, тревожность и поведение: актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных. Киев : CSF, 1998. 98 с.
33. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. No. 463. С 3-33.
34. Bonnycastle D. D., Cook L., Ipsen J. The action of some analgesic drugs in intact and chronic spinal rats. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh).* 1953. Vol. 9. P. 332-336.
35. Mitchell D., Hellon R. F. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 1977. Vol. 197. P. 169-194.
36. Carstens E., Wilson C. Rat tail flick reflex: magnitude measurement of stimulus-response function, suppression by morphine and habituation. *J. Neurophysiol.* 1993. Vol. 70. P. 630-639.
37. Douglass D. K., Carstens E. Responses of rat sacral spinal neurons to mechanical and noxious thermal stimulation of the tail. *J. Neurophysiol.* 1997. Vol. 77. P. 611-620.
38. Mitchell D., Hellon R. F. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1977. Vol. 197. P. 169-194.
39. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд. Київ : МОРИОН, 2001. 408 с.
40. Teicher M. H., Andersen S. L., Glod C. A., Andersen S. L., Dumont N., Ackerman E. Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescence. The

- ing exposure to ionizing radiation. *Clin Neuropsychiatry.* 2013;10(3-4):174.
24. Parihar VK, Allen B, Tran KK, Macaraeg TG, Chu EM, Kwok SF, et al. What happens to your brain on the way to Mars. *Sci Adv.* 2015;1(4):pii: e1400256.
25. Parihar VK, Allen B, Caressi C, Kwok S, Chu E, Tran KK, et al. Cosmic radiation exposure and persistent cognitive dysfunction. *Sci Rep.* 2016;6:34774. doi: 10.1038/srep34774.
26. Nelson GA, Simonsen L, Huff JL. Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure. Evidence Report. Human Research Program Space Radiation Program Element. National Aeronautics and Space Administration Lyndon Houston, Texas, USA: B. Johnson Space Center. Approved for Public Release: April 6, 2016. 68 p.
27. Drozd IP, Lypyska AI, Bezdrobna LK, Shytiuk VA, Sova OA. Investigation of ¹³¹I kinetics in the rats organism after a single intake. *Nuclear Physics and Power Engineering.* 2012;13(3):283-8.
28. [Fetal thyroid development in pregnancy]. URL: <http://www.blackpantera.ru/detskajaginekologija/14616/>
29. Drozd IP, Lypys'ka AI, Sova OA, Prokhorova YeM, Boyko OA., Tal'ko VV, inventors; Institute of Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine; State Institute «National Research Centre for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». [Method for determining the absorbed dose from the incorporated ¹³¹I in the thyroid gland of the fetus of laboratory rats]. Patent № 113045 UA. Published on January 10, 2017; Bull No. 1. Ukrainian.
30. Verkhovna Rada of Ukraine. [On the Protection of Animals from Cruel Treatment] Law of Ukraine. Publ. L. No. 3447-IV (Febr 21, 2006). Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy. 2006;(27):230. Ukrainian.
31. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose (18.03.1986). Strasbourg: Council of Europe; 1986. 52 p.
32. Kaluyev AV. [Stress, anxiety and behavior: actual issues in modeling of anxious behavior in animals]. Kyiv: CSF; 1998. 98 p. Ukrainian.
33. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol.* 2003;463:3-33.
34. Bonnycastle DD, Cook L, Ipsen J. The action of some analgesic drugs in intact and chronic spinal rats. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1953;9:332-36.
35. Mitchell D, Hellon RF. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1977;197:169-94.
36. Carstens E, Wilson C. Rat tail flick reflex: magnitude measurement of stimulus-response function, suppression by morphine and habituation. *J Neurophysiol.* 1993;70:630-9.
37. Douglass DK, Carstens E. Responses of rat sacral spinal neurons to mechanical and noxious thermal stimulation of the tail. *J Neurophysiol.* 1997;77:611-20.

American Psychiatric Press textbook of neuropsychiatry / ed. by S. Yudofsky, R. Hales. Washington: American Psychiatric Press, Inc., 1997. P. 903-940.

41. ICRP Publication 88. Doses to the embryo fetus from intake radionuclides by the mother. Annals of the ICRP. Vol. 31/1-3. Amsterdam : Elsevier (Pergamon), 2001. 518 p.

42. Patwardhan M. B., Matchar D. B., Samsa G. P., McCrory D. C., Williams R. G., Li T. T. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. Mult. Scler. 2005. Vol. 11, no. 2. P. 232-239.

43. Leucht S., Kane J. M., Etschel E., Kissling W., Hamann J., Engel R. R. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31, no. 10. P. 2318-2325.

44. Goldberg D. The General Health Questionnaire: GHQ-28. London : NFER-Nelson, 1981. 89 p.

45. Goldberg D. P., Gater R., Sartorius N., Ustun T. B., Piccinelli M., Gureje O., Rutter C. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. Psychol. Med. 1997. Vol. 27, no. 1. P. 191-197.

46. Shafer A. B. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. J. Clin. Psychol. 2006. №62(1). P. 123-146.

47. Geffen G. M., Butterworth P., Geffen L. B. Test-retest reliability of a new form of the Auditory Verbal Learning Test (AVLT). Arch. Clin. Neuropsychol. 1994. Vol. 9, № 4. P. 303-316.

48. Schmidt M., Lutz F. Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook (RAVLT). Psychological Assessment Resources, Inc., 1997. 125 p.

49. Тимофеев В. И., Филимошенко Ю. И. Руководство к методике исследования интеллекта для взрослых Д. Векслера (WAIS). Адаптация 1995 г. СПб. : Иматон, 1995. 112 с.

50. Alley P. J., Allen R. A., Leverett J. P. Validity of two selected-item short forms of the WAIS-III in an intellectually deficient sample. J. Clin. Psychol. 2007. Vol. 63, no. 12. P. 1145-1152.

51. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Изд. 2-е, исправ. и доп. М. : МЕДпресс-информ, 2002. 368с.

52. Ardila A., Bernal B. What can be localized in the brain? Toward a «factor» theory on brain organization of cognition. Int. J. Neurosci. 2007. Vol. 117, no. 7. P. 935-969.

53. Srinivasan R., Winter W. R., Nunez P. L. Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. Prog. Brain. Res. 2006. Vol. 159. P.29-42.

54. Srinivasan R., Winter W. R., Ding J., Nunez P. L. EEG and MEG coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. J. Neurosci. Methods. 2007. Vol. 166, no. 1. P. 41-52.

55. Loganovsky K. N., Yuryev K. L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2004. Vol. 16, no. 1. P. 70-82.

56. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. СПб. : Питер, 2007. 416 с.

57. Уманець Т. В. Загальна теорія статистики : навчальний посібник. Київ : Знання, 2006. 240 с.

38. Mitchell D, Hellon RF. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. Proc R Soc Lond. B Biol Sci. 1977;197:169-94.

39. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in medical-biological research using the Excel software]. 2nd ed. Kyiv: MORION; 2001. 408 p. Russian.

40. Teicher MH, Andersen SL, Glod CA, Andersen SL, Dumont N, Ackerman E. Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescence. In: Yudofsky S, Hales R, editors. The American Psychiatric Press textbook of neuropsychiatry. Washington: American Psychiatric Press, Inc.; 1997. p. 903-40.

41. ICRP Publication 88. Doses to the embryo fetus from intake radionuclides by the mother. Annals of the ICRP, Vol. 31/1-3. Amsterdam: Elsevier (Pergamon); 2001. 518 p.

42. Patwardhan MB, Matchar DB, Samsa GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. Mult. Scler. 2005;11(2):232-9.

43. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. Neuropsychopharmacology. 2006;31(10):2318-25.

44. Goldberg D. The General Health Questionnaire: GHQ-28. London: NFER-Nelson; 1981. 89 p,

45. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustun TB, Piccinelli M, Gureje O, Rutter C. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. Psychol. Med. 1997;27(1):191-7.

46. Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. J. Clin. Psychol. 2006;62(1):123-46.

47. Geffen GM, Butterworth P, Geffen LB. Test-retest reliability of a new form of the Auditory Verbal Learning Test (AVLT). Arch Clin Neuropsychol. 1994;9(4):303-16.

48. Schmidt M. Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook (RAVLT). Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1997. 125 p.

49. Timofeev VI, Filimonenko Yul. [Manual to methodology for study of intelligence in adults by D. Wexler (WAIS). Adaptation of 1995]. St. Petersburg: Imaton, 1995. 112 p.]

50. Alley PJ, Allen RA, Leverett JP. Validity of two selected-item short forms of the WAIS-III in an intellectually deficient sample. J Clin Psychol. 2007;63(12):1145-52.

51. Zenkov LR. [Clinical electroencephalography (with elements of epileptology). 2nd ed., revised and extended]. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 368p. Russian.

52. Ardila A, Bernal B. What can be localized in the brain? Toward a «factor» theory on brain organization of cognition. Int J Neurosci. 2007;117(7):935-69.

53. Srinivasan R, Winter WR, Nunez PL. Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. Prog Brain Res. 2006;159:29-42.

54. Srinivasan R, Winter WR, Ding J, Nunez PL. EEG and MEG

58. Ліхтарьов І. А., Ковган Л. М., Чепурний М. І., Масюк С. В. Інтерпретація результатів вимірювань вмісту радіоїоду у щитоподібній залозі мешканців України (1986 рік). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. P. 185-203.

coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. J Neurosci Methods. 2007;166(1):41-52.

55. Loganovsky KN, Yuryev K. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16(1):70-82.

56. Nasledov A. [Computer data analysis using the SPSS software in psychology and social sciences]. St. Petersburg: Piter; 2007. 416 p. Russian.

57. Umanets T. [General theory of statistics]. Kyiv: Znannya; 2006. 240 p.]

58. Likhtarov IA, Kovgan LM, Chepurny MI, Masiuk SV. Interpretation of results of radioiodine measurements in thyroid for residents of Ukraine (1986). Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:185-203.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2017

Received: 14.06.2017

УДК 616.831.8-009.17: 616-009.17: 616-08: 613.648.4

А. А. Чумак¹, В. В. Талько¹✉, Н. П. Атаманюк¹, Л. П. Дерев'янко¹, Н. К. Родіонова¹,
Г. В. Косякова², О. Ф. Мегедь², Т. М. Горідько², А. Г. Бердишев², Н. М. Гула²¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії
медичних наук України», вул. Мельникова, 53, Київ, 04050, Україна²Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, Київ, 01030, УкраїнаТРАНСГЕНЕРАЦІЙНІ ЕФЕКТИ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ
В ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ**Мета:** вивчити можливі трансгенераційні ефекти у нащадків першого покоління щурів в умовах комбінованого впливу N-стеароїлетаноламіну (NSE) та зовнішнього опромінення їх батьків.**Матеріали і методи.** У нащадків першого покоління щурів обох статей від батьків, які зазнали комбінованої дії іонізуючого випромінювання в дозі 2,0 Гр та NSE в дозі 50,0 мг/кг, введенного до або після опромінення, визначали показники про- та антиоксидантної систем (концентрацію ТБК-реагуючих продуктів, активності каталази, глутатіонпероксидази в плазмі крові), досліджували концентрацію статевих гормонів тестостерону і естрадіолу, а також концентрацію нітрит-аніону.**Результати.** Опромінення батьків спричиняло триразове зниження вмісту тестостерону в плазмі крові нащадків-самців та зростання активності каталази в плазмі крові нащадків-самиць, а також вірогідне збільшення концентрації протеїну в плазмі крові нащадків обох статей. Введення NSE батькам до опромінення викликало активацію процесів ПОЛ у плазмі крові нащадків обох статей на тлі вірогідного зниження активності ферментів антиоксидантного захисту (каталази та глутатіонпероксидази), однак запобігало різкому зниженню вмісту тестостерону в плазмі крові нащадків-самців, обумовленому дією опромінення на організм батьків. Введення NSE батькам після опромінення не спричиняло істотних порушень про/антиоксидантної рівноваги в організмі нащадків обох статей, проте не усувало негативного впливу опромінення батьків на рівень тестостерону у нащадків-самців.**Висновок.** Трансгенераційний вплив NSE, проявляється радіосенсибілізуючими властивостями в нащадків першого покоління у випадку його застосування до опромінення батьків.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, N-стеароїлетаноламін, щури, нащадки, перше покоління.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 270–281.

✉ Талько Вікторія Василівна, e-mail: talko1950@gmail.com

А. А. Chumak¹, V. V. Talko¹✉, N. P. Atamanyuk¹, L. P. Derevyanko¹, N. K. Rodionova¹,
G. V. Kosyakova², A. F. Mehed², T. M. Gorid'ko², A. G. Berdyshev², N. M. Gula²¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine», Melnykova str.,
53, Kyiv 04050, Ukraine²Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, Leontovycha str., 9, Kyiv, 01030, Ukraine

Transgeneration effects of N-stearoylethanolamine in irradiated rats

Objective. to explore possible transgeneration effects in the rats offspring of the first generation of parents subjected to the combined effects of N-stearoylethanolamine (NSE) and external exposure.**Materials and methods.** In the first generation rats of both sexes born to parents who have experienced the combined influence of ionizing radiation at a dose of 2.0 Gy and NSE a daily dose of 50.0 mg/kg, administered before or after exposure indicators of pro- and antioxidant systems (the concentration of TBA-reactive products, catalase and glutathione peroxidase activity in plasma) were defined, concentrations of sex hormones testosterone and estradiol and nitrite anion were studied.**Results.** Irradiation of parents caused a three-fold reduction of testosterone in the blood plasma of males progeny, increased activity of catalase in plasma of female offsprings, as well as significantly increased the concentration of protein in the offsprings' blood plasma of both sexes. Introduction of NSE to parents before exposure caused the activation of lipid peroxidation in plasma of both sexes offsprings' against the background of a trustworthy decrease in activity of antioxidant enzymes (catalase and glutathione peroxidase), however, prevented a sharp reduction of testosterone content in the blood plasma of males offsprings, conditioned by the influence of radiation on the body of their parents. NSE introduction to parents after exposure caused no significant violations of pro/ antioxidant balance in the body of both sexes progeny, but did not eliminate the negative impact of parental exposure to testosterone levels in male offsprings.**Conclusion.** The transgeneration impact of NSE is manifested by radio sensitizing properties in the first generation offsprings in case of application to parents before irradiation.**Key words:** ionizing radiation, N-stearoylethanolamine, rats, offsprings of the first generation.*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:270–281.*

ВСТУП

У зв'язку з погіршенням стану навколишнього середовища і зростанням кількості захворювань, небезпечних для життя і здоров'я людини, наукова розробка нових методів і засобів, спрямованих на збереження здоров'я населення, є важливим завданням для спеціалістів у галузі медицини, біології, фармакології. Значна увага в цьому напрямку звернута до препаратів, діючою речовиною яких є канабіноїди. Встановлені канабіміметичні властивості малополярних біологічно активних ліпідів N-ацилетаноламінів (NAE) [1–3]. Отримані результати свідчать про антиоксидантну, пряму мембранотропну та мембранопротекторну дію досліджених сполук. Показано, що NAE з насиченими ланцюжками, зокрема, N-стеароїлетаноламін (NSE) може пригнічувати ріст пухлин, підвищувати активність ферментів антиоксидантної системи і гальмувати накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів [4–6], що стало основою для вивчення радіомодифікуючих властивостей NSE.

Робіт, які стосуються трансгенераційного впливу NSE на стан здоров'я нащадків першого покоління

INTRODUCTION

Due to deterioration of the environment and the growing number of diseases that are dangerous to human life and health, the scientific development of new methods and tools aimed at maintaining the health of the population is an important task for specialists in medicine, biology and pharmacology. Much attention is paid in this regard to drugs, which active ingredient are cannabinoids. Cannabimimetic properties were established in low-polar biologically active lipids N-acylethanolamines (NAE) [1–3]. Obtained results prove to antioxidant, direct membrane protective and membrane-acting effects of studied compounds. It was shown that NAE with saturated chains, in particular, N-stearoylethanolamine (NSE) can suppress tumor growth, increase enzyme activity of antioxidant system and inhibit the accumulation of lipid peroxidation products [4–6], that was the basis for studying of the radiomodifying properties of NSE.

Works related to transgeneration impact of NSE on the health of first generation offsprings

опромінених батьків з метою корекції в майбутньому відповідних змін, в доступній літературі ми не знайшли. Враховуючи попередньо отримані експериментальні дані відносно радіопротекторного впливу препарату NSE в опромінених щурів, ми вивчали його вплив на нащадків першого покоління (F1) щурів, народжених від опромінених в дозі 2,0 Гр батьків, яким вводили NSE з розрахунку 50,0 мг/кг маси тіла упродовж 7 діб до або після опромінення. В дослідженнях визначали комплекс показників, які характеризують пошкоджуючий вплив іонізуючого випромінення.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити можливі трансгенераційні ефекти у нащадків першого покоління щурів в умовах комбінованого впливу NSE та зовнішнього опромінення їх батьків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені на 60 статевозрілих білих лабораторних щурах обох статей масою 180-200 г, нащадках першого покоління (F1), батьки яких були опромінені в дозі 2,0 Гр та перорально (через зонд) отримували NSE з розрахунку 50,0 мг/кг маси тіла упродовж 7 діб до або після опромінення.

Щурів F1 отримували шляхом спарювання батьків відповідної групи (табл. 1). За початок відліку приймали термін опромінення батьків. Після народження F1 розсаджували відповідно групі й утримували в стандартних умовах віварію. Після досягнення статевої зрілості тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації гільйотиною.

Таблица 1
Розподіл щурів F1 по групах у відповідності до умов експерименту

Table 1
The F1 rats grouping according to experimental conditions

№ групи* Group #	Стать нащадків Gender of offsprings	Вплив, здійснений на батьків / parents treatment	
		опромінення всього тіла 2Гр irradiation 2.0 Gy whole body	введення NSE 50,0 мг/кг протягом 7 днів NSE feeding 50.0 mg/kg within 7 days
1	♂	Hi / No	Hi / No
2	♂	Hi / No	Так / Yes
3	♂	Так / Yes	Hi / No
4	♂	Так / Yes	До опромінення / Before exposure
5	♂	Так / Yes	Після опромінення / After exposure
6	♀	Hi / No	Hi / No
7	♀	Hi / No	Так / Yes
8	♀	Так / Yes	Hi / No
9	♀	Так / Yes	До опромінення / Before exposure
10	♀	Так / Yes	Після опромінення / After exposure

Примітка. *В кожній групі N=6.
Note. *In each group n=6.

Для досліджень використовували плазму цитратної крові (у співвідношенні кров : цитрат 5 : 1) після центрифугування 10 хв при 500 g.

Комплекс показників, які визначали в даних дослідженнях, обраний з урахуванням пошкоджуючої дії іонізуючої радіації на організм. Її вплив викликає утворення в тканинах великої кількості вільнорадикальних сполук, призводить до активації процесів перекисного окиснення ліпідів, зниження активності антиоксидантної системи (АОС), внаслідок чого порушується синтез ДНК, руйнується структура мембран [7]. Кінцеві продукти пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активні продукти) формуються при деструкції поліненасичених жирних кислот з утворенням великої кількості карбонільних сполук, в тому числі малонового діальдегіду (МДА), який є біомаркером вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Шкідливому ефекту вільних радикалів протидіє АОС, сполуки якої здатні нейтралізувати вільні радикали. В зв'язку з цим важливим є визначення активності основних ферментів АОС: каталази, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП). Характеристика про- та антиоксидантної систем є загальноприйнятою у радіобіологічних дослідженнях [8]. Інтенсивність процесів ПОЛ визначали за накопиченням ТБК-активних продуктів за методом Ю. А. Владимірова і А. І. Арчакова [9] з деякою модифікацією [10]. Екстинкцію супернатанту вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 в кюветі товщиною 1 см при довжині хвилі 532 нм проти контрольної проби, що замість біологічного матеріалу містила 0,2 мл води. Концентрацію ТБК-активних продуктів розраховували, використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції МДА $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Активність каталази визначали за швидкістю розпаду пероксиду водню у мікромолях (мкмоль) пероксиду водню, що був розкладений в ензиматичній реакції [11].

Активність ГП визначали за накопиченням у середовищі інкубації окисленого глутатіону [12]. Активність ензиму виражали у наномолях (нмоль) окисленого глутатіону, що утворився за 1 хв з розрахунку на 1 мг білка.

Показником функціонального стану статеві системи в умовах тотального опромінення є концентрація статевих гормонів. Опромінення головного мозку здатне призвести до зміни концентрації статевих гормонів, затримки росту, прогресуючих ментальних розладів та інших неврологічних порушень.

Для оцінки функціональних змін у гонадній системі досліджували концентрацію тестостерону і ест-

For research citrate plasma of blood (in the blood : citrate ratio of 5 : 1) was used after centrifugation for 10 minutes at 500 g.

A set of indicators used in these studies was chosen considering the damaging effects of ionizing radiation on the body. Its impact causes the production in tissues of large amounts of free radical compounds leading to activation of lipid peroxidation, decreased activity of antioxidant system (AOS), so that DNA synthesis is disturbed, the structure of membranes destroyed [7]. The end products of lipid peroxidation (TBA-active products) are formed by the degradation of fatty acids with appearance of a lot of carbonyl compounds including malondialdehyde (MDA), a biomarker of free radical lipid peroxidation (LPO). Harmful effects of free radicals counteracts the AOS, which compounds are able to neutralize free radicals. In this regard, it is important to determine the activity of the main AOS enzymes: catalase, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GP). Characteristics of pro- and antioxidant systems are generally accepted in radiobiological studies [8]. LPO intensity was determined by the accumulation of TBA-active products according to [9] with some modifications [10]. Extinction of the supernatant was measured on a spectrophotometer SF-46 in a cavity thickness of 1 cm at a wavelength of 532 nm against a control sample, containing 0.2 ml of water instead of biological material. The concentration of TBA-active products was calculated using a molar extinction coefficient of MDA $1.56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Catalase activity was determined by the rate of hydrogen peroxide decay method [11] in micromoles of hydrogen peroxide, which was broken down in enzymatic reaction.

GP activity was determined by the accumulation of oxidized glutathione in the incubation medium [12]. The activity of enzyme was expressed in nmol of oxidized glutathione, formed by 1 minute per 1 mg of protein.

The concentration of sex hormones is an indicator of the functional state of the reproductive system in conditions of whole body exposure. Irradiation of the brain can lead to changes in the concentration of sex hormones, growth retardation, progressive mental disorders and other neurological disturbances.

To evaluate the functional changes in the gonadal system testosterone and estradiol concen-

радіолу в плазмі крові з використанням наборів реактивів для твердофазного імуноензимного аналізу (ELISA) фірми «Гранум» (Україна). Вимірювання проводили на планшетному аналізаторі STATFAX 2100.

Накопичення вільних радикалів призводить до розвитку порушень у системі синтезу оксиду азоту (NO) – сполуки, яка відіграє в організмі регуляторну та захисну роль [13, 14].

Для визначення концентрації нітрит-аніону використовували реакцію Гріса, яка полягає в колориметрії забарвленого комплексу рожевого кольору солі діазонію, що утворюється при взаємодії NO₂⁻ з сульфаніламідом та N(1-нафтил)-етилендіаміном у кислому середовищі – метод Грін [15].

Вміст протеїну визначали загальноновживаним методом Бредфорд [16].

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для перевірки статистичного значення отриманих даних використовували параметричний t-критерій Стюдента за допомогою пакету прикладних програм Statistica 5,0 [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З даних, представлених у табл. 2 видно, що опромінення батьків не спричиняло вірогідних змін вмісту ТБК-активних продуктів в плазмі крові нащадків-самців (група 3).

Застосування NSE батькам до опромінення зумовлювало вірогідне зростання вмісту ТБК-активних продуктів в плазмі крові їх потомків чоловічої статі (група 4). Введення NSE батькам після опромінення (група 5) суттєво не впливало на вміст досліджуваних продуктів ПОЛ в плазмі крові самців-нащадків.

Таблиця 2

Вміст ТБК-активних продуктів в плазмі крові самців F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 2

The blood plasma of TBA-active products content in the F₁ males born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	ВмістТБК-активних продуктів (мкмоль МДА /мл плазми, М ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	MDA concentration (μmol/ml of plasma, M ± m)	p<0.05 between compared groups
1	1,47 ± 0,17	
2	1,70 ± 0,26	
3	1,41 ± 0,23	
4	1,97 ± 0,13	1–4, 3–4
5	1,50 ± 0,09	4–5

tration were investigated in plasma using sets of reagents for solid phase enzyme linked immunosorbent analysis, supplied by «Granum» (Ukraine). Measurements were performed on flat-bed analyzer STATFAX 2100.

The accumulation of free radicals leads to disturbances in the system of the nitric oxide (NO) synthesis – compound, which plays in the body regulatory and protective role [13, 14].

To determine the concentration of nitrite anion Gris reaction was used, which consists in colorimetry of pink colored complex of diazonium salts formed by the interaction of NO₂⁻ with sulfonamide and N(1-naphthyl)-etylendiamine in an acidic environment – Green method [15].

The protein content was measured by commonly used method of Bradford [16].

Experimental data were processed by conventional methods of variation statistics. To test the statistical significance of the data parametric t-Student test was used for the applied software Statistica 5.0 [17].

RESULTS AND DISCUSSION

According to the data in table 2, the exposure of parents did not cause any significant alteration in the content of TBA-active products in the blood plasma of male offsprings (group 3).

Application of NSE to parents before exposure resulted in significant increase of the TBA-active products content in the blood plasma of male offsprings (group 4). Introduction of NSE to parents after irradiation (group 5) did not significantly affect the contents of studied products of lipid peroxidation in plasma of male offsprings.

Таблиця 3

Вміст ТБК-активних продуктів в плазмі крові самиць F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 3

The blood plasma of TBA-active products content in the F₁ females born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	ВмістТБК-активних продуктів (мкмоль МДА /мл плазми, М ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	MDA concentration (μmol/ml of plasma, M ± m)	p<0.05 between compared groups
6	1,92 ± 0,10	
7	1,38 ± 0,05	6-7
8	1,90 ± 0,22	7-8
9	2,38 ± 0,09	6–9, 7–9, 8–9
10	1,81 ± 0,09	7–10, 9–10

Аналогічні зміни вмісту продуктів ПОЛ були виявлені у плазмі крові нащадків жіночої статі (табл. 3, групи 9, 10).

Дані, щодо активності каталази в плазмі крові нащадків першого покоління від батьків, які зазнали комбінованої дії одноразового зовнішнього іонізуючого випромінювання в дозі 2,0 Гр та NSE в дозі 50,0 мг/кг, введенного до або після опромінення, представлені в табл. 4 та 5.

Опромінення батьків не спричиняло вірогідних змін активності каталази в плазмі крові нащадків чоловічої статі (група 3). У самців F₁, батьки яких отримували NSE до опромінення (група 4), виявлено статистично достовірне зниження активності каталази. Проте, якщо батькам NSE вводили після опромінення (група 5), активність каталази у нащадків-самців, навпаки, була вищою за її значення у тварин як у групі 3, так і 4.

Дещо інші зміни активності каталази були виявлені в плазмі крові нащадків-самиць (табл. 5). Опро-

Similar changes in the content of lipid peroxidation products were detected in plasma of female offsprings (Table 3, groups 9, 10).

Information about the activity of catalase in plasma of the F₁ descendants of parents who have been subjected to the combined action of a single external ionizing irradiation at a dose of 2.0 Gy and NSE at a dose of 50.0 mg/kg, administered before or after exposure are presented in Tables 4 and 5.

Parental irradiation caused no significant changes of plasma catalase activity in male offsprings (group 3). In F₁ males, whose parents had received NSE before exposure (group 4), statistically significant decrease in catalase activity was registered. However, if NSE was applied to parents after irradiation (group 5), catalase activity in male offsprings, by contrast, was higher than value of the animals in group 3, and 4.

Some other changes of catalase activity were detected in plasma of female offsprings (Table 5).

Таблиця 4

Активність каталази в плазмі крові самців F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 4

The blood plasma catalase activity in the F₁ males born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Активність каталази (мкмоль/хв/мг протеїну, М ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The activity of catalase (μmol/min/mg of protein, M ± m)	p<0.05 between compared groups
1	0,74 ± 0,002	
2	0,51 ± 0,06	1–2
3	0,77 ± 0,06	2–3
4	0,61 ± 0,03	3–4
5	0,80 ± 0,04	2–5, 4–5

Таблиця 5

Активність каталази в плазмі крові самиць F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 5

The blood plasma catalase activity in the F₁ females born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Активність каталази (мкмоль/хв/мг протеїну, M ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The activity of catalase (μmol/min/mg of protein, M ± m)	p<0.05 between compared groups
6	0,65 ± 0,02	
7	0,64 ± 0,06	
8	0,89 ± 0,1	6–8
9	0,57 ± 0,03	6–9, 8–9
10	0,62 ± 0,06	7–10, 8–10

мінення батьків викликало вірогідне зростання активності ферменту в плазмі крові нащадків жіночої статі (група 8); введення батькам NSE до опромінення призводило до вірогідного зменшення активності каталази в плазмі крові самиць-нащадків (група 9); а застосування NSE батькам після опромінення, запобігало змінам активності досліджуваного ферменту в плазмі крові нащадків жіночої статі (група 10).

Отже, отримані дані, щодо активності каталази добре узгоджуються з результатами щодо вмісту продуктів ПОЛ, а саме: зростання вмісту продуктів ПОЛ супроводжується зниженням активності каталази в плазмі крові нащадків як чоловічої, так і жіночої статі.

У табл. 6 наведено дані щодо активності ще одного ферменту антиоксидантного захисту — ГП, який має спільний субстрат з каталазою — пероксид водню.

Таблиця 6

Активність глутатіонпероксидази в плазмі крові самців F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 6

The blood plasma glutathione peroxidase activity in the F₁ males born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Активність глутатіонпероксидази (нмоль/хв на 1 мг протеїну, M ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The activity of glutathione peroxidase (nmol/min per 1 mg of protein, M ± m)	p<0.05 between compared groups
1	63,02 ± 3,23	
2	50,09 ± 2,72	1–2
3	60,88 ± 4,77	
4	51,00 ± 2,58	1–4
5	61,16 ± 5,10	

Таблиця 7

Активність глутатіонпероксидази в плазмі крові самиць F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 7

The blood plasma glutathione peroxidase activity in the F₁ females born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Активність глутатіонпероксидази (нмоль/хв на 1 мг протеїну, M ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The activity of glutathione peroxidase (nmol/min per 1 mg of protein, M ± m)	p<0.05 between compared groups
6	56,22 ± 1,61	
7	45,19 ± 1,33	6–7
8	58,04 ± 3,94	7–8
9	47,58 ± 2,57	6–9, 8–9
10	58,35 ± 4,05	7–10, 9–10

Як видно з даних табл. 6, опромінення батьків не спричиняло змін активності ферменту в плазмі крові самців F₁ (група 3). Введення батькам NSE перед опроміненням призводило до вірогідного зменшення активності ГП в плазмі крові нащадків чоловічої статі (група 4), але застосування NSE батькам після опромінення не викликало істотних змін активності досліджуваного ферменту (група 5).

Аналогічні зміни активності ГП були виявлені і в плазмі крові шурів-самиць першого покоління (табл. 7, групи 9, 10).

Ні опромінення, ні дія NSE на батьків не впливали на вміст естрадіолу в плазмі крові нащадків першого покоління обох статей (дані не наводяться).

Результати дослідження вмісту тестостерону в плазмі крові нащадків F₁ подані в табл. 8–9.

Як видно з табл. 8, вплив опромінення на батьківський організм приводив до істотного знижен-

As it can be seen from Table 6, irradiation of parents did not cause changes in GP activity in plasma of male F₁ (group 3). Introduction NSE to parents before irradiation resulted in a reliable decrease of GP activity in plasma of male offsprings (group 4), but the use of NSE after exposure of parents did not cause significant changes in the studied enzyme activity (group 5).

Similar changes of GP activity were found in plasma of first generation female rats (Table 7, groups 9, 10).

Neither irradiation, nor NSE influence to parents affected the content of estradiol in plasma of both sexes descendants of the first generation (data not shown).

Values of testosterone content in the blood plasma of F₁ offsprings are presented in Tables 8–9.

As shown in the Table 8, the effect of parent's body exposure to radiation led to significant

Таблиця 8

Вміст тестостерону в плазмі крові самців F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 8

The blood plasma testosterone content in the F₁ males born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Вміст тестостерону (нмоль/л, M ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The content of testosterone (nmol/L, M ± m)	p<0.05 between compared groups
1	22,37 ± 2,04	
2	19,94 ± 3,69	
3	7,4 ± 2,27	1–3, 2–3
4	14,98 ± 1,17	1–4
5	8,27 ± 0,58	1–5, 3–5

Таблиця 9

Вміст тестостерону в плазмі крові самиць F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 9

The blood plasma testosterone content in the F₁ females born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Вміст тестостерону (нмоль/л, M ± m)
Groups of animals (see Table 1)	The content of testosterone (nmol/L, M±m)
6	1,87 ± 0,32
7	2,57 ± 0,35
8	2,40 ± 0,30
9	2,63 ± 0,35
10	1,73 ± 0,18

ня концентрації тестостерону у нащадків чоловічої статі (група 3). За умов введення NSE батькам до опромінення (група 4), вміст тестостерону у нащадків був у два рази вищий, порівняно з групою щурів, батьки яких зазнали тільки опромінення, хоча все ж достовірно нижчий, ніж у нащадків інтактних батьків (група 1). Введення NSE батькам після опромінення (група 5), не запобігало зниженню вмісту тестостерону у їх потомства.

Не було виявлено статистично вірогідних відмінностей між групами щодо вмісту тестостерону в плазмі крові самиць-нащадків (табл. 9).

Результати дослідження рівнів нітрит-аніону в плазмі крові нащадків F₁ наведено в табл. 10–11.

Як видно з даних табл. 10, опромінення батьків не спричиняло змін вмісту нітрит-аніону в плазмі крові нащадків-самців (група 3). Застосування NSE батькам до (група 4) та після (група 5) оп-

reduction of testosterone concentration in male offsprings (group 3). In the group of animals whose parents received NSE before irradiation (group 4), testosterone content was two times higher compared to the group of rats whose parents were subjected to only exposure, but still significantly lower than in descendants of intact parents (group 1). Introduction of NSE to parents after irradiation did not prevent the reduction of testosterone content in their offsprings (group 5).

There were no statistically significant differences between groups regarding the content of testosterone in the blood plasma of female offspring (Table 9).

Results of nitrite anion levels research in plasma of F₁ descendants are presented in Tables 10–11.

As can be seen from Table 10, irradiation of parents did not cause changes in the content of nitrite anion in plasma of male offsprings (group 3). NSE application to the parents before (group 4) or after

Таблиця 10

Вміст нітрит-аніону в плазмі крові самців F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 10

The blood plasma testosterone content in the F₁ males born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Вміст нітрит-аніону (пмоль/мг протеїну, M ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The content of nitrite anion (pmol/mg of protein, M ± m)	p<0.05 between compared groups
1	87,61 ± 3,14	
2	67,09 ± 5,67	1–2
3	96,54 ± 9,75	
4	83,76 ± 3,61	2–4
5	86,68 ± 6,11	2–5

Таблиця 11

Вміст нітрит-аніону в плазмі крові самиць F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 11

The blood plasma of nitrite anion content in the F₁ females born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Вміст нітрит-аніону (пмоль/мг протеїну, M ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The content of nitrite anion (pmol/mg of protein, M ± m)	p<0.05 between compared groups
6	84,16 ± 6,01	
7	64,36 ± 1,88	6–7
8	88,63 ± 4,79	7–8
9	79,58 ± 2,65	7–9
10	77,47 ± 6,03	7–10

ромінення також не викликало істотних змін досліджуваного показника у самців F₁ порівняно з групою 3.

Аналогічні результати були отримані й щодо вмісту нітрит-аніону в плазмі крові щурів-самиць першого покоління (табл. 11, групи 9, 10).

Як видно з даних табл. 12, вплив опромінення на батьківський організм призводив до зростання концентрації протеїну в плазмі крові самців F₁ (група 3). Застосування NSE батькам до опромінення (група 4) попереджало істотне зростання досліджуваного показника, але не нормалізувало його рівні. Концентрація протеїну в плазмі крові самців, батьки яких отримували NSE після опромінення (група 5), залишалась на рівні значень щурів інтактної, першої групи.

Аналогічні зміни концентрації протеїну в плазмі крові були отримані у самиць F₁ (табл. 13).

(group 5) exposure also caused no significant changes of the studied parameters in males F₁ comparing to group 3.

Similar results were obtained about the content of nitrite anion in the blood plasma of first generation females rats (Table 11, groups 9, 10).

As can be seen from Table 12, the effects of exposure to the parent body led to an increase in the concentration of protein in the blood plasma of male F₁ (group 3). Application of NSE to parents before exposure (group 4) prevented significant growth rate of protein, but not normalized in progeny its level. The concentration of protein in the blood plasma of males whose parents received NSE after exposure (group 5) remained at the level of values of intact rats (group 1).

Similar changes in the concentration of protein in blood plasma were obtained from females F₁ (Table 13).

Таблиця 12

Концентрація протеїну в плазмі крові самців F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 12

The blood plasma protein concentration in the F₁ males born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Концентрація протеїну (мг/мл плазми, M ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The concentration of protein (mg/ml of plasma, M±m)	p<0.05 between compared groups
1	45,18 ± 1,09	
2	47,56 ± 3,27	
3	63,14 ± 4,12	1–3
4	57,72 ± 1,28	1–4, 2–4
5	46,09 ± 2,00	3–5, 4–5

Таблиця 13

Концентрація протеїну в плазмі крові самиць F₁, народжених батьками, які зазнали одноразового опромінення всього тіла в дозі 2,0 Гр, та отримували NSE в дозі 50,0 мг/кг протягом 7 днів до або після опромінення

Table 13

The blood plasma protein concentration in the F₁ females born to parents exposed to 2.0 Gy of single total body irradiation and fed by 50.0 mg/kg of NSE for 7 days before or after exposure

Групи тварин (див. табл. 1)	Концентрація протеїну (мг/мл плазми, M ± m)	p<0,05 між групами, що порівнюються
Groups of animals (see Table 1)	The concentration of protein (mg/ml of plasma, M±m)	p<0.05 between compared groups
6	53,45 ± 1,58	
7	49,55 ± 2,57	
8	65,37 ± 1,92	6–8
9	61,80 ± 2,85	6–9, 7–9
10	55,68 ± 4,01	

ВИСНОВКИ

- Опромінення батьків спричиняло триразове зниження вмісту тестостерону в плазмі крові нащадків-самців, зростання активності каталази в плазмі крові нащадків-самиць, а також вірогідне збільшення концентрації протеїну в плазмі крові нащадків обох статей.
- Введення NSE щурам до опромінення викликало активацію процесів ПОЛ в плазмі крові нащадків обох статей на тлі вірогідного зниження активності ферментів антиоксидантного захисту (каталази та глутатіонпероксидази), однак запобігало різкому зниженню вмісту тестостерону в плазмі крові нащадків-самців, обумовленому дією опромінення на організм батьків.
- Введення NSE щурам після опромінення не спричиняло істотних порушень про/антиоксидантної рівноваги в організмі нащадків обох статей, проте не усувало негативного впливу опромінення батьків на рівень тестостерону у нащадків-самців.
- Таким чином, результати, отримані в умовах експерименту, можуть свідчити про трансгенераційний вплив NSE, який проявляє радіосенсибілізуючі властивості у нащадків першого покоління у випадку його застосування до опромінення батьків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Жуков О. Д., Артамонов М. В., Клімашевський В. М. N-ацилетаноламіни - новий клас природних адренотропних модуляторів. Укр. біохім. журн. 2000. Т. 72, № 2. С. 24-27.
2. Костюченко Н., Пушкарев В., Кашеваров Г., Тронько М., Комисаренко И., Микоша О. Влияние N-ацилетаноламинов и различных антимитотических агентов на апоптотическую фрагментацию ДНК в условно-нормальной и опухолевой ткани надпочечников человека. Эксперим. онкология. 2005. Т. 27, № 3. С. 45-49.

CONCLUSIONS

- Exposure of parents caused a three-fold reduction of testosterone in the blood plasma of male offsprings, increased activity of catalase in plasma of female offspring, as well as the reliable increase of the protein concentration in the blood plasma of offspring of both sexes.
- Introduction of NSE to rats before exposure caused activation of lipid peroxidation in plasma of both male and female offsprings against the background of a possible decrease in activity of antioxidant enzymes (catalase and glutathione peroxidase), however, prevented a sharp reduction of testosterone in the blood plasma of male offsprings, caused by the action of radiation on the parents' body.
- Introduction of NSE to rats after exposure caused no significant violations of pro/ antioxidant balance in the body of descendants of both sexes, but not eliminate the negative impact of parental exposure to testosterone levels in male offsprings.
- Thus, the results obtained in the experiment may prove to transgeneration impact of NSE, which shows radiosensitizing properties in the first generation offsprings if applied to irradiated parents.

REFERENCES

1. Zhukov AD, Artamonov MV, Klimashevskiy VM, Govseeva NM, Margitych VM, Gula NM. [N-acylethanolamines - a new class of natural adrenotropnyh modulators]. Ukr Biochem J. 2000;72(2): 24-7. Ukrainian.
2. Kostyuchenko N, Pushkarev V, Kashevarov G, Tronko M, Komisarenko I, Mikosha O. [Effects of N-acylethanolamines and various antimitotic agents on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumor tissue of human adrenals]. Exp Oncology. 2005;27(3):45-9. Russian.

3. Хаспеков Л. Г., Бобров М. Ю. Эндогенная каннабиноидная система и ее защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга. Нейрохимия. 2006. Т. 23, № 2. С. 85-105.
4. Кіндрук Н. Л., Артамонов М. В., Гула Н. М., Чумак А. А. Імуномодулюючий вплив N-стеароїлетаноламіну в опроміненних щурів. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2002. Вип. 2 (41). С. 33-39.
5. Артамонов М. В., Жуков О. Д., Горідько Т. М., Клімашевський В. М., Марценюк Щ.П., Гула Н. М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на ліпідні компоненти мікросом печінки та серця за дії на щурів іонізуючого випромінювання. Укр. біохім. журн. 2003. Т. 75, № 4. С. 81-90.
6. Гула Н. М., Хмель Т. О., Клімашевський В. М., Кулик Г. І., Тодор І. М. N-стеароїлетаноламін гальмує ріст та метастазування карциноми Льюїса та модулює ліпідний склад легеневої тканини у мишей за канцерогенезу. Укр. біохім. журн. 2006. Т. 78, № 1. С. 135-142.
7. Барабой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М. Перекисное окисление и радиация. Київ : Наук. думка, 1991. 54 с.
8. Овсяннікова Л. М., Чумак А. А., Коваленко О. М., Носач О. В., Альохіна І. М., Боярська О. Я. Антиоксидантна система, окисна модифікація білків і ліпідів в розвитку порушень життєдіяльності у віддаленому періоді після Чорнобильської аварії. В кн.: Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції. За ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. Київ : ДІА, 2007. С. 422-436.
9. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М. : Наука, 1972. 252с.
10. Мельничук С. Д., Кузьменко А. И., Маргитич В. М., Говсеева Н. Н., Горідько Т. Н., Гула Н. М. Влияние углекислоты на свободнорадикальные процессы в условиях искусственного гипобиоза у крыс. Укр. биохим. журн. 1998. Т. 70, № 1. С. 87-94.
11. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Б. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1983. № 1. С. 16-18.
12. Переслегина И. А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей. Лаб. дело. 1989. № 11. С. 20-23.
13. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестн. РАМН. 2000. № 4. С. 3-5.
14. Мойбенко О. О., Сагач В. Ф., Ткаченко М. М., Коркушко О. В., Безруков В. В., Кульчицкий О. К., та ін. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування захворювань. Фізіол. журн. 2004. № 1. С. 11-30.
15. Bredt D. S., Snyder D. S. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. Annu. Rev. Biochem. 1994. Vol. 63. P. 175-195.
16. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976. Vol. 72. P. 248-254.
17. Бебешко В. Г., Дягіль І. С., Клименко С. В., Мінченко Ж. М., Білий Д. О., Крячок І. А. [та ін.] Гематологічні ефекти в ранньому та віддаленому періодах після аварії на Чорнобильській АЕС. В кн. : Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції. За ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. Київ : ДІА, 2007. С. 327-355.
18. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд. Киев : МОРИОН, 2001. 408 с.

3. Khaspekov LG, Bobrov M. [Endogenous Cannabinoid System and its Protective Role in Ischemic and Cytotoxic Damage of Brain Neurons]. Neurochemical Journal (Moscow). 2006;23(2):85-105. Russian.
4. Kindruk NL, Artamonov MV, Gula NM, Chumak AA. [Immunomodulating effect of N-stearoylethanolamine in irradiated rats]. Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology. 2002;2(41);33-9. Ukrainian.
5. Artamonov MV, Zhukov OD, Horidko TM, Klimashevskiy VM, Martseniuk OP, Gula NM. [Effect of N-stearoylethanolamine on lipid components of microsomal liver and heart in rats by action of ionizing radiation]. Ukr Biochem Zh. 2003;75(4):81-90. Ukrainian.
6. Hula NM, Khmel TO, Klimashevskiy VM, Kulik GI, Todor IM. [N-stearoylethanolamine inhibits the growth and metastasis of carcinoma Lewis and modulating the lipid composition of lung tissue in mice carcinogenesis]. Ukr Biochem Zh. 2006;78(1):135-42. Ukrainian.
7. Baraboy VA, Orel VE, Karnaukh IM. [Peroxidation and radiation]. Kyiv: Naukova dumka; 1991. 54 p. Russian.
8. Ovsyannikova LM, Chumak AA, Kovalenko OM, Nosach OV, Aliokhina SM, Boiarska OYa. [The antioxidant system, oxidative modification of proteins and lipids in disorders of life in the late period after the Chornobyl accident]. In: Vozianov OF, Bebeszko VG, Bazyka DA, editors. Health effects of the Chornobyl Nuclear Power Plant accident. Kyiv: DIA; 2007. p. 422-36. Ukrainian.
9. Vladimirov YA, Archakov AI. [Lipid peroxidation in biological membranes]. Moscow: Nauka; 1972. 252 p. Russian.
10. Melnychuk SD, Kuzmenko AI, Marhytych V, Govseeva NN, Horidko TN, Gula NM. [Effect carbonic acid on free-radical processes in conditions of artificial hypobiosis in rats]. Ukr Biochem J. 1998. - V. 70, № 1. - P. 87-94. Russian.
11. Koroliuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VB. [The method for determining catalase activity]. Lab Dielo. 1983;(1):16-8. Russian.
12. Pereslegina IA. [Activity of antioxidative enzymes of healthy children saliva]. Lab Dielo. 1989;(11):23-30. Russian.
13. Vanin AF. [Nitric oxide in biomedical research]. Vestnik RAMS. 2000;(4):3-5. Russian.
14. Moybenko AA, Sagach VF, Tkachenko MM, Korkushko OV, Bezrukov WV, Kulchytskyi OK, et al. [Study into basic mechanisms of the effects of nitric oxide on cardiovascular system as a basis for pathogenetic treatment of related diseases]. Journal of Physiology (Kyiv). 2004;(1):11-30. Ukrainian.
15. Bredt DS, Snyder DS. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. Annu Rev Biochem. 1994;63:175-95.
16. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976 May 7;72:248-54.
17. Bebeszko VG, Dyagil IS, Klymenko SV, Minchenko ZhM, Bilyi DO, Kriachok IA, et al. [Hematologic effects of early and late period after the Chornobyl accident]. In: Vozianov OF, Bebeszko VG, Bazyka DA, editors. [Health effects of the Chornobyl Nuclear Power Plant]. Kyiv: DIA; 2007. p. 327-55. Ukrainian.
18. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. [Statistical Methods in Medical and Biology Research Used with Excel]. 2nd edn. Kyiv: MORYON; 2001. 408 p. Russian.

Received: 19.05.2016

Стаття надійшла до редакції 19.05.2016

УДК: 575.113:616.89-008.454:616-001.28

І.В. Абраменко, Н.І. Білоус, С.А. Чумак, К.М. Логановський✉

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

ВПЛИВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА *SLC6A4* НА ЧАСТОТУ ВИЯВЛЕННЯ ДЕПРЕСИВНИХ СТАНІВ В ГРУПІ УЛНА НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Порушення психічного здоров'я постраждалих осіб є одним з важливих медичних наслідків Чорнобильської аварії. Відомо також, що в реалізації патогенезу депресивних станів суттєва роль належить гену транспортера серотоніну (*SLC6A4*).

Мета роботи – встановити вплив поліморфних варіантів гена *SLC6A4* на частоту виявлення депресивних станів у групі учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) у віддаленому періоді після Чорнобильської катастрофи.

Методи. Дослідження проведено в групі 59 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, розподілених на дві групи (без депресії та з депресивною симптоматикою). Діагностика депресивних розладів базувалась на комплексній оцінці скарг обстежених, даних клініко-психопатологічного дослідження, показниках шкали самооцінки депресії Зунга (SDS), короткої психіатричної оціночної шкали (BPRS), опитувальника загального здоров'я (GHQ-28). З мононуклеарів периферичної крові виділяли ДНК, поліморфізм 5-HTTLPR визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. Депресивна симптоматика частіше була виявлена серед реконвалесцентів гострої променевої хвороби (ГПХ), ніж в УЛНА без ГПХ в анамнезі: ($p = 0,006$). Виявлені тенденції до асоціації отриманої дози зовнішнього опромінення з кількістю балів за шкалою SDS ($r = 0,284$; $p = 0,043$), сумою балів за шкалою BPRS ($r = 0,686$; $p = 0,001$), наявністю депресії ($r = 0,323$; $p = 0,017$) та її важкістю ($r = 0,273$; $p = 0,051$). Серед обстежених УЛНА у порівнянні з великою групою європейців без психічних відхилень виявлено збільшення кількості носіїв генотипу *S/S SLC6A4* ($p = 0,03$). Тільки для носіїв генотипу *S/S* виявлена зворотна асоціація між розвитком депресії та віком пацієнта: $r = -0,503$ ($p = 0,033$), між розвитком депресії та часом від аварії на ЧАЕС: $r = -0,581$ ($p = 0,011$), а також позитивна кореляція розвитку депресії з дозою опромінення: $r = 0,515$ ($p = 0,025$). Серед осіб віком 55 років і старше розвиток депресії був асоційований зі зниженням частоти високофункціонального генотипу L_A/L_A до 4,76 % проти 31,25 % за відсутності депресивних рис ($p = 0,042$). В групі більш молодих пацієнтів розподіл генотипів залежно від ознак депресії не розрізнявся ($p = 0,476$).

Висновок. Пілотний аналіз розподілу генотипів гена *SLC6A4* за поліморфізмами 5-HTTLPR і rs25531 в групі УЛНА показав перспективність подальших досліджень внеску генотипів LA/LA і *S/S* в розвиток депресивних станів в комбінації з дією радіаційного чинника.

Ключові слова: депресивні розлади, поліморфізм гена *SLC6A4*, гостра променева хвороба, аварія на ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 282–291.

✉ Логановський Костянтин Миколайович, e-mail: loganovsky@windowslive.com

I.V. Abramenko, N.I. Bilous, S.A. Chumak, K.M. Loganovsky✉

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine

Influence of polymorphic variants of the *SLC6A4* gene on the frequency of detection of depressive states in the group of the clean-up workers of consequences of Chornobyl accident in the remote period after the Chornobyl catastrophe

Mental disorders of the victims are one of the important medical consequences of the Chornobyl accident. It is also known that in the implementation of the pathogenesis of depressive states a significant role belongs to the serotonin transporter gene (*SLC6A4*).

Objective. To determine the effect of polymorphic variants of the *SLC6A4* gene on the frequency of detection of depression in a group of clean-up workers in the remote period after the Chornobyl catastrophe.

Methods. The study was conducted in a group of 59 victims of the Chornobyl NPP accident, divided into two groups (without depression and with depressive symptoms). The diagnosis of depressive disorders was based on a comprehensive assessment of the complaints of the surveyed, the clinical and psychopathological data, the values of the Zung Self-Rating Depression Scale (SDS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the General Health Questionnaire (GHQ-28). DNA from the peripheral blood mononuclear cells was isolated, and the 5-HTTLPR polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR).

Results. Depressive symptoms were more often found among reconvalescents of acute radiation sickness (ARS) than in the clean-up workers without ARS: ($p = 0.006$). The tendencies of the association of the received dose of external exposure with the number of points on the SDS scale ($r = 0.284$; $p = 0.043$), the sum of scores on the BPRS scale ($r = 0.686$; $p = 0.001$), depression ($r = 0.323$, $p = 0.017$) and its severity ($r = 0.273$; $p = 0.051$) were found. Among the examined clean-up workers, in comparison with a large group of Europeans without mental disorders, an increase in the number of carriers of the genotype *S/S SLC6A4* was found ($p = 0.03$). Only for the carriers of the *S/S* genotype, the reciprocal association between the development of depression and the age of the patient was found: $r = -0.503$ ($p = 0.033$), between the development of depression and the time from the ChNPP accident: $r = -0.581$ ($p = 0.011$), as well as positive correlation of development of depression with dose of irradiation: $r = 0.515$ ($p = 0.025$). Among people aged 55 and older, the development of depression was associated with a decrease in the frequency of highly functional genotype L_A/L_A to 4.76% versus 31.25% in the absence of depressed symptoms ($p = 0.042$). In the group of younger patients, the distribution of genotypes did not differ depending on the signs of depression ($p = 0.476$).

Conclusion. The pilot analysis of the distribution of genotypes of the *SLC6A4* gene for polymorphisms of 5-HTTLPR and rs25531 in the clean-up workers group showed the promise of further studies of the contribution of LA/LA i *S/S* genotypes to the development of depressive states in combination with the action of the radiation factor..

Key words: depressive disorders, *SLC6A4* gene polymorphism, acute radiation sickness, Chornobyl NPP accident.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:282–291.

ВСТУП

Одним з найважливіших медичних наслідків Чорнобильської аварії є порушення психічного здоров'я осіб, які безпосередньо зазнали впливу іонізуючого опромінення та дії стресорних факторів, пов'язаних з аварією та її ліквідацією. В більшості досліджень встановлено підвищення частоти депресивних станів, суїцидальних ідеяцій, розвитку алкогольної залежності в групі учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) як у ранній, так і у віддалений період після інциденту [1–5]. Водночас накопичуються дані щодо вагомого внеску генетичного чинника у

INTRODUCTION

One of the most important medical consequences of the Chornobyl accident is the disturbance of the mental health of individuals who have been directly exposed to ionizing radiation and the effects of the stressors associated with the accident and its elimination. In most studies, an increase in the frequency of depressive states, suicidal ideations, and the development of alcohol dependence in the group of clean-up workers in the early and remote period after the incident [1–5] has been established. At the same time, data on the significant contribution of the genetic fac-

патогенез депресивних та інших афективних станів, який є підґрунтям до реалізації негативного впливу стресорних факторів [6]. В якості вірогідних мішеней розглядається низка генів, серед яких значна увага приділяється гену транспортера серотоніну (*SLC6A4*).

Серотонін (5-гідрокситриптамін) — важливий медіатор, який регулює відповідь на стресорні фактори через гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь. Він накопичується у везикулах пресинаптичних нейронів, при деполяризації мембрани надходить до синапсу та бере участь у передачі нервового імпульсу. Його надлишок за допомогою транспортера серотоніну повертається до пресинаптичного нейрону, де розщеплюється моноаміноксидазою до 5-гідроксиіндолоцтової кислоти. Таким чином, транспортер серотоніну зупиняє активуючу дію медіатора [7].

Ген *SLC6A4* розташований у ділянці 17q11.1-q12 хромосоми 17. На рівень його експресії істотно впливає наявність поліморфізмів у промоторній ділянці. Найбільш відомим є поліморфізм, обумовлений вставкою/делецією послідовності тандемних повторів (44 пари нуклеотидів), який отримав назву 5-HTTLPR (the serotonin transporter-linked polymorphic region). За наявності вставки синтезується довга (L, long) аллель, за її відсутності — коротка (S, short) аллель [8].

Пізніше у складі вставки (і відповідно, L-алеля) був виявлений поліморфізм одного нуклеотиду (SNP, single nucleotide polymorphism) — rs25531, у вигляді заміни аденіну (A) на гуанін (G) у шостому нуклеотиді вставки [9].

Поліморфізми 5-HTTLPR і rs25531 впливають на рівень експресії гена *SLC6A4*. Низька експресія характерна для S-алеля і L_G-алеля (присутність гуаніну за поліморфізмом rs25531), висока — для L_A-алеля (присутність аденіну за поліморфізмом rs25531) [10]. Це обумовлено наявністю сайтів приєднання кофакторів транскрипції у ділянці тандемних повторів. Відповідно, у носіїв різних алелів розрізняється концентрація транспортера серотоніну в клітині, що впливає на метаболізм медіатора. Тому зазначені поліморфізми є функціонально значущими і асоційованими з різними формами психічних розладів.

Насамперед, було виявлено підвищення частоти S-алеля серед дітей, підлітків та дорослих молодого віку, які страждають на депресію та мають суїцидальну поведінку [11, 12]. Однак, в інших дослідженнях значущої асоціації між полі-

tor in the pathogenesis of depressive and other affective states, which is the basis for the implementation of the negative impact of stress factors [6], is being accumulated. A number of genes are considered as probable targets, among which considerable attention is paid to the serotonin transporter gene (*SLC6A4*).

Serotonin (5-hydroxytryptamine) is an important mediator that regulates the response to stress factors through the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. It accumulates in the vesicles of presynaptic neurons, with depolarization of the membrane enters the synapse and participates in the transmission of the nerve impulse. Its surplus with the help of the serotonin transporter is returned to the presynaptic neuron, which splits with monoamine oxidase to 5-hydroxyindoloacetic acid. Thus, the serotonin transporter stops the activating action of the mediator [7].

The *SLC6A4* gene is located in the 17q11.1-q12 region of chromosome 17. The presence of polymorphisms in the promoter region is significantly affected on its level of expression. The most commonly known polymorphism is the insertion / deletion of the sequence of tandem repeats (44 pairs of nucleotides), called the 5-HTTLPR (the serotonin transporter-linked polymorphic region). In the presence of an insert, a long (L) allele is synthesized; in its absence, a short (S) allele [8] is synthesized.

Later in the insert (and, accordingly, L-allele), the polymorphism of a single nucleotide (SNP, single nucleotide polymorphism) — rs25531 was found, in the form of replacing adenine (A) with guanine (G) in the sixth nucleotide of the insert [9].

The polymorphisms of 5-HTTLPR and rs25531 affect the expression level of the *SLC6A4* gene. Low expression is characteristic for S-allele and L_G — alleles (presence of guanine by polymorphism rs25531), high — for L_A allele (presence of adenine by polymorphism rs25531) [10]. This is due to the presence of attachment sites for transcription cofactors in the tandem repetitions area. Accordingly, carriers of different alleles differ in the concentration of the serotonin transporter in the cell, which affects the metabolism of the mediator. Therefore, these polymorphisms are functionally significant and associated with various forms of mental disorders.

First of all, an increase in the frequency of S-alleles among children, adolescents and young adults who were depressed and suicidal was found [11, 12]. However, in other studies, no significant association was found between the polymorphisms of

морфізмами гена *SLC6A4* та ризиком розвитку депресії виявлено не було [13]. В подальшому було показано, що вплив *SLC6A4* реалізується тільки за умов дії стресорних факторів, причому має значення не лише тип, сила, тривалість дії стресорного фактору, але й вік індивідуума. Тому в іншому мета-аналізі, проведеному на значній вибірці з урахуванням зазначених чинників, внесок поліморфізмів гену *SLC6A4* у розвиток депресії у дітей був підтверджений [14].

Дослідження депресивних станів у постраждалих внаслідок Чорнобильської аварії з урахуванням генетичної компоненти не проводились.

МЕТА

Встановити вірогідний вплив поліморфних варіантів гена *SLC6A4* на частоту виявлення депресивних станів в групі учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) у відділеному періоді після аварії на Чорнобильській АЕС.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено в групі 59 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (всі чоловіки, середній вік $59,26 \pm 0,98$ років, середній вік на момент аварії $34,84 \pm 0,98$ років), які проходили обстеження на базі відділу радіаційної психоневрології Інституту клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (ННЦРМ) в рамках періодичних оглядів в клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) ННЦРМ. Дослідження проводилось за інформованої згоди пацієнтів та схвалення Комітетом з медичної етики ННЦРМ. В групу входило 17 реконвалесцентів гострої променевої хвороби (ГПХ), 37 УЛНА 1986 року та 5 УЛНА інших періодів. Доза опромінення була відома в 41 УЛНА ($25,33 \pm 3,58$ сЗв, медіана 18,71 сЗв) і в усіх реконвалесцентів ГПХ (100–200 сЗв — 12 осіб; 200–300 сЗв — 3 осіб, > 300 сЗв — 2 осіб).

Діагностика депресивних розладів базувалась на комплексній оцінці скарг обстежених, даних клініко-психопатологічного дослідження, показниках шкали самооцінки депресії Зунга (SDS), короткої психіатричної оціночної шкали (BPRS), опитувальника загального здоров'я (GHQ-28) — [5].

ДНК для проведення молекулярних досліджень виділяли з мононуклеарів периферичної крові з використанням набору QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Crawley, Велика Британія). Поліморфізм 5-HTTLPR визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), яку проводили з використан-

the *SLC6A4* gene and the risk of developing depression [13]. Subsequently, it was shown that the effect of *SLC6A4* is realized only under conditions of stress factors, with the importance not only of the type, strength, duration of the stress factor, but also the age of the individual. Therefore, in another meta-analysis, conducted on a significant sample, taking into account these factors, the contribution of *SLC6A4* gene polymorphisms to the development of depression in children was confirmed [14].

The studies of depressions in the victims of the Chornobyl accident, taking into account the genetic component, previously were not conducted.

OBJECTIVE

The objective of the work was to determine the probable effect of polymorphous variants of the *SLC6A4* gene on the frequency of detection of depression in a group of clean-up workers in the remote period after the Chornobyl accident.

MATERIAL AND METHODS

The research was conducted in the group of 59 victims of the Chornobyl catastrophe (all men, mean age 59.26 ± 0.98 years, mean age at the time of the accident 34.84 ± 0.98 years) who were examined on the basis of the Department of Radiation Psychoneurology of the Institute of Clinical Radiology of the NRCRM NAMS of Ukraine within the framework of periodic reviews in the Clinical and Epidemiological Registry (CER) of the NRCRM. The informed consent of the patients was received and approved by the Committee on Medical Ethics of the NRCRM. The group consisted of 17 reconvalescents of acute radiation sickness (ARS), 37 clean-up workers in 1986 and 5 clean-up workers of other periods. Radiation doses were known in 41 clean-up workers (25.33 ± 3.58 cSv, median 18.71 cSv) and in all ARS convalescents (100–200 cSv — 12 people, 200–300 cSv — 3 people, > 300 cSv — 2 persons).

The diagnosis of depressive disorders was based on a comprehensive assessment of the complaints of the surveyed, the clinical and psychopathological data, the values of the Zung Self-Rating Depression Scale (SDS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the General Health Questionnaire (GHQ-28) [5].

The DNA for molecular studies was isolated from peripheral blood mononuclear cells using QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Crawley, UK). The polymorphism of 5-HTTLPR was determined by the polymerase chain reaction (PCR) method, which was performed using

ням праймерів, що маркують границі тандемної послідовності:

➤ прямий: 5'-TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA-3';

➤ зворотний: 5'-TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC-3'

ПЛР проводили в наступному режимі: ініціація: – 94 °C, 7 хв, потім 35 циклів ампліфікації (94 °C – 30 сек., 67,5 °C – 45 сек, 72 °C – 45 сек), фінальна елонгація 72 °C – 10 хв. Склад суміші для ампліфікації (загальний об'єм 20 мкл): зразок ДНК – 3 мкл, праймери – 0,5 мкл, суміш для ампліфікації Master Mix («Біолабтех», Україна) – 10 мкл, вода деіонізована – 6 мкл.

При проведенні електрофорезу в 3% агарозному гелі S-алель (485 п.н.) і L-алель (528 п.н.) розрізнялись за рухомістю.

Для визначення поліморфізму rs25531 6 мкл отриманого ПЛР-продукту розщеплювали 5 од. рестриктазою HpaII у відповідному буфері («Біолабтех», Україна) протягом 3 годин при температурі 37 °C та ідентифікували алелі за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі [15]. Слід зазначити, що всі ампліфіковані алелі мали один ідентичний сайт рестрикції, тому після обробки рестриктазою їх рухомість змінювалась. Крім того, у складі L_G-алеля знаходився додатковий сайт рестрикції, що призводило до розщеплення алелі приблизно навпіл. Розміри продуктів реакції після рестрикції наведено у табл. 1.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили у програмі SPSS Statistics 17.0.

Таблиця 1
Довжина ампліфікованих алелів при визначенні поліморфізмів 5-HTTLPR і rs25531 гена SLC6A4

Table 1
Length of amplified alleles in determining of the polymorphisms of 5-HTTLPR and rs25531 of the SLC6A4 gene

Алель / allele	Довжина до рестрикції Length before restriction	Довжина після рестрикції HpaII Length after restriction by HpaII
S-алель / S-allele	485	297
L _G -алель / L _G -allele	528	166
L _A -алель / L _A -allele	528	340

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від наявності депресивної симптоматики, обстежені особи були розподілені на основну (n = 36, є ознаки депресії) та контрольну групу (n = 23, ознаки депресії відсутні). Оскільки у всіх пацієнтів в групі з депресивною симптоматикою були наявні коморбідні серйозні цереброваскулярні порушення (ХНМК 2–3 ст., наслідки перенесених інсультів), а в клінічній симптоматиці, нарівні з депресивними,

primers that mark the boundaries of the tandem sequence:

➤ forward: 5'-TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA-3';

➤ reverse: 5'-TCTGGGAAGGGACAGAA-GATGAC-3'

The PCR was performed in the following mode: initiation: – 94 °C, 7 minutes, then 35 cycles of amplification (94 °C – 30 seconds, 67.5 °C – 45 seconds, 72 °C – 45 seconds), final elongation 72 °C – 10 min. Composition of the mix for amplification (total volume of 20 µl): DNA sample – 3 µl, primers – 0.5 µl, PCR Master Mix (Biolabtech, Ukraine) – 10 µl, water deionized – 6 µl.

When conducting an electrophoresis in 3% agarose gel, S-alleles (485 bp) and L-alleles (528 bp) differed by moving.

To determine the polymorphism of rs25531, 6 µl of the obtained PCR product were cleaved with 5 units restriction enzyme HpaII in appropriate buffer («Biolabtech», Ukraine) for 3 hours at a temperature of 37 °C and the alleles were identified by electrophoresis in 3% agarose gel [15]. It should be noted that all amplified alleles had one identical restriction site, therefore, after processing by restriction, their mobility were changed. In addition, in the L_G-allele, there was an additional restriction site, which led to splitting the allele by about half. The sizes of reaction products after restriction are shown in Table 1.

Statistical processing of the obtained results was carried out in the SPSS Statistics 17.0 program.

RESULTS AND DISCUSSION

Depending on the presence of depressive symptoms, the subjects were divided into the main (n = 36, with depressive symptoms) and control group (n = 23, without depressive symptoms). All patients in the group with depressive symptoms had comorbid serious cerebrovascular disorders (chronic cerebrovascular disease of 2–3 degree, consequences of strokes), and in clinical symptomatology, along with depressive

відмічалися і психоорганічні симптоми різного ступеня вираженості (від церебрастенічного до дементного), тому депресивні розлади у цих осіб розглядались в рамках органічного депресивного розладу – F06.32. Пацієнти основної групи були молодшими (54,61 ± 1,18 років), ніж контроль (58,86 ± 1,59 років; p = 0,034). Виявлена зворотна кореляція між віком пацієнтів та частотою виявлення депресивних рис (r = -0,276; p = 0,034).

Пацієнти двох груп достовірно розрізнялись (p = 0,001 в усіх випадках) за показниками шкал SDS, BPRS та GHQ-28 (рис. 1). Водночас, спектр соматичної патології (аналізували наявність ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та інсульту в анамнезі, артеріальної гіпертензії II та III ступеня, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту та бронхолегеневої системи, ендокринної патології) був ідентичним в обох групах (рис. 2). Не виявлено також суттєвих розбіжностей у середніх показниках SDS, BPRS та GHQ-28 у хворих з окремими нозологічними формами. Таким чином, депресивні стани у обстежених УЛНА не були безпосередньо пов'язані з соматичною патологією. Слід також зазначити, що більшість обстежених мали значну кількість соматичних захворювань, що притаманно групі УЛНА в цілому.

Депресивна симптоматика частіше була виявлена серед реконвалесцентів ГПХ (88,2 %, у 15 з 17 обстежених), ніж в УЛНА без ГПХ в анамнезі (50,0 %, у 21 з 42 обстежених); p = 0,006. При аналізі всіх обстежених виявлені тенденції до асоціації отриманої дози зовнішнього опромінення з кількістю балів за шка-

symptoms, there were also psycho-organic symptoms of varying degrees of severity (from cerebroasthenic to dementia). Therefore depressive disorders here were considered within the framework of an organic depressive disorder – F06.32. Patients in the main group were younger (54.61 ± 1.18 years) than control (58.86 ± 1.59 years; p = 0.034). The inverse correlation between age of patients and incidence of depression symptoms was revealed (r = -0.276; p = 0.034).

Patients in the two groups significantly differed (p = 0.001 in all cases) on the scales of SDS, BPRS and GHQ-28 (Fig. 1). However, the spectrum of somatic disease (analyzed the presence of coronary heart disease, myocardial infarction and stroke in history, arterial hypertension grade II and III, chronic diseases of the gastrointestinal tract and the bronchopulmonary system, endocrine pathology) was identical in both groups (Fig. 2). Also there were no significant differences in the mean scores of SDS, BPRS and GHQ-28 in patients with certain nosological forms. Thus, depressive states in the examined clean-up workers were not directly related to somatic pathology. Notably, that the majority of surveyed patients had a significant number of somatic diseases inherent to the clean-up workers group as a whole.

Depressive symptoms were more common among the ARS econvalescents (88.2%, 15 of 17 surveyed) than in clean-up workers without ARS (50.0%, 21 of 42 patients); p = 0.006. Among all the surveyed, there was a trend towards association of the received external dose with SDS scale values (r = 0.284; p = 0.043);

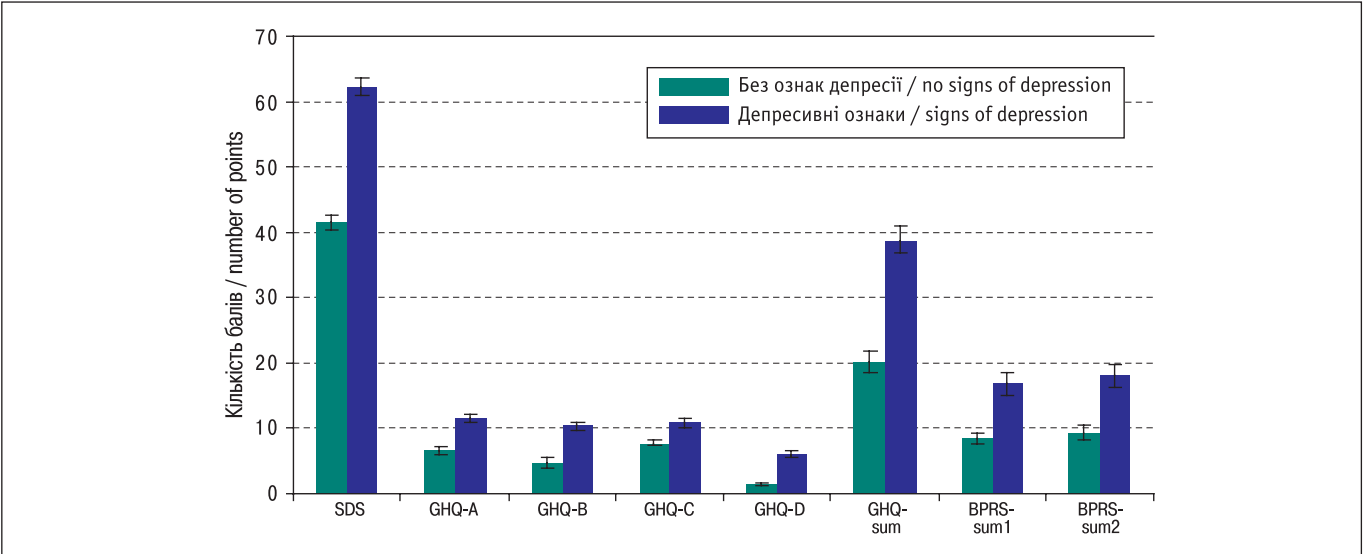


Рисунок 1. Кількість балів за шкалами опитувальників у обстежених учасників ЛНА залежно від ознак депресії.

Figure 1. Number of points on the questionnaires scales in the examined clean-up workers, depending on the signs of depression.

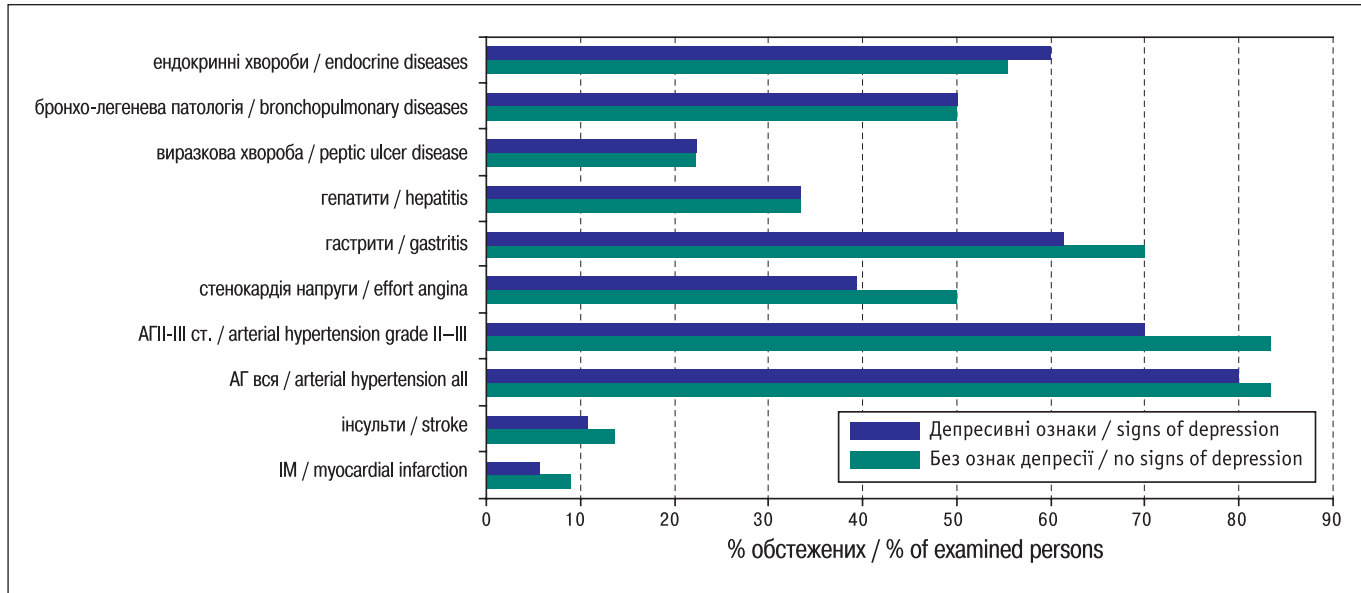


Рисунок 2. Кількість окремих соматичних захворювань у обстежених учасників ЛНА залежно від наявності ознак депресії. АГ - артеріальна гіпертензія, ІМ - інфаркт міокарда.

Figure 2. Number of somatic diseases in the clean-up workers depending on the presence of signs of depression.

лою SDS ($r = 0,284$; $p = 0,043$), сумою балів за шкалою BPRS ($r = 0,686$; $p = 0,001$), наявністю депресії ($r = 0,323$; $p = 0,017$) та її важкістю ($r = 0,273$; $p = 0,051$). Однак, при аналізі окремо УЛНА та реконвалесцентів ГПХ ці асоціації були незначущими.

При порівнянні частоти окремих генотипів *SLC6A4* у обстежених нами УЛНА з великою групою європейців без психічних відхилень, виявлено збільшення кількості носіїв генотипу S/S ($p = 0,03$). Частота генотипу S/S наближалась до нормальних показників тільки у пацієнтів без психічної патології (25 %) та перевищувала її в усіх інших випадках (32 %). Ці дані співпадають з результатами інших дослідників, які виявили підвищену частоту генотипу S/S при значному спектрі психологічних порушень та психіатричних захворювань [18–21]. За розподілом генотипів *SLC6A4* УЛНА з ознаками депресії та без депресивної симптоматики не розрізнялись ($p = 0,749$) (табл. 2).

Таблиця 2
Генотипи обстежених осіб за поліморфізмами 5-HTTLPR і rs25531 гена *SLC6A4*

Table 2
Genotypes of the examined patients for the polymorphisms of 5-HTTLPR and rs25531 of the *SLC6A4* gene

Обстежені групи / allele	Генотип / genotype					
	L _A /L _A	L _A /S	L _A /L _G	L _G /L _G	L _G /S	S/S
Основна / main	7 (19,4)	14 (38,9)	3 (8,3)	0	1 (2,8)	11 (30,6)
Контроль / control	6 (26,1)	6 (26,1)	2 (8,7)	0	2 (8,7)	7 (30,4)
Всі обстежені / all surveyed	13 (22,0)	20 (33,9)	5 (8,5)	0	3 (5,1)	18 (30,5)
Європейська популяція / European population n = 822 [17]	208 (25,30)	330 (40,15)	61 (7,42)	1 (0,12)	64 (7,79)	158 (19,22)

with the BPRS scale sum of scores ($r = 0.686$; $p = 0.001$); with depression ($r = 0.323$; $p = 0.017$) and its severity ($r = 0.273$; $p = 0.051$). But considering separately the clean-up workers and ARS convalescents these associations were insignificant.

When comparing the frequency of certain *SLC6A4* genotypes in the examined clean-up workers with a large group of Europeans without mental disorders, an increase in the number of carriers of the genotype S/S was detected ($p = 0.03$). The frequency of the genotype S/S was close to normal in patients without mental illness (25%) and exceeded it in all other cases (32%). These data coincide with the results of other researchers who found an increased frequency of the genotype S/S with a significant spectrum of psychological deviations and mental disorders [18–21]. According to the distribution of *SLC6A4* genotypes clean-up workers with and without depressive symptoms did not differ ($p = 0.749$) (Table 2).

Враховуючи дані щодо функціональної значущості окремих алелів та за принципами, викладеними Hu et al. [16], ми провели розподіл пацієнтів на носіїв високоактивних форм гена *SLC6A4* (генотип L_A/L_A), проміжної (генотипи L_A/S, L_A/L_G) та низької активності (генотипи L_G/L_G, L_G/S, S/S). Співвідношення носіїв функціональних форм гена *SLC6A4* в основній групі та в контролі співпадало ($p = 0,629$) (рис.3).

Хоча частота низькофункціонального генотипу S/S вірогідно не розрізнялась у осіб основної та контрольної груп, тільки для носіїв цього генотипу була виявлена зворотна асоціація між розвитком депресії та віком пацієнта: $r = -0,503$ ($p = 0,033$), між розвитком депресії та часом від аварії на ЧАЕС: $r = -0,581$ ($p = 0,011$), а також позитивна кореляція розвитку депресії з дозою опромінення: $r = 0,515$ ($p = 0,025$).

Враховуючи взаємозв'язок між розвитком депресії та віком обстежених, ми також проаналізували розподіл генотипів *SLC6A4* в окремих вікових групах пацієнтів (до 50 років, 50–54 роки, 55–59 років, 60 років та старше). Виявилось, що серед осіб віком 55 років і старше розвиток депресії був асоційований зі зниженням частоти високофункціонального генотипу L_A/L_A: його частота становила 4,76 % за наявності депресивних рис та 31,25 % за їх відсутності ($p = 0,042$), причому розбіжності спостерігались незалежно від психіатричного діагнозу обстежених. В групі більш молодих пацієнтів розподіл генотипів залежно від ознак депресії не розрізнявся ($p = 0,476$).

Комбінований вплив віку та генотипу L_A/L_A на розвиток депресій був підтверджений уніваріантним аналізом: $F = 5,883$ ($p = 0,019$), окремо вплив віку:

Taking into account the data of the functional significance of distinct alleles and the principles set out by Hu et al. [16], we performed the distribution of patients on high-activity forms of the *SLC6A4* gene (genotype L_A/L_A), intermediate (genotypes L_A/S, L_A/L_G) and low activity (genotypes L_G/L_G, L_G/S, S/S). The ratio of carriers of functional forms of the *SLC6A4* gene in the main group and in the control coincided ($p = 0.629$) (Fig. 3).

Although the frequency of the low-function genotype S/S probably did not differ in the main and control groups, only in carriers of this genotype a reverse association between the development of depression and the age of the patient: $r = -0,503$ ($p = 0,033$), between the development of depression and the time from the accident on ChNPP: $r = -0,581$ ($p = 0,011$), as well as the positive correlation of depression with irradiation dose: $r = 0,515$ ($p = 0,025$) were revealed.

Taking into account the relationship between the development of depression and the age of the subjects, we also analyzed the distribution of *SLC6A4* genotypes in separate age groups of patients (up to 50 years, 50–54 years, 55–59 years, 60 years and older). Among people aged ≥ 55 , the development of depression was associated with a decrease in the frequency of highly functional genotype L_A/L_A: its frequency was 4.76% in the presence of depressive symptoms and 31.25% in their absence ($p = 0.042$). The differences were observed irrespective of the psychiatric diagnosis of the subjects. In the group of younger patients, the distribution of genotypes did not differ depending on the signs of depression ($p = 0.476$).

The combined effect of age and genotype L_A/L_A on development of depression was confirmed by a univariate analysis: $F = 5.883$ ($p = 0.019$), separately the

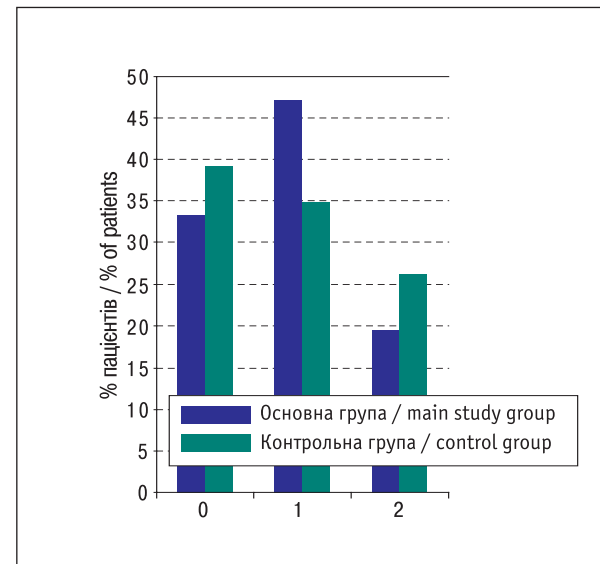


Рисунок 3. Розподіл носіїв окремих генотипів гена *SLC6A4* за функціональним принципом в основній і в контрольній групах обстежених осіб.

0 – експресія генотипів L_G, L_G/S, S/S низької активності, 1 – експресія генотипів L_A/S, L_A/L_G проміжної активності, 2 – експресія генотипу L_A/L_A високої активності) в основній і в контрольній групах обстежених осіб.

Figure 3. Distribution of carriers of certain genotypes of the *SLC6A4* gene according to the functional principle in the main and in the control groups of the examined persons.

0 – expression of genotypes L_G, L_G/S, S/S of low activity, 1 – expression of genotypes L_A/S, L_A/L_G of intermediate activity, 2 – expression of genotype L_A/L_A high activity.

F = 4,527 (p = 0,038), окремо вплив генотипу незначущий (F = 0,533; p = 0,469).

ВИСНОВОК

Таким чином, пілотний аналіз розподілу генотипів гена *SLC6A4* за поліморфізмами 5-HTTLPR і rs25531 в групі учасників ЛНА показав перспективність подальших досліджень внеску генотипів L_A/L_A і S/S в розвиток депресивних станів в комбінації з дією радіаційного чинника, наявністю коморбідної патології та посттравматичних розладів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Laidra K., Rahu K., Kalaus K. E., Tekkel M., Leinsalu M. Mental disorders among Chernobyl cleanup workers from Estonia: A clinical assessment. *Psychol. Trauma*. 2017. Vol. 9, Suppl. 1. P. 93-97.
- Loganovsky K., Havenaar J. M., Tintle N. L., Guey L. T., Kotov R., Bromet E. J. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident. *Psychol. Med*. 2008. Vol. 38, no. 4. P. 481-488.
- Bromet E. J., Havenaar J. M. Psychological and perceived health effects of the Chernobyl disaster: a 20-year review. *Health Phys*. 2007. Vol. 93, no. 5. P. 516-521.
- Панченко О. А., Табачников С. И., Кут'ко И. И. Психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1996. Т. 96, № 5. С. 29-33.
- Логановский К. Н., Василенко З. Л. Депрессия и ионизирующее излучение. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2013. Вип. 18. С. 200-219.
- Otowa T., Kawamura Y., Tsutsumi A., Kawakami N., Kan C., Shimada T., Umekage T., Kasai K., Tokunaga K., Sasaki T. The First Pilot Genome-Wide Gene-Environment Study of Depression in the Japanese Population. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, no. 8.
- Glick A. R. The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *Int. J. Adolesc. Med. Health*. 2015. Vol. 27, no. 2. P. 143-150.
- Lesch K. P., Bengel D., Heils A., Sabol S. Z., Greenberg B. D., Petri S., Benjamin J., Muller C. R., Hamer D. H., Murphy D. L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996. Vol. 274 (5292). P. 1527-1531.
- Praschak-Rieder N., Kennedy J., Wilson A. A., Hussey D., Boovariwala A., Willeit M., Ginovart N., Tharmalingam S., Masellis M., Houle S., Meyer J. H. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry*. 2007. Vol. 62, no. 4. P. 327-331.
- Duman E. A., Canli T. Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. *Biol. Mood Anxiety Disord*. 2015. Vol. 5. P. e2.
- Cervilla J. A., Molina E., Rivera M., Torres-Gonzalez F., Bellon J. A., Moreno B., Luna J. D., Lorente J. A., Mayoral F., King M., Nazareth I;

effect of age: F = 4.527 (p = 0.038), separately the effect of genotype is negligible (F = 0.533; p = 0.469).

CONCLUSION

The pilot analysis of the distribution of genotypes of the *SLC6A4* gene for the polymorphisms of 5-HTTLPR and rs25531 in the group of clean-up workers showed the prospect of further research into the contribution of L_A/L_A and S/S genotypes to the development of depressive states in combination with the action of the radiation factor, the presence of comorbid pathology and post-traumatic disorders.

REFERENCES

- Laidra K, Rahu K, Kalaus KE, Tekkel M, Leinsalu M. Mental disorders among Chernobyl cleanup workers from Estonia: A clinical assessment. *Psychol Trauma*. 2017;9(Suppl 1):93-7.
- Loganovsky K, Havenaar JM, Tintle NL, Guey LT, Kotov R, Bromet EJ. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident. *Psychol Med*. 2008;38(4):481-8.
- Bromet EJ, Havenaar JM. Psychological and perceived health effects of the Chernobyl disaster: a 20-year review. *Health Phys*. 2007;93(5):516-21.
- Panchenko OA, Tabachnikov SI, Kut'ko II. [Mental disorders in the participants in the cleanup of the aftermath of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1996;96(5):34-7.
- Loganovsky K. N., Vasilenko Z. L. Depression and ionizing radiation. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2013;18:200-19.
- Otowa T, Kawamura Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Kan C, Shimada T, Umekage T, Kasai K, Tokunaga K, Sasaki T. The First Pilot Genome-Wide Gene-Environment Study of Depression in the Japanese Population. *PLoS One*. 2016;11(8).
- Glick AR. The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *Int J Adolesc Med Health*. 2015;27(2):143-50.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-31.
- Praschak-Rieder N, Kennedy J, Wilson AA, Hussey D, Boovariwala A, Willeit M, et al. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):327-31.
- Duman EA, Canli T. Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2015;5:e2.
- Cervilla JA, Molina E, Rivera M, Torres-Gonzalez F, Bellon JA, Moreno B, et al. The risk for depression conferred by stressful life

PREDICT Study Core Group, Gutierrez B. The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT Gene cohort. *Mol. Psychiatry*. 2007. Vol. 12. P. 748-55.

- Xie P., Kranzler H. R., Poling J., Stein M. B., Anton R. F., Brady K., Weiss R. D., Farrer L., Gelernter J. Interaction effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 indepent populations. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009. Vol. 66. P. 1201-9.
- Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K. Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K. R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta analysis. *JAMA*. 2009. Vol. 301. P. 2462-71.
- Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis: revisited evidence of genetic moderation. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68. P. 444-54.
- Wendland J. R., Martin B. J., Kruse M. R., Lesch K. P., Murphy D. L. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol. Psychiatry*. 2006. Vol. 11, no. 3. P. 224-226.
- Hu X., Oroszi G., Chun J., Smith T. L., Goldman D., Schuckit M. A. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2005. Vol. 29. P. 8-16.
- Konneker T. I., Crowley J. J., Quackenbush C. R., Keefe R. S., Perkins D. O., Stroup T. S. et al. No association of the serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and RS25531 with schizophrenia or neurocognition. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2010. Vol. 153B, no. 5. P. 1115-1117.
- Petito A., Altamura M., Iuso S., Padalino F. A., Sessa F., D'Andrea G., Margaglione M., Bellomo A. The relationship between personality traits, the 5HTT polymorphisms, and the occurrence of anxiety and depressive symptoms in elite athletes. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, no. 6. P. e0156601. doi: 10.1371/journal.pone.0156601.
- Guo W. Y., Zhang Z. H., Mu J. L., Liu D., Zhao L., Yao Z. Y., Song J. G. Relationship between 5-HTTLPR polymorphism and post-stroke depression. *Genet. Mol. Res*. 2016. Vol. 15, no. 1. doi: 10.4238/gmr.15017460.
- van der Doelen R. H., Deschamps W., D'Annibale C., Peeters D., Wevers R. A., Zelena D., Homberg J. R., Kozicz T. Early life adversity and serotonin transporter gene variation interact at the level of the adrenal gland to affect the adult hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Transl. Psychiatry*. 2014. Vol. 4. P. e409.
- Wiggins J. L., Peltier S. J., Bedoyan J. K., Carrasco M., Welsh R. C., Martin D. M., Lord C., Monk C. S. The impact of serotonin transporter genotype on default network connectivity in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage Clin*. 2012. Vol. 2. P. 17-24.

events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT Gene cohort. *Mol Psychiatry*. 2007;12:748-55.

- Xie Pingxing, Kranzler Henry R., Poling James, Stein Murray B., Anton Raymond F., Brady Kathleen, et al. Interaction effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 indepent populations. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:1201-9.
- Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta analysis. *JAMA*. 2009;301:2462-71.
- Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis: revisited evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:444-54.
- Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch KP, Murphy DL. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry*. 2006;11(3):224-6.
- Hu X, Oroszi G, Chun J, Smith TL, Goldman D, Schuckit MA. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:8-16.
- Konneker TI, Crowley JJ, Quackenbush CR, Keefe RS, Perkins DO, Stroup TS, et al. No association of the serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and RS25531 with schizophrenia or neurocognition. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(5):1115-7.
- Petito A, Altamura M, Iuso S, Padalino FA, Sessa F, D'Andrea G, et al. The relationship between personality traits, the 5HTT polymorphisms, and the occurrence of anxiety and depressive symptoms in elite athletes. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156601. doi: 10.1371/journal.pone.0156601.
- Guo WY, Zhang ZH, Mu JL, Liu D, Zhao L, Yao ZY, Song JG. Relationship between 5-HTTLPR polymorphism and post-stroke depression. *Genet Mol Res*. 2016;15(1). doi: 10.4238/gmr.15017460.
- van der Doelen RH, Deschamps W, D'Annibale C, Peeters D, Wevers RA, Zelena D, Homberg JR, Kozicz T. Early life adversity and serotonin transporter gene variation interact at the level of the adrenal gland to affect the adult hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e409.
- Wiggins JL, Peltier SJ, Bedoyan JK, Carrasco M, Welsh RC, Martin DM, Lord C, Monk CS. The impact of serotonin transporter genotype on default network connectivity in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage Clin*. 2012;2:17-24.

Стаття надійшла до редакції 30.08.2017

Received: 30.08.2017

УДК: 616.12-007.61/008.331/009.72

О. Д. Бази́ка, Д. О. Білий✉

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

СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТАН СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ (ЗА ДАНИМИ 30-РІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Мета дослідження полягала у вивченні в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) динаміки розвитку захворювань системи кровообігу за 30-річний період після опромінення, зміни стану систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) серця та особливості його ремоделювання.

Матеріали та методи. Обстежено 144 УЛНА на ЧАЕС, включаючи 52 хворих, які перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ) 1–3 ст. тяжкості, та 105 осіб контрольної групи (КГ). УЛНА були розподілені на дві підгрупи: без ознак ГПХ (ГПХО) та ті, що перенесли ГПХ 1–3 ступеня тяжкості (ГПХ). Всі обстежені були чоловіками, які до початку аварії на ЧАЕС не мали ознак серцево-судинної, нервової, легеневої або ендокринної патології. Їх середній вік на початок аварії був 33,9–37,7 років. В програму дослідження входили клінічне обстеження, ехокардіографія, ретроспективний та статистичний аналіз.

Результати. В УЛНА, включаючи реконвалесцентів ГПХ, гіпертонічна хвороба (ГХ) розвинулась на 12 років, а ішемічна хвороба серця (ІХС) на 9–11 років вірогідно раніше, ніж серед порівнянних за віком неопромінених пацієнтів. В післяаварійному періоді відмічалось збільшення середніх показників товщини задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), міжшлуночкової перетинки (МШП), маси міокарда та індексу маси міокарда, які зростали зі збільшенням тривалості захворювання на ГХ. За 30-річний період спостереження серед УЛНА і осіб КГ виявлено від 14,3 до 28,6 % пацієнтів зі збільшенням об'ємів ЛШ, в яких була знижена фракція викиду (ФВ), що свідчило про розвиток систолічної дисфункції ЛШ з явищами лівошлуночкової серцевої недостатності (СН). Зниження ФВ з більшою статистичною силою корелювало зі збільшенням кінцево-сistolічного об'єму (КСО). Серед УЛНА і осіб КГ від 77,3 до 84,8 % хворих мали клінічні ознаки СН при збереженій ФВ. З цього числа в 56–63,6 % пацієнтів спостерігалася концентрична, а в 18,8–26,7 % – ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ГЛШ), в 6,1–15,6 % хворих була нормальна геометрія ЛШ або його концентричне ремоделювання.

Висновки. УЛНА та неопромінені особи вірогідно розрізнялися між собою за часом виникнення в них ГХ та ІХС, які раніше розвивалися в УЛНА, включаючи реконвалесцентів ГПХ. Зміни структурно-функціонального стану міокарда ЛШ в процесі тривалого спостереження не мали вірогідних відмінностей між УЛНА та неопроміненими особами і полягали в потовщенні ЗСЛШ і МШП, що обумовлювало розвиток ГЛШ. В УЛНА та осіб КГ домінувала концентрична ГЛШ. Сistolічна дисфункція ЛШ зі зниженням ФВ та збільшенням КСО в клінічному плані характеризувалась лівошлуночковою СН. Серед УЛНА і осіб КГ з клінічними ознаками СН зі збереженою ФВ, більш половини пацієнтів мали ознаки концентричної гіпертрофії.

Ключові слова: учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, іонізуюче випромінювання, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, систолічна дисфункція лівого шлуночка, гіпертрофія міокарду.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 292–305.

✉ Білий Давид Олександрович, e-mail: dbelyi_2000@yahoo.com

O. D. Bazyka, D. O. Belyi✉

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Cardiovascular diseases and systolic function of left ventricle in clean-up workers of Chernobyl accident (based on 30 years follow-up)

Objective. To study the dynamics of circulatory system diseases during the 30-year period after irradiation, changes in the status of systolic function of heart left ventricle (LV) and the features of its remodeling in clean-up workers (CW) of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP).

Material and methods. It was examined 144 CW at ChNPP, including 52 patients, who survived acute radiation sickness (ARS) grade of severity 1–3, and 105 non-irradiated persons (control group – CG). CW have been divided into two subgroups: without signs of ARS (ARS0) and those who suffered from ARS. CW and CG patients were male who had no signs of cardiovascular, nervous, pulmonary or endocrine pathology prior to the Chernobyl accident. Their average age at the beginning of the accident was 33.9–37.7 years. The study program included clinical examination, echocardiography, retrospective and statistical analysis.

Results. Hypertensive heart disease (HHD) has developed in the CW, including the ARS convalescents, by 12 years, and ischemic heart disease (CHD) at 9–11 years is believed to be earlier than in comparable non-irradiated patients. In the post-accident period, there was an increased mean value of LV posterior wall (PW) thickness, interventricular septum (IVS), myocardium mass and myocardium mass normalized by body surface area. These indices grew with the increase of HHD duration. Over the 30-year follow-up period, between CW and CG from 14.3 to 28.6 % of patients with LV increased volumes it was found a decreased ejection fraction (EF), what indicated the development of systolic LV dysfunction with the phenomena of left ventricular heart failure (HF). Reduction of EF correlated with increase of end systolic volume (ESV) having the highest statistical strength. In CW and persons of CG there was from 77.3 to 84.8 % of patients had clinical signs of HF with preserved EF. From this number, 56–63.6 % of patients had concentric and 18.8–26.7 % had eccentric LV hypertrophy (LVH), and in 6.1 to 15.6% of patients, normal LV geometry or its concentric remodeling was observed.

Conclusions. The CW and non-irradiated persons differed significantly by the onset of HHD and CHD, which previously developed in the CW, including the ARS survivors. Changes in the structural and functional state of myocardium during long-term follow-up did not have any probable differences between CW and non-irradiated persons and consisted of BW and IVS thickening, which predetermined the development of LVH. In CW and CG concentric LVH was dominant. The LV systolic dysfunction with decreased EF and increased ESV was characterized by clinical symptoms of left ventricular HF. More than half of patients with clinical symptoms of HF and preserved EF had signs of concentric hypertrophy.

Key words: clean-up workers of the accident at the Chernobyl nuclear power plant, ionizing radiation, hypertensive heart disease, coronary heart disease, left ventricular systolic dysfunction, myocardial hypertrophy.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:292–305.

ВСТУП

Вивчення стану здоров'я учасників ліквідації наслідків аварії (УЛПА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) показало, що протягом всього післяаварійного періоду в них спостерігалось зростання захворювань системи кровообігу [1, 2, 3], в структурі яких домінували гіпертонічна хвороба (ГХ) та ішемічна хвороба серця (ІХС) [2]. Артеріальна гіпертензія та ішемія серцевого м'яза викликають ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) серця зі зміною геометрії його порожнин і розвитком гіпертрофії міокарда, яка, прогресуючи, призводить до сис-

INTRODUCTION

The study of health status in clean-up workers (CW) of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) showed that during the entire post-accident period there was an increase of circulatory system diseases [1, 2, 3], in which structure hypertensive heart disease (HHD) and ischemic heart disease (CHD) was dominant [2]. Arterial hypertension and ischemic alteration in myocardium cause remodeling of heart left ventricle (LV) with changes of its cavities geometry and development of myocardial hypertrophy, which progressing leads to systolic

толічної дисфункції ЛШ і хронічної серцевої недостатності (CH). Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) вважається самостійним фактором ризику низки серйозних кардіоваскулярних подій, таких як шлуночкові аритмії, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, раптова серцева смерть [4]. Оскільки радіаційний вплив також асоціював з ризиком розвитку патології системи кровообігу [1], вивчення характеру структурних змін міокарда ЛШ та його систолічної функції в УЛНА є актуальним завданням.

МЕТА

Вивчення в УЛНА на ЧАЕС динаміки розвитку захворювань системи кровообігу за 30 річний період після опромінення, зміни стану систолічної функції ЛШ серця та особливості його ремоделювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 144 УЛНА на ЧАЕС, включаючи 52 хворих, які перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ) 1–3 ст. тяжкості, та 105 осіб контрольної групи (КГ). УЛНА були розподілені на дві підгрупи: без ознак ГПХ (ГПХ0) та ті, що перенесли ГПХ 1–3 ступеня тяжкості (ГПХ). Всі обстежені були чоловіками, які до початку аварії на ЧАЕС не мали ознак серцево-судинної, нервової, легеневої або ендокринної патології.

Починаючи з 1988 року, ехоплеркардіографічне дослідження виконували на наступних апаратах: Aloka SSD 630, Aloka SSD 720, Medison SonoAce 8000 Live (Корея) та Diagnostic Ultrasound System DC-N3 Mindray. Використовували датчики з частотою 3,5 МГц. Оскільки в перші 10–15 років після аварії ехокардіографічні параметри реєстрували в М режимі, то його обов'язковим порядком використовували і надалі для порівнянності результатів дослідження.

Вимірювали: кінцевий діастолічний (КДР, мм) і кінцевий систолічний (КСР, мм) розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (МШП, мм), товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ЗСЛШ, мм). Визначали кінцевий діастолічний (КДО, мл) і систолічний (КСО, мл), об'єми ЛШ серця, фракцію викиду (ФВ, %). В оцінці систолічної функції ЛШ і нормальних меж показників керувалися сучасними ехокардіографічними стандартами [5]. КДО (або КСО) обчислювали за формулою Тейхольця [6]: $KDO (ml) = [7 / (2.4 + KDP (cm))] \times KDP^3$. ФВ визначали як відношення $(KDO - KCO) \times 100 / KDO (\%)$. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г) рахували за формулою кубів: $0.8 \times [1.04 \times (ZSLSh + MShP + KDP)^3 - KDP^3] + 0.6$, де усі виміри

LV dysfunction and chronic heart failure (HF). Left ventricular hypertrophy (LVH) is considered to be an independent risk factor for a number of serious cardiovascular events, such as ventricular arrhythmias, myocardial infarction, congestive heart failure, sudden cardiac death [4]. Since radiation exposure is also associated with the risk of developing circulatory system pathology [1], the study of myocardium structural changes and LV systolic function in CW is of current importance task.

OBJECTIVE

To study the dynamics of circulatory system diseases during the 30-year period after irradiation, changes in the status of systolic function of heart left ventricle (LV) and the features of its remodeling in CW of the ChNPP accident.

MATERIALS AND METHODS

It was examined 144 CW at ChNPP, including 52 patients, who survived acute radiation sickness (ARS) grade of severity 1–3, and 105 non-irradiated persons (control group – CG). CW have been divided into two subgroups: without signs of ARS (ARS0) and those who suffered from ARS. CW and CG patients were male who had no signs of cardiovascular, nervous, pulmonary or endocrine pathology prior to the Chernobyl accident.

Since 1988, echocardiography has been performed on the following devices: Aloka SSD 630, Aloka SSD 720, Medison SonoAce 8000 Live (Korea) and Diagnostic Ultrasound System DC-N3 Mindray. Probes with a frequency of 3.5 MHz were used. Since in the first 10–15 years after the accident, the echocardiographic parameters were recorded in the M-mode, then its obligatory procedure was used for comparability of the results of the study.

The diastolic (DD, mm) and systolic diameters (SD, mm) of LV, the thickness of interventricular septum during diastole (IVS, mm) and posterior wall (PW, mm) during diastole were measured. Some indices as end-diastolic volume (EDV, mL), end systolic volume (ESV, mL) and ejection fraction (EF, %) were calculated. In assessing LV systolic function the normal limits for echocardiography were used [5]. EDV (or ESV) was calculated by Teichgolz formula [6]: $EDV (mL) = [7 / (2.4 + DD (cm))] \times DD^3$. EF was computed as $(EDV - ESV) \times 100 / EDV$. LV myocardial mass (LVM) was calculated by cubes formula: $0.8 \times [1.04 \times (BWT + ST + DD)^3 - DD^3] + 0.6$, where BWT – back wall

показників наведені в сантиметрах. Індеси ММЛШ (ММ, г/м²), КДО (ІКДО, мл/м²) та КСО (ІКСО, мл/м²) визначали як відношення показника до площі поверхні тіла. Останню обчислювали за формулою: $\sqrt{[зріст (см) \times маса тіла (кг) / 3600]}$. Відносну товщину стінки ЛШ (ВТС, од.) розраховували як $2 \times ЗСЛШ (см) / КДР (см)$.

Статистична обробка проводилась за допомогою комп'ютерної програми SPSS22.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх УЛНА та пацієнтів КГ вивчали динаміку розвитку серцево-судинних захворювань, починаючи з 1986 р. Найпоширенішими захворюваннями системи кровообігу виявились ГХ та ІХС. До кінця 30-річного періоду спостереження їх частота по групах коливалася від 73,1 до 90,2 %. Динаміка розвитку ГХ та ІХС за 10-річні періоди після аварії, яка наведена у рис. 1, мала свої характерні риси. За період 1986–1996 рр. ГХ розвинулася більш, ніж в половини УЛНА (ГПХ0 і ГПХ), в наступні два десятиріччя після аварії число нових випадків захворювання на ГХ поступово зменшувалося. Для КГ дату аварії на ЧАЕС використовували як початкову точку відліку на шкалі часу. Динаміка розвитку ГХ осіб КГ була прямо протилежною: у перші десять років на ГХ занедужало в 3–4 рази менше пацієнтів, ніж в групі УЛНА, у наступні роки їх число наростало і, за останнє десятиріччя частка захворілих у КГ була в 10 разів вище.

Практично за такою схемою в КГ відбувався розвиток ІХС, але за останні 10 років, у порівнянні із ГХ, частка захворілих була більш, ніж в 1,5 рази

thickness (cm) and ST – interventricular septum thickness (cm). LVM, EDV and ESV normalized by body surface area (BSA, m²) were determined too. BSA was calculated as $\sqrt{[height (cm) \times weight (kg) / 3600]}$. Relative wall thickness (RWT) of LV was computed as $2 \times BWT (cm) / DD (cm)$.

Statistical processing was carried out using the SPSS 22 computer program.

RESULTS AND DISCUSSION

In all CW and CG patients the dynamics of cardiovascular disease development was studied, starting since 1986. The most common diseases of circulatory system were HHD and CHD. By the end of 30-year follow-up period, their frequency in groups ranged from 73.1 to 90.2 %. Dynamics of HHD and CHD development for every 10 years periods after the accident, which is shown on Fig. 1, had its own characteristic features. Over the period 1986–1996, HHD has developed more than in half CW (ARS0 and ARS), in the next two decades after the accident, the number of new HHD cases has gradually decreased. For CG, the date of the Chernobyl accident was used as a starting point on the time scale. The dynamics of HHD development in CG patients was directly opposite: in the first ten years, HHD was diagnosed in 3–4 times less patients than in CW group, in the following years their number increased and in the last decade the proportion of CG patients was 10 times higher.

In fact, under such scheme, CHD developed in CG, but over the last 10 years, the proportion of patients was more than 1.5 times higher in compari-

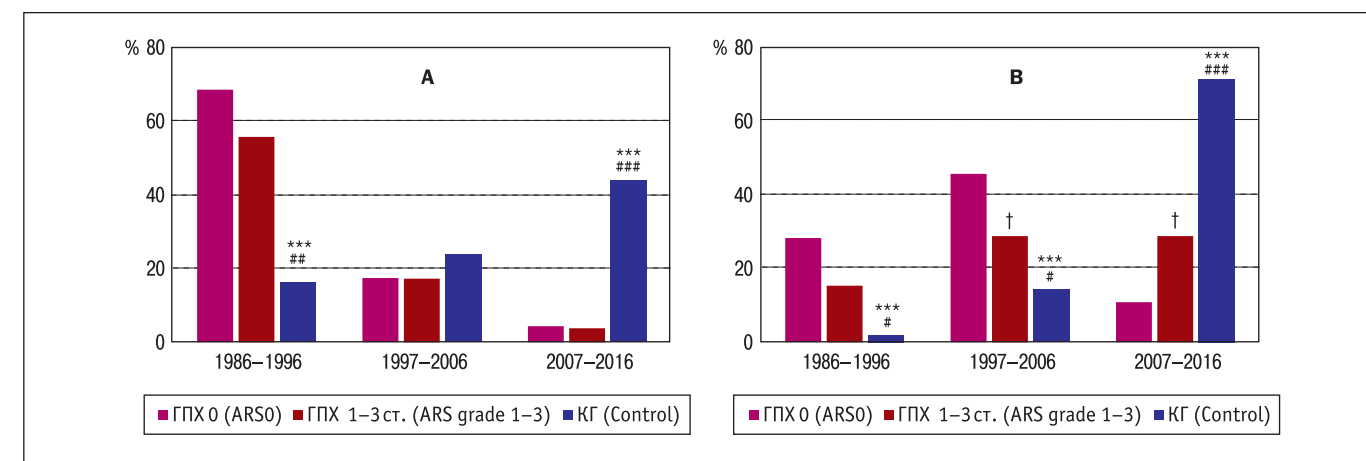


Рисунок 1. Динаміка розвитку ГХ (А) та ІХС (В) на етапах спостереження в УЛНА та КГ (статистична похибка різниці показників:

між ГПХ0 та КГ *** – 0,001; між ГПХ та КГ # – 0,05; ## – 0,01; ### – 0,001; між ГПХ0 та ГПХ † – <0,05).

Figure 1. Dynamics of HHD (A) and CHD (B) onset in CW and control group during years passed after Chernobyl accident (statistical error for indices difference between:

ARS0 and control *** – 0,001; ARS and control # – 0,05; ## – 0,01; ### – 0,001; ARS and ARS † – <0.05).

вище. Серед УЛНА на ІХСу перші 10 років занедужало вірогідно більше пацієнтів з підгрупи ГПХ0, ніж реконвалесцентів ГПХ. На другому етапі зберігалася та ж закономірність, але на третьому етапі спостереження вже частка осіб із ГПХ була вище. Однак, накопичена частота ІХС серед реконвалесцентів ГПХ була нижче, ніж у підгрупі ГПХ0 та КГ.

Підгрупа ГПХ0 практично не відрізнялась від КГ ані за віковим аспектом, ані за клінічними показниками (табл. 1), а саме: за відносним числом пацієнтів з ГХ та ІХС, включаючи постінфарктний кардіосклероз, частоту СН, порушення серцевого ритму і провідності, наявність супутнього цукрового діабету (ЦД). У КГ частіше діагностували стенокардію другого функціонального класу (ФК), тоді як серед ГПХ0 – третього ФК. У останніх вірогідно вище було число пацієнтів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу.

Підгрупа осіб, які перенесли ГПХ, на момент аварії була вірогідно молодше пацієнтів із ГПХ0 і групи контролю. Серед них вірогідно рідше зустрічалася ГХ та ІХС зі стенокардією, а також інфарктом міокарду в анамнезі. За клінічним перебігом ІХС вони були благополучніше інших УЛНА та осіб КГ у зв'язку з відсутністю хворих з важкою СН, меншою частотою порушень ритму, АВ-блокад і блокад ніжок пучка Гіса. Крім того, серед реконвалесцентів ГПХ було 4 людини (7,7 %), у яких за весь період спостереження так і не розвинулися ГХ та ІХС. Серед осіб із ГПХ0 їх було троє (3,3%).

Пояснення подібного факту полягало в тому, що підгрупа осіб, які перенесли ГПХ, знаходилась під більш пильним медичним контролем, ніж інші УЛНА. Вони частіше проходили стаціонарне обстеження (у середньому 2–3 рази за рік), що дозволяло виявляти серцево-судинні захворювання на ранніх стадіях розвитку й призначати адекватне медикаментозне лікування, спрямоване на первинну і вторинну профілактику ГХ та ІХС. УЛНА без ГПХ у зв'язку з їхньою чисельністю (більш 400 тис., які мешкали в країні) обстежувалися в стаціонарі рідше – 1–2 рази в п'ять років, що знижувало ефективність профілактичних заходів порівняно із підгрупою ГПХ.

В осіб з ГПХ0 поглинута доза зовнішнього опромінення була встановлена методом фізичної дозиметрії, з підтвердженням відповідною довідкою або обліковою карткою доз у військовому квитку. В реконвалесцентів ГПХ доза опромінення була визначена за хромосомними абераціями в лімфоцитах пе-

son with HHD. In the first 10 years the number of patients from ARS0 subgroup, who developed CHD, was significantly higher, than in ARS subgroup. At the second stage, the same pattern remained, but in the third follow-up stage, the proportion of people in ARS subgroup was higher. However, the accumulated frequency of CHD among ARS survivors was lower than in ARS0 subgroup and CG.

The ARS0 subgroup virtually did not differ from the CG either in terms of age or clinical parameters (Table 1), namely: by the relative number of patients with HHD and CHD, including post infarction cardiosclerosis, HF frequency, cardiac rhythm and conduction impairment, and concomitant diabetes mellitus (DM). In CG the angina of 2nd functional class (FC) was diagnosed more often, while in ARS0 subgroup angina of 3rd FC was dominated. In the last subgroup the number of patients affected by acute impairment of cerebrovascular circulation, was higher.

The patients from ARS subgroup at the time of the accident was probably younger than patients with ARS0 and CG. Among them HHD and CHD with angina pectoris and history of myocardial infarction were more likely to occur. By the clinical course of CHD, ARS subgroup was safer than other CW and CG patients due to the lack of patients with severe HF, less frequency of arrhythmia, AV blockade and blockade of the His' bundle legs. In addition, among the ARS survivors it was 4 persons (7.7 %), who did not developed HHD and CHD during the entire period of observation. Among ARS0 it was 3 men (3.3 %) without cardiovascular diseases.

The explanation for a fact, why ARS subgroup demonstrated more safe clinical course, lies in more frequent medical control than other CW. They had more often hospital examination (on average 2–3 times a year), which allowed to diagnose cardiovascular diseases on the early stages of development and to provide adequate medical treatment aimed at primary and secondary prevention of HHD and CHD. CW without ARS in anamnesis due to their number (more than 400 thousand, who lived in the Ukraine) were examined in a hospital less often – 1–2 times per five years, which reduced the effectiveness of preventive measures compared with the ARS subgroup.

In persons from ARS0 subgroup absorbed dose of external irradiation was established by the method of physical dosimetry, with the dose confirmation by relevant certificate or registration card of doses in the military ticket. In ARS survivors the dose of irradiation was determined by chromosomal aber-

риферичної крові (за числом дицентриків на 100 клітин) [7].

Аналіз динаміки розвитку захворювань системи кровообігуза методом Каплана-Мейєра показав, що сумарна частка пацієнтів, які ще незахворіли на ГХ та ІХС, у процесі старіння швидше зменшувалася в УЛНА порівняно з КГ, практично не розрізнялась у підгрупах ГПХ0 і ГПХ (рис. 2), тобто УЛНА обох підгруп занедужували на ГХ та ІХС у більш молодому віці, ніж особи КГ. Ця різниця складала 12 років для ГХ і 9–10,3 років для ІХС за показниками середньої та 11,7–12,2 і 10–11 років за медіаною виживання відповідно (табл. 2). В підгрупі ГПХ0 ГХ виникала на 5,8 років раніше ІХС; в підгрупі ГПХ ця різниця складала 7 років, а в КГ – 4 роки за показниками середньої виживання. За медіаною виживання ці цифри були 7,3, 7,8 і 6,1 року відповідно.

Паралельно з вивченням динаміки розвитку серцево-судинної захворюваності на госпітальному рівні був здійснений ретроспективний аналіз змін струк-

rations in peripheral blood lymphocytes (by the number of dicentric per 100 cells) [7].

The analysis of dynamics of circulatory system diseases by the Kaplan-Meyer method showed that the total proportion of patients who were not yet ill with HHD and CHD, in the process of aging decreased more rapidly in CW compared with the CG, practically did not differ in the subgroups ARS0 and ARS (Fig. 2), that is, CW of both subgroups was taken ill with HHD and CHD at a younger age than CG patients. This difference was 12 years for HHD and 9–10.3 years for CHD by the mean and 11.7–12.2 years and 10–11 years by the median survival respectively (Table 2). In ARS0 subgroup HHD arose 5.8 years before the CHD; in ARS subgroup this difference was 7 years, and in CG – 4 years by average survival rates. By median survival, these values were 7.3, 7.8 and 6.1 years respectively.

Simultaneously with the study of cardiovascular morbidity dynamics at the hospital level a retrospective analysis for myocardium structural and

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених пацієнтів, М±SD та абс. (%).

Показники (Indices)	УЛНА / CW		Контроль Control n = 105	Р _{ГПХ0-ГПХ} P _{ARS0-ARS}	Р _{ГПХ0-КГ} P _{ARS0-Control}	Р _{ГПХ-КГ} P _{ARS-Control}
	Без ГПХ / without ARS n = 92	ГПХ / ARS survivors n = 52				
Середній вік на момент аварії, роки Mean age at the moment accident, years	37,7 ± 10,1	33,9 ± 9,4	37,7 ± 9,0	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Середній вік на момент останнього обстеження, роки Mean age at a moment of the last examination, years	63,2 ± 10,8	61,4 ± 11,3	65,9 ± 9,0	> 0,05	> 0,05	< 0,05
Поглинута доза опромінення, сГр Absorbed dose of irradiation, cGy	28 ± 27 (n = 31)	222 ± 157 (n = 44)	-	< 0,001	-	-
ГХ / HHD	83 (90,2)	40 (76,9)	88 (83,8)	< 0,05	> 0,05	> 0,05
ІХС / CHD	78 (84,8)	38 (73,1)	91 (86,7)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГХ з ІХС / HHD with CHD	72 (78,3)	30 (57,7)	75 (71,4)	< 0,05	> 0,05	> 0,05
ІХС, стенокардія стабільна / CHD, stable angina pectoris	48 (52,2)	12 (23,1)	49 (46,7)	< 0,001	> 0,05	< 0,01
ФК / FC	I 3 (6,3)	1 (8,3)	1 (2,0)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	II 30 (62,5)	8 (66,7)	39 (79,6)	> 0,05	< 0,01	> 0,05
	III 15 (31,3)	3 (25,0)	9 (18,4)	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Кардіосклероз постінфарктний / post-infarction cardiosclerosis	20 (21,7)	1 (1,9)	18 (17,1)	< 0,001	> 0,05	< 0,001
Серцева недостатність / heart failure	I 47 (51,1)	25 (48,1)	57 (54,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	2A / 2A 16 (17,4)	8 (15,4)	14 (13,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	2Б / 2B 3 (3,3)	-	4 (3,8)	-	> 0,05	
Порушення ритму серця / arrhythmias	61 (66,3)	24 (46,2)	66 (62,9)	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Блокади ніжок пучка Гіса / blockage of His bundles branches	25 (27,2)	10 (19,2)	23 (21,9)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
> в тому числі повні / including complete blockage	12 (13,0)	1 (1,9)	6 (5,7)	< 0,01	> 0,05	< 0,05
АВ-блокади / AV-blockage	12 (13,0)	3 (5,8)	14 (13,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Супутній ЦД / concurrent DM	21 (22,8)	10 (19,2)	24 (22,9)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі Acute impairment of cerebral circulation in anamnesis	9 (9,8)	1 (1,9)	3 (2,9)	< 0,05	< 0,05	> 0,05

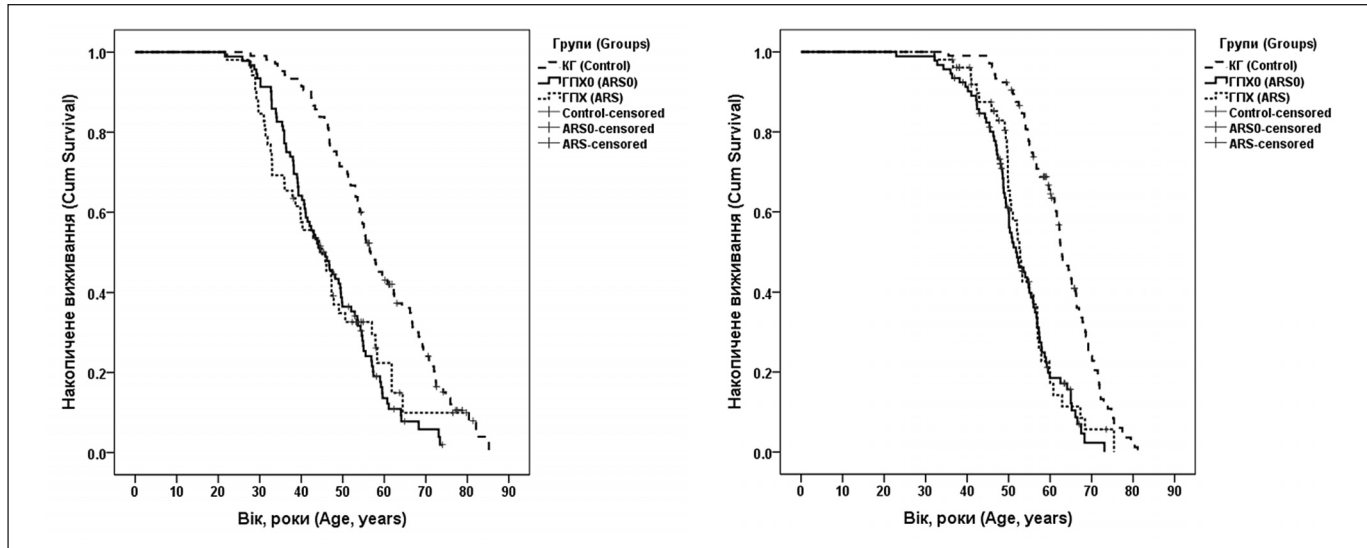


Рисунок 2. Динаміка накопиченої долі УЛНА (ГПХ0 і ГПХ) та хворих КГ, які залишалися без ознак ГХ (А) та ІХС (В), в процесі старіння.

Figure 2. Dynamics of cumulative portion of CW (ARSO and ARS) and control group who remained not sick with HHD (A) and CHD (B) during aging.

Таблиця 2

Середня та медіана (показник $\pm$ стандартна помилка) для функції виживання в УЛНА та пацієнтів КГ в залежності від віку.

Table 2

Mean and median (index $\pm$ standard error) of survival function in CW and control group in dependence of age.

Захворювання / diseases	Група / group	Середня / mean	Медіана / median	Лог-ранговий тест, р Log-rank test, p
ГХ (HHD)	ГПХ0 / ARSO	46,8 $\pm$ 1,3	44,5 $\pm$ 2,4	0
	ГПХ / ARS	46,9 $\pm$ 2,3	45,0 $\pm$ 3,9	
	КГ / control	58,9 $\pm$ 1,4	56,7 $\pm$ 1,8	
ІХС (CHD)	ГПХ0 / ARSO	52,6 $\pm$ 1,0	51,8 $\pm$ 1,7	0
	ГПХ / ARS	53,9 $\pm$ 1,4	52,8 $\pm$ 0,8	
	КГ / control	62,9 $\pm$ 0,9	62,8 $\pm$ 1,1	

турно-функціонального стану міокарда за результатами ехокардіографічного дослідження, яке дозволяло надати характеристику стану систолічної функції ЛШ. Емпіричним шляхом визначили, що оцінку показників структури міокарда ЛШ краще проводити залежно від тривалості захворювання на ГХ, а не за 10-річні періоди після аварії. Даний підхід дозволяв уникнути складності статистичного аналізу, пов'язаної з непропорційним числом пацієнтів, обстежених на різних етапах спостереження.

З таблиці 3 видно, що середні значення КДР і КСР у хворих всіх груп знаходилися в межах норми, незалежно від тривалості ГХ, хоча в кожній групі були пацієнти зі значеннями цих показників вище норми; їхнє число зросло з тривалістю захворювання. У підгрупі ГПХ0, які хворіли на ГХ від 21 до 30 років, перевищення КДР реєструвалося в 3-ох (9,4 %), а КСР – в 5 осіб (15,6 %); у підгрупі

functional state changes was performed based on the results of echocardiography, which allowed to characterize the status of LV systolic function. Empirically, it was determined that evaluation of myocardial structure parameters is better to do depending on the duration HHD, but not by 10 years periods after the accident. This approach avoids the complexity of the statistical analysis associated with the disproportionate number of patients examined at different stages of observation.

Table 3 shows that the mean values of DD and SD in patients of all groups were within the normal range, regardless of HHD duration, although in each group there were patients with values of these indices above the norm; their number increased with the duration of the disease. In the ARSO patients, who was ill with HHD from 21 to 30 years, DD increased value was recorded in 3 (9.4 %), and SD-

ГПХ число таких пацієнтів складало 2 (16,7 %) і 3 особи (25 %) відповідно, а в КГ – по 2 людини (13,3 %).

При будь-якій тривалості ГХ середня товщина ЗСЛШ і МШП була вище верхньої межі норми. На початковому часовому відрізку від 0 до 10 років збільшення товщини ЗСЛШ відмічалось в 52 хворих ГПХ0 (92,8 %), 23 ГПХ (62,2 %) і 35 хворих КГ (57,4 %), а МШП в 43 (76,8 %), 21 (56,8 %) і 52 пацієнтів (85,2 %) відповідно. Коли тривалість захворювання коливалася від 21 до 30 років, ЗСЛШ і МШП були потовщені в 30 пацієнтів ГПХ0 (93,8 %) і у всіх 12 осіб підгрупи ГПХ (100 %). В КГ потовщення ЗСЛШ реєстрували в 12 пацієнтів з 15 (80 %) і МШП – у всіх пацієнтів, без винятку. По всіх групах відмічалася достовірна тенденція до збільшення значень цих показників зі зростанням тривалості захворювання на ГХ. В той же час не було видимої закономірності міжгрупової різниці на кожному відрізку часу тривалості ГХ, хоча тест ANOVA і виявляв вірогідність відмінності деяких значень середніх.

Таблиця 3

Зміни показників структур міокарда в УЛНА та КГ в залежності від тривалості захворювання на ГХ.

Table 3

Changes of myocardial structure indices in CW and the control group depending on HHD duration.

Показники Indices	Групи Groups	Тривалість ГХ, роки / HHD duration, years						p _{I-II}	p _{I-III}	p _{II-III}
		від 0 до 10 n _{ГПХ0/ARSO} = 83* n _{ГПХ/ARS} = 53 n _{КГ/Control} = 61	p**	від 11 до 20 n _{ГПХ0/ARSO} = 75 n _{ГПХ/ARS} = 42 n _{КГ/Control} = 28	p**	від 21 до 30 n _{ГПХ0/ARSO} = 45 n _{ГПХ/ARS} = 18 n _{КГ/Control} = 15	p**			
КДР, мм / DD, mm	ГПХ0 / ARSO	51,5 $\pm$ 4,5	0,196	52,6 $\pm$ 5,3	0,683	52,3 $\pm$ 4,4	0,885	0,152	0,325	0,744
	ГПХ / ARS	51,5 $\pm$ 6,2		51,8 $\pm$ 4,2		52,2 $\pm$ 8,2		0,768	0,678	0,786
	КГ / Control	53,0 $\pm$ 5,1		52,3 $\pm$ 3,6		53,1 $\pm$ 5,8		0,362	0,548	0,873
КСР, мм / SD, mm	ГПХ0	33,4 $\pm$ 3,8	0,098	35,8 $\pm$ 5,2	0,208	35,2 $\pm$ 4,2	0,779	0,001	0,016	0,521
	ГПХ / ARS	33,9 $\pm$ 5,6		34,4 $\pm$ 3,9		35,8 $\pm$ 6,0		0,654	0,222	0,271
	КГ	35,3 $\pm$ 3,9		34,4 $\pm$ 3,9		36,2 $\pm$ 7,6		0,780	0,845	0,534
Товщина ЗСЛШ, мм PWT, mm	ГПХ0 / ARSO	11,8 $\pm$ 1,7	0,142	12,3 $\pm$ 1,3	0,021	12,4 $\pm$ 1,4	0,024	0,042	0,031	0,571
	ГПХ / ARS	11,3 $\pm$ 1,8		11,5 $\pm$ 1,7		13,4 $\pm$ 1,7		0,523	0,000	0,000
	КГ / Control	11,3 $\pm$ 1,5		11,9 $\pm$ 1,1		11,9 $\pm$ 1,8		0,002	0,000	0,006
Товщина МШПд, мм ST, mm	ГПХ0 / ARSO	11,1 $\pm$ 2,4	0,000	12,4 $\pm$ 1,8	0,020	13,0 $\pm$ 1,5	0,029	0,000	0,000	0,029
	ГПХ / ARS	10,8 $\pm$ 2,2		11,7 $\pm$ 2,0		14,2 $\pm$ 2,0		0,032	0,000	0,000
	КГ / Control	12,3 $\pm$ 1,7		12,7 $\pm$ 1,4		13,1 $\pm$ 1,6		0,810	0,001	0,000
ВТС, ум.од. / RWT	ГПХ0 / ARSO	0,46 $\pm$ 0,08	0,063	0,47 $\pm$ 0,07	0,162	0,48 $\pm$ 0,07	0,062	0,385	0,209	0,592
	ГПХ / ARS	0,44 $\pm$ 0,07		0,45 $\pm$ 0,07		0,52 $\pm$ 0,11		0,697	0,001	0,002
	КГ / Control	0,43 $\pm$ 0,08		0,46 $\pm$ 0,05		0,45 $\pm$ 0,08		0,005	0,000	0,030
ММЛШ, г / LVM, g	ГПХ0 / ARSO	235 $\pm$ 61	0,034	271 $\pm$ 63	0,046	283 $\pm$ 62	0,332	0,000	0,000	0,001
	ГПХ / ARS	228 $\pm$ 76		243 $\pm$ 56		310 $\pm$ 94		0,280	0,000	0,001
	КГ / Control	258 $\pm$ 63		266 $\pm$ 45		279 $\pm$ 59		0,689	0,009	0,003
IMM, г/м ² / iLVM, g/m ²	ГПХ0 / ARSO	122 $\pm$ 32	0,178	135 $\pm$ 27	0,033	138 $\pm$ 28	0,201	0,005	0,005	0,630
	ГПХ / ARS	121 $\pm$ 34		122 $\pm$ 25		153 $\pm$ 38		0,760	0,001	0,001
	КГ / Control	130 $\pm$ 31		130 $\pm$ 21		138 $\pm$ 27		0,994	0,046	0,006

Примітки. * – в стовбцях наведено число вимірювань кожного показника; ** – статистична похибка різниці показників між групами при даній тривалості ГХ з використанням ANOVA.

Notes. * – in the column there is the number of measurement for every index; ** – the statistical error of intergroup difference under the given HHD duration by ANOVA.

Таблиця 4

Зміни показників внутрішньосерцевої гемодинаміки в УЛНА та КГ в залежності від тривалості захворювання на ГХ.

Table 4

Changes of intracardial hemodynamics in CW and the control group depending on HHD duration.

Показники Indices	Групи Groups	Тривалість ГХ, роки / HHD duration, years						p _{I-II}	p _{I-III}	p _{II-III}
		від 0 до 10 n _{ГПХ0/ARSO} = 84* n _{ГПХ/ARS} = 52 n _{КГ/Control} = 61	p**	від 11 до 20 n _{ГПХ0/ARSO} = 75 n _{ГПХ/ARS} = 42 n _{КГ/Control} = 28	p**	від 21 до 30 n _{ГПХ0/ARSO} = 45 n _{ГПХ/ARS} = 18 n _{КГ/Control} = 15	p**			
КДО, мл / EDV, mL	ГПХ0 / ARSO	127,6 ± 25,4	0,208	134,7 ± 31,0	0,615	132,4 ± 25,7	0,863	0,121	0,322	0,673
	ГПХ / ARS	129,1 ± 41,4		129,5 ± 24,6		135,1 ± 52,3		0,946	0,614	0,573
	КГ / Control	136,9 ± 31,5		132,2 ± 20,9		137,9 ± 37,1		0,340	0,622	0,750
іКДО, мл/м ² (EDV normalized by BSA, mL/m ²)	ГПХ0	66,0 ± 13,4	0,426	67,3 ± 13,7	0,506	64,1 ± 10,9	0,685	0,551	0,408	0,181
	ГПХ	68,1 ± 17,7		65,1 ± 10,8		66,1 ± 22,6		0,337	0,696	0,824
	КГ	69,4 ± 17,4		64,6 ± 10,7		68,0 ± 18,0		0,128	0,142	0,649
КСО, мл / ESV, mL	ГПХ0	47,4 ± 16,9	0,151	55,2 ± 21,6	0,179	52,4 ± 15,9	0,603	0,012	0,106	0,445
	ГПХ	49,2 ± 24,4		49,6 ± 14,2		55,9 ± 23,6		0,912	0,304	0,204
	КГ	54,9 ± 28,6		49,5 ± 14,2		58,7 ± 34,3		0,483	0,923	0,487
іКСО, мл/м ² (ESV normalized by BSA, mL/m ²)	ГПХ0	24,1 ± 7,6	0,135	27,6 ± 9,4	0,103	25,4 ± 7,0	0,477	0,011	0,321	0,189
	ГПХ	25,9 ± 10,9		25,6 ± 6,5		27,3 ± 10,1		0,671	0,606	0,293
	КГ	28,0 ± 15,8		24,2 ± 6,2		28,9 ± 16,2		0,291	0,515	0,785
ФВ, % / EF, %	ГПХ0	63,6 ± 7,1	0,298	59,6 ± 7,4	0,048	60,5 ± 7,0	0,652	0,001	0,020	0,498
	ГПХ	62,6 ± 6,2		61,9 ± 5,6		58,6 ± 6,1		0,578	0,020	0,045
	КГ	61,5 ± 10,3		62,9 ± 6,3		59,3 ± 11,4		0,631	0,285	0,293

Примітки. * – в стовбцях наведено число вимірювань кожного показника; ** – статистична похибка різниці показників між групами при даній тривалості ГХ з використанням ANOVA.

Notes. * – in the column there is the number of measurement for every index; ** – the statistical error of intergroup difference under the given HHD duration by ANOVA.

Три останніх параметри, ВТС, ММЛШ та ІММ, були розрахованими на основі КДР, товщини ЗСЛШ і МШП, тому цілком закономірно, що вони повністю відповідали динаміці двох останніх показників.

Середні величини показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, які наведені в таблиці 4, не виходили за межі нормальних значень в УЛНА (ГПХ0 і ГПХ) і осіб КГ, незалежно від тривалості захворювання на ГХ. Однак, у кожній групі були пацієнти, в яких КДО, КСО та їх індекси перевищували верхню межу (рис. 3). Відносне число пацієнтів зі збільшеним КДО в кожній групі було менше в порівнянні із КСО (p < 0,05), тоді як індекси цих показників практично не розрізнялися.

Збільшення КДО і КСО, як правило, свідчить про зниження глобальної скорочувальної функції ЛШ [4, 8–10], що знаходить віддзеркалення в зменшенні ФВ. Серед УЛНА ФВ була зниженою в 15 пацієнтів підгрупи ГПХ0 (16,3 %) і 5 реконвалесцентів ГПХ (9,6 %), а в контролі – в 17 осіб (16,2 %). Зниження ФВ поєднувалося з підвищенням тільки одного КСО, або зі спільним підвищенням КСО і КДО. Так, у підгрупі ГПХ0 перший варіант комбінації поєднання виявлено в 8 (8,7 %), а другий – в 7 пацієнтів (7,6 %). У підгрупі ГПХ це співвідношення було 3

The last three parameters namely RWT, LVM and LVM/BSA, were calculated based onDD, BWT and ST, so it is logical that they fully corresponded to the dynamics of the last two indices.

The average values of indices that describe intracardiac circulation, which are given in Table 4, did not exceed the normal values in CW (ARSO and ARS) and in patients of CG, regardless of HHD duration. However, in each group there were patients who had EDV, ESV, EDV/BSA and ESV/BSA that exceeded the upper limit (Fig. 3). The relative number of patients with elevated EDV in each group was lower in comparison with ESV (p < 0,05), while these indices normalized by BSA practically did not differ.

The increased EDV and ESV as a rule indicates a decreased global LV contractile function [4, 8–10], which is reflected in the EF reduction. Amongst CWEF was decreased in 15 patients from ARSO subgroup (16.3 %) and 5 convalescents from ARS subgroup (9.6 %), and in 17 patients (16.2 %) from CG. Reduced EF combined with an increase of only ESV, or with an increase of both ESV and EDV. Thus, in the ARSO subgroup, the first type of combination was found in 8 (8.7 %) and the second one in 7 patients (7.6 %). In the ARS subgroup, this proportion was 3

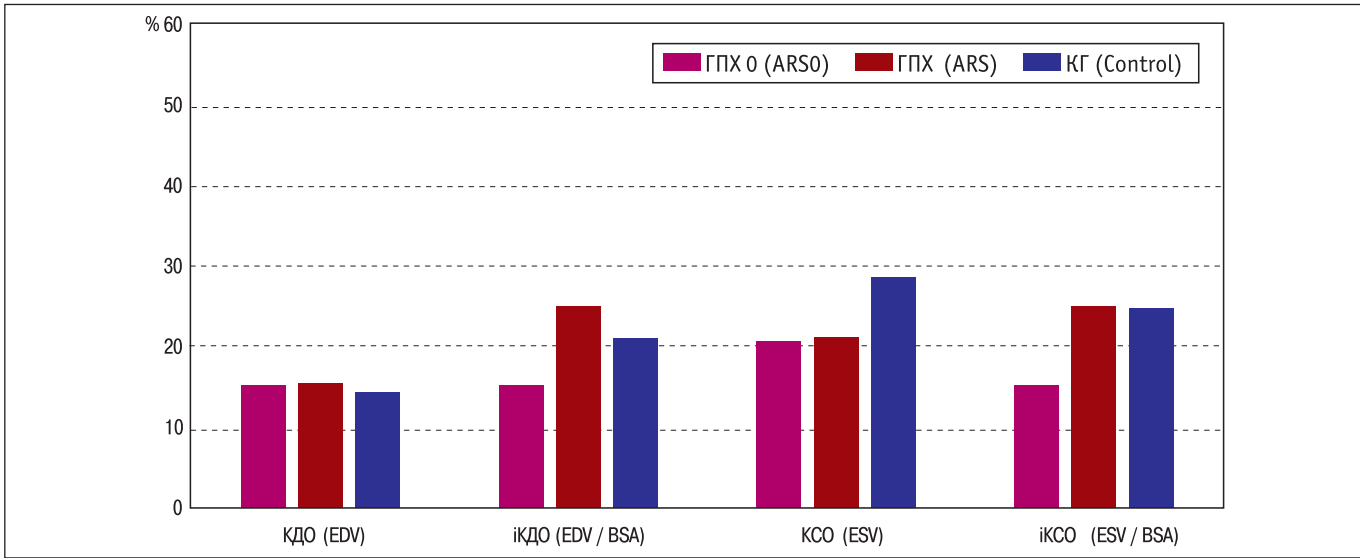


Рисунок 3. Відносне числоУЛНА (ГПХ0 і ГПХ) та хворих КГ, у яких були підвищені показники КДО і КСО та їх індекси через 30 років після аварії на ЧАЕС.

Figure 3. Relative number of CW (ARSO and ARS) and patients of control group with increased values of EDV and ESV and the same indices normalized by BSA 30 years after the Chernobyl accident.

(5,8 %) і 2 (3,8 %) пацієнта, а в КГ – 9 (8,6 %) і 8 (7,6 %) осіб відповідно.

Очевидно, що зниження ФВ більшою мірою пов'язане з підвищенням КСО, а не КДО. Застосування кореляційного аналізу дозволило виявити негативний, але не у всіх групах достовірний, зв'язок ФВ з показниками об'ємів ЛШ, за винятком ІКДО в підгрупі ГПХ, де коефіцієнт кореляції мав вкрай низькі та позитивні значення (табл. 5).

Згідно із загальноприйнятими градаціями коефіцієнта кореляції [11], сила зв'язку ФВ із КСО вважалася в підгрупі ГПХ0 і КГ високою, а в підгрупі ГПХ середньою та на відміну від ІКСО достовірною у всіх групах, а не тільки для ГПХ0 і КГ. Даний факт ще раз свідчить про те, що систолічна дисфункція, в результаті якої знижувалася ФВ, викликана не стільки дилатацією камери ЛШ, скільки неповним викидом крові в аорту через порушення насосної функції серця.

Таблиця 5

Кореляція показника ФВ із КДО і КСО та їх індексів.

Table 5

Correlation of EF with EDV and ESV including them normalized by BSAe.

Група / Group	КДО / EDV		іКДО / EDV/BSA		КСО / ESV		іКСО / ESV/BSA	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ГПХ0 (ARSO)	-0,247	0,018	-0,267	0,010	-0,741	0,000	-0,754	0,000
ГПХ (ARS)	-0,187	0,190	0,049	0,732	-0,608	0,000	-0,022	0,877
КГ (Control)	-0,613	0,000	-0,872	0,000	-0,895	0,000	-0,872	0,000

Примітки. r – коефіцієнт кореляції Пірсона.

Notes. r – Pearson correlation.

У всіх пацієнтів зі зниженою ФВ відмічалися клінічні ознаки лівошлуночкової СН. В той же час діагноз СН різних стадій було встановлено 138 особам зі збереженою ФВ, включаючи 52 з підгрупи ГПХ0 (77,6 %), 28 (84,8 %) з підгрупи ГПХ і 58 (77,3 %) хворих з КГ. У всіх пацієнтів підгрупи ГПХ і переважного числа інших УЛНА та осіб КГ була виявлена СН І стадії. В 13 пацієнтів (19,4 %) підгрупи ГПХ0 і 8 пацієнтів (10,6 %) КГ діагностовано СН ІА стадії за правошлуночковим типом.

Згідно із сучасними уявленнями [4, 12], в основі патогенезу СН зі збереженою ФВ лежить розвиток діастолічної дисфункції. Для цих хворих характерна наявність артеріальної гіпертензії, ЦД, ожиріння, дисфункції нирок, анемії [13]. Останні два патологічних стани не зустрічалися в обстежених пацієнтів. Що стосується ЦД, то він частіше зустрічався в осіб з СН зі зниженою ФВ у порівнянні з СН зі збереженою ФВ: ГПХ0 – 64,3 % проти 21,2 % ($p < 0,01$), ГПХ – 60 % проти 17,9 % ($p > 0,05$) і КГ – 41,2 % проти 41,2 % ($p > 0,05$).

Ожиріння, навпаки, частіше виявлялося у пацієнтів з СН і збереженою ФВ в порівнянні з тими, в кого ФВ була знижена: ГПХ0 – 86,5 % проти 71,4 %, ГПХ – 64,3 % проти 60 % і КГ – 81 % проти 76,5 % ($p > 0,05$ для всіх груп). Така ж закономірність була виявлена і для ГХ: в підгрупі ГПХ0 (96,2 % при збереженій і 92,9 % при зниженій ФВ, $p > 0,05$) і КГ (84,5 % проти 82,4 %, $p > 0,05$). Підгрупа ГПХ була винятком – 82,4 % проти 100 % ($p < 0,01$).

Тривале перевантаження тиском в зв'язку з ГХ з часом призводить до розвитку ГЛШ [9, 10]. Аналіз зміни структури міокарду на прикінцеві 30-річний період спостереження показав, що нормальна геометрія ЛШ або його концентричне ремоделювання, що полягає в підвищенні показника ВТС без збільшення ИММ, виявлено в 28,3 % хворих ГПХ0, 29,4 % ГПХ і 25,7 % КГ (рис. 4). В більш, ніж половини пацієнтів розвинулася концентрична ГЛШ без суттєвих між групових відмінностей. Ексцентрична ГЛШ частіше зустрічалася в КГ, ніж в підгрупах ГПХ0 і ГПХ ($p > 0,05$). Враховуючи динаміку змін структур міокарда за 30-річний період спостереження, цілком очевидно, що концентричне ремоделювання і концентрична ГЛШ обумовлені потовщенням ЗСЛШ і МШП значно більшою мірою, ніж збільшенням КДР.

При концентричній ГЛШ найбільш часто спостерігалися явища СН як серед УЛНА, так і КГ (рис. 5), в 2–3 рази частіше, ніж при ексцентричній ГЛШ ($p < 0,001$). На етапі концентричного ремоделюван-

In all patients with a decreased EF, there were clinical signs of LV HF. Meanwhile, the HF of different stage was diagnosed for 138 persons with preserved EF, including 52 in subgroup ARS0 (77.6 %), 28 (84.8 %) in ARS subgroup and 58 (77.3 %) patients in CG. In all patients from ARS subgroup and the majority of other CW and patients from CG it was revealed HF of 1st stage. In 13 patients (19.4 %) from ARS0 subgroup and 8 patients (10.6 %) from CG the FH of 2A stage of right-ventricular type was diagnosed.

According to modern concepts [4, 12], the diastolic dysfunction is the basis for pathogenesis of HF with preserved EF. These patients are characterized by the presence of arterial hypertension, DM, obesity, kidney dysfunction, and anemia [13]. The last two pathological conditions did not occur in the examined patients. In the case of DM, it was more common in people with HF with reduced EF compared with HF with preserved EF: ARS0 – 64.3 % versus 21.2 % ($p < 0.01$), ARS- 60 % versus 17.9 % ($p > 0.05$) and CG – 41.2 % versus 41.2 % ($p > 0.05$).

On the contrary, obesity was more common in patients with HF and preserved EF vs. those who had reduced EF: ARS0 – 86.5 % versus 71.4 %, ARS – 64.3 % versus 60 % and CG – 81 % against 76.5 % ($p > 0.05$ for all groups). The same pattern was also found for HHD: in ARS0 subgroup (96.2 % with preserved and 92.9 % with reduced EF, $p > 0.05$) and CG (84.5 % versus 82.4 %, $p > 0.05$). The ARS subgroup was the exception – 82.4 % versus 100 % ($p < 0.01$).

Long-term overload due to HHD over time leads to the development of LVH [9, 10]. An analysis of myocardium structure changes at the final 30-year observation period showed that normal LV geometry or its concentric remodeling, which consists in increasing the RWT score without increasing of LVM/BSA, was revealed in 28.3 % of patients from ARS0, 29.4 % of ARS survivors and 25.7 % persons from CG (Figure 4). In more than half of patients, concentric LVH has developed without significant intergroup differences. Eccentric LVH was more common in CG than in subgroups ARS0 and ARS ($p > 0.05$). Given the dynamics of changes in myocardial structures over a 30-year observation period, it is quite obvious that concentric remodeling and concentric LVH are due to the thickening of BW and IVS to a much greater extent than the increase of DD.

At concentric LVH, it was the most frequent phenomena of HF in both CW and CG (Figure 5), in 2–3 times more often than at eccentric LVH ($p < 0,001$). At the stage of LV concentric remodeling

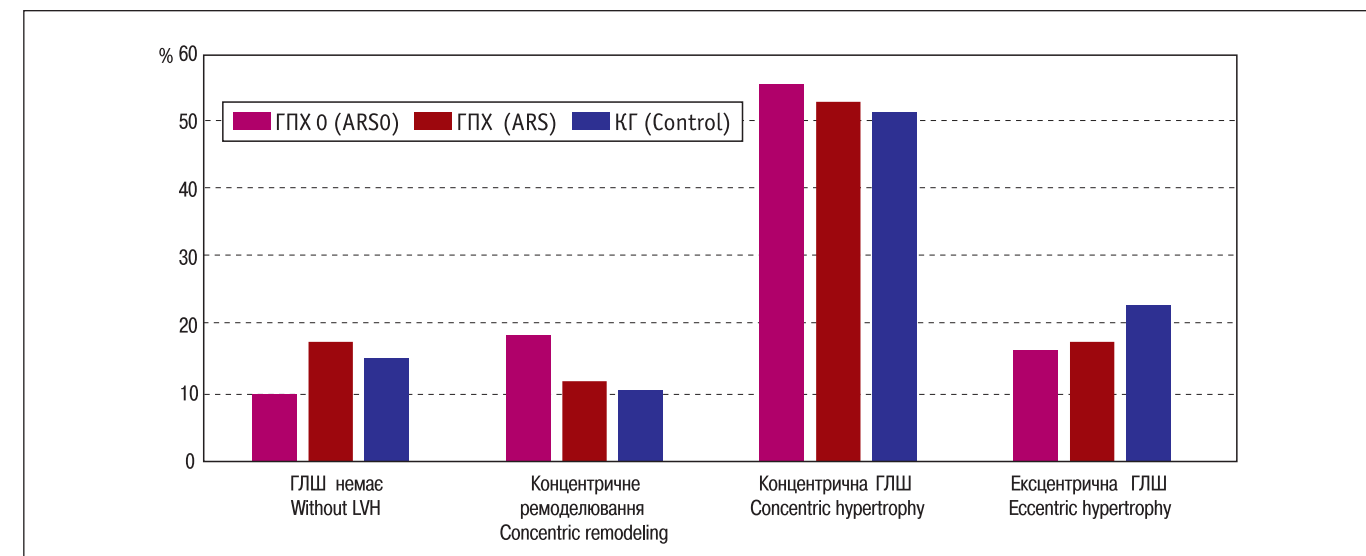


Рисунок 4. Відносне число УЛНА (ГПХ0 і ГПХ) та хворих КГ з різним типом геометрії ЛШ через 30 років після аварії на ЧАЕС.

Figure 4. Relative number of CW (ARS0 and ARS) and patients of control group with different types of LV geometry 30 years after the Chernobyl accident.

ня ЛШ і при нормальній його геометрії СН спостерігалася значно рідше.

Наші дослідження відповідають даним інших авторів [14], які виявили, що УЛНА з хворобами системи кровообігу були на 7,5 років молодшим, ніж пацієнти групи порівняння. Вони також узгоджуються з даними [15, 16], які показують, що при артеріальній гіпертонії розвиваються структурно-функціональні зміни ЛШ. Ці зміни характеризуються формуванням гіпертрофії, діастолічної і систолічної дисфункції міокарда з наступним розвит-

and at its normal geometry HF was observed much less frequently.

Our studies are consistent with those of other authors [14] who found that CW with circulatory system diseases was 7.5 years younger than patients from a group of comparison. They are also consistent with data [15, 16], which show that arterial hypertension caused structural and functional changes of LV. These changes are characterized by formation of myocardial hypertrophy, diastolic and systolic dysfunction with the subsequent develop-

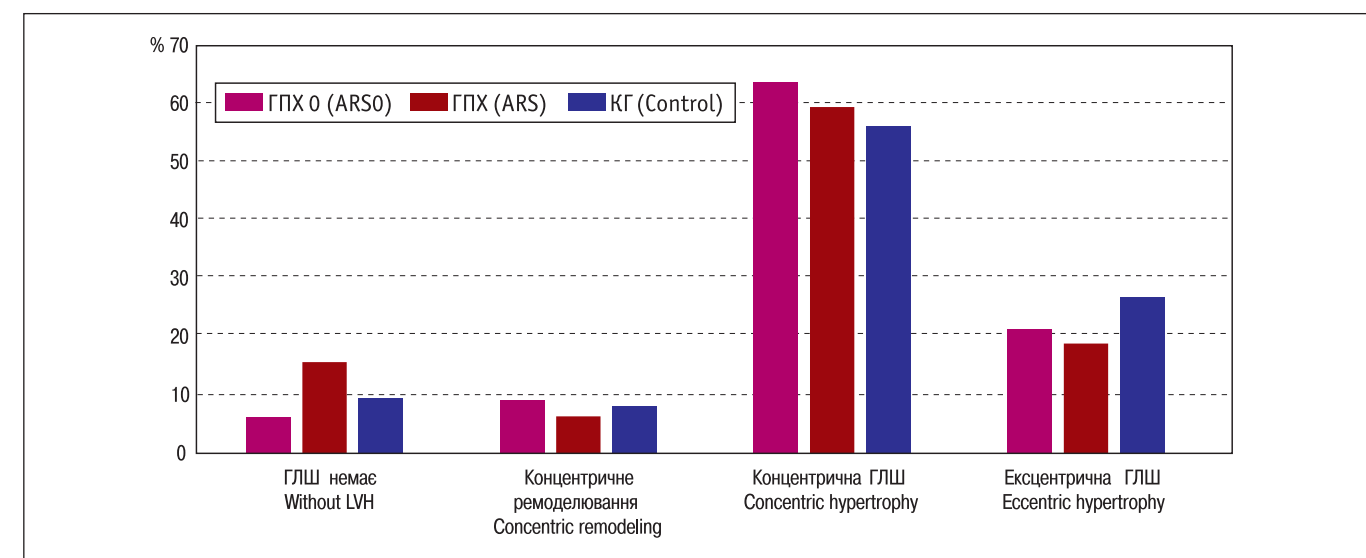


Рисунок 5. Відносне число УЛНА (ГПХ0 і ГПХ) та хворих КГ з різним типом геометрії ЛШ та СН.

Figure 5. Relative number of CW (ARS0 and ARS) and patients of control group with different types of LV geometry and HF.

ком СН. При цьому симптоми СН частіше обумовлені не зниженням систолічної функції ЛШ, а збільшенням діастолічної жорсткості міокарда.

ВИСНОВКИ

1. УЛНА та особи КГ вірогідно розрізнялися між собою за часом виникнення в них ГХ та ІХС, які раніше розвивалися в УЛНА, включаючи реконвалесцентів ГПХ.
2. Зміни структурно-функціонального стану міокарду ЛШ в процесі тривалого спостереження не мали вірогідних відмінностей між УЛНА та неопроміненими особами і полягали в потовщенні ЗСЛШ і МШП, що обумовлювало розвиток ГЛШ. В УЛНА та осіб КГ домінувала концентрична ГЛШ.
3. Систолічна дисфункція ЛШ зі зниженням ФВ та збільшенням КСО в клінічному плані характеризувалась лівошлуночковою СН.
4. Серед УЛНА і осіб КГ з клінічними ознаками СН зі збереженої ФВ в більшості пацієнтів спостерігалася концентрична гіпертрофія, яка в 2-3 рази перевищувала ексцентричну. Однак, майже воднієї п'ятої хворих була нормальна геометрія ЛШ або його концентричне ремоделювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Krasnikova L., Buzunov V. Radiation and non-radiation risk factors for the development of circulatory diseases among Chornobyl clean-up workers. Results of clinical and epidemiological study. Health effects of the Chornobyl accident - thirty years aftermath / ed. by D. Bazyka, V. Sushko, A. Chumak, V. Chumak, L. Yanovych. Kyiv : DIA, 2016. P. 233-243.
2. Cardiovascular diseases in Chornobyl accident clean-up workers 25 years upon / I. Khomazuk, Zh. Gabulaviciene, O. Nastina et al. Health effects of the Chorbobyl accident - a quarter of century aftermath / ed. by A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita. Kyiv : DIA, 2011. P. 371-400.
3. Оганесян Н. М. Отдаленные медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС в Армении (к 25-летию аварии). Медицинская наука Армении. 2012. Т. 52, № 2. С. 46-57.
4. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / ed. by D. L. Mann, D. P. Zipes, P. Libby, R. O. Bonow, E. Braunwald. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2015.
5. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2015. Vol. 16. P. 233-271.
6. Essential echocardiography. A practical handbook with DVD / ed. by S. D. Solomon, B. Bulwer. Totowa, New Jersey : Humana Press Inc., 2007.
7. Острые эффекты облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС / А. К. Гуськова, А. Е. Баранов, А. В. Барабанова и др. Мед. радиология. 1987. Т. 32, № 12. С. 3-18

ment of HF. In this case, symptoms of HF are more often due not to decrease of LV systolic function, but an increase of myocardial diastolic rigidity.

CONCLUSIONS

1. The CW and non-irradiated persons differed significantly by the onset of HHD and CHD, which previously developed in the CW, including the ARS survivors.
2. Changes in the structural and functional state of myocardium during long-term follow-up did not have any probable differences between CW and non-irradiated persons and consisted of BW and IVS thickening, which predetermined the development of LVH. In CW and CG concentric LVH was dominant.
3. The LV systolic dysfunction with decreased EF and increased ESV was characterized by clinical symptoms of left ventricular HF.
4. Among CW and persons of CG with clinical signs of HF with preserved EF, most patients had concentric hypertrophy, which was 2-3 times higher than eccentric. However, almost one fifth of patients had normal LV geometry or its concentric remodeling.

REFERENCES

1. Krasnikova L, Buzunov V. Radiation and non-radiation risk factors for the development of circulatory diseases among Chornobyl clean-up workers. Results of clinical and epidemiological study In: Bazyka D, Sushko V, Chumak A, et al., editors. Health effects of the Chornobyl accident - thirty years aftermath. Kyiv: DIA; 2016. p. 233-43.
2. Khomazuk I, Gabulaviciene Zh, Nastina O, Kovalov O, Kursina N, Sidorenko G. Cardiovascular diseases in Chornobyl accident clean-up workers 25 years upon In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S., editors. Health effects of the Chorbobyl accident - a quarter of century aftermath. Kyiv: DIA; 2011. p. 371-400.
3. Hovhannisyan NM. [Remote medical consequences of Chernobyl NPP accident in Armenia (to the 25th anniversary of the accident)]. Medical Science of Armenia. 2012;52(2);46-57. Russian.
4. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16;233-71.

8. Сердечная недостаточность / Ю. П. Островский, А. В. Валентюкевич, Т. В. Ильина и др. Минск : Белоруская наука, 2016. 503 с.
9. Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. Киев : Морион, 2008. 1424 с.
10. The ESC textbook of cardiovascular medicine / ed. by A. J. Camm, T. F. Luscher, P. W. Serruys. Oxford : Oxford University Press, 2009.
11. Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / пер. с нем. СПб : ООО «ДиаСофтЮП», 2001. 608 с.
12. Komajda M., Lam C. S. P. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. P. 1022-1032.
13. Бакалец Н. Ф. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Проблемы здоровья и экологии. 2012. Т. 33, № 3. С. 7-11.
14. Мешков Н. А., Куликова Т. А., Вальцева Е. А. Клинико-эпидемиологическая оценка влияния факторов риска на развитие болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы. Радиация и риск. 2016. Т. 25, № 1. С. 94-107.
15. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Сердечная недостаточность. 2002. № 4. С. 190-195.
16. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность. 2002. № 4. С. 161-163.

6. Solomon SD, Bulwer B, editors. Essential echocardiography. A practical handbook with DVD. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 2007.
7. Guskova AK, Baranov AE, Barabanova AV, Gruzdev GP, Pyatkin EK, Nadezhina NM, et al. [Acute radiation effects in victims of the accident at the Chernobyl nuclear power station]. Med Radiol (Mosk). 1987;32(12):3-18. Russian.
8. Ostrovskiy YuP, Valentyukevitch AV, Il'ina TV, Kolyadko MG, Kurlyandskaya EK, Ostrovskiy Ayu, et al. [Heart failure]. Minsk: Beloruskaya navuka; 2016. 503 p. Russian.
9. Kovalenko VN, editor. Textbook of cardiology. Kiev: Morion; 2008. Russian.
10. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, editors. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford: Oxford University Press; 2009.
11. Buhl A, Zofel P. SPSS version 10. Einf?hrung in die modern Datenanalyse unter Windows. Munchen: Pearson Education Deutschland GmbH; 2001.
12. Komajda M, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. Eur Heart J. 2014;35:1022-32.
13. Bakalets NF. [Chronic heart deficiency with preserved left ventricle ejection fraction (literature review)]. Problem of Health and Ecology. 2012;33(3):7-11. Russian.
14. Meshkov NA, Kulikova TA, Valtseva EA. [Clinical and epidemiological assessment of effects of risk factors on development of circulatory system diseases in Chernobyl clean-up workers]. Radiation and Risk. 2016;25(1):94-107. Russian.
15. Aggev FT, Ovchinnikov AG. [Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling]. Heart Failure. 2002;4:190-5. Russian.
16. Belenkov YuN. [Left ventricular remodeling: an integrated approach. Heart Failure. 2002;4:161-3. Russian.

Стаття надійшла до редакції 3.08.2017

Received: 3.08.2017

УДК 616.4 : 616-053.2 : 615.84

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, Т. І. Пушкарьова, Н. М. Цветкова, Л. О. Ляшенко,
А. С. Сергеева, С. М. Яцемирський, Ю. М. Самсон, В. Г. Боярський, І. В. Трихліб,
В. Ф. Кузьменко

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

СТАН ЕРИТРОЇДНОЇ, ГРАНУЛОЦИТАРНОЇ ТА ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНОК ГЕМОПОЕЗУ НА ЕТАПАХ ХІМІОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЛІМФОБЛАСТНИМИ ЛЕЙКЕМІЯМИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета. Визначення рівнів кортизолу сироватки крові в ініціальний період гострих лейкозів у дітей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання та інших чинників аварії на ЧАЕС, залежно від віку і прогнозу перебігу захворювання.

Матеріали і методи. Обстежено 283 дитини, жителів Київської, Житомирської та Чернігівської областей. З гострою лейкозною (ГЛ) було 90 хворих (гострою лімфобластною лейкозною – 56, гострою мієлобластною лейкозною – 34), 193 особи з анеміями, лейкомоїдними реакціями і лімфаденопатіями склали групу порівняння. У всіх дітей аналізували вид коморбідної соматичної патології, захворювання в родоводі, гематологічні показники, рівень кортизолу в сироватці крові та дози опромінення. У хворих на ГЛ розраховували медіану виживаності.

Результати. У 28,9 % дітей з ГЛ ініціальний вміст кортизолу був нижчий за 200 нмоль/л, у 7,8 % – вищий за 500 нмоль/л (в групі порівняння 10,4 та 17,1 %, відповідно). Серед хворих на ГЛ з рівнем кортизолу нижчим за 200 нмоль/л було достовірно менше осіб з хронічними бактеріальними інфекціями та персистуючими вірусними інфекціями (цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр) і у родоводі цих дітей частіше діагностувались алергічні реакції та ендокринна патологія, порівняно з хворими, у яких рівень гормону перевищував 200 нмоль/л ($p < 0,05$). Розподіл дітей групи порівняння за градаціями кортизолу, віковими групами, визначеною соматичною патологією і хворобами у родоводі різниці не мав. Показано, що нижчий рівень ініціального кортизолу в сироватці крові дітей з гострими лімфобластними лейкозами корелює з більшою вірогідністю розвитку рецидиву захворювання ($R_s = -0,67$). У хворих на гостру мієлобластну лейкозю встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем кортизолу і медіаною виживаності ($R_s = 0,79$). Дози опромінення дітей знаходилися в межах від 0,08 до 14,9 мЗв, і були дещо вищими у жителів Житомирської області ($8,4 \pm 1,2$ мЗв) порівняно з іншими регіонами. Однак зазначені дози не впливали на рівень кортизолу в сироватці крові у дітей та перебіг ГЛ.

Висновки. Отримані дані свідчать про необхідність корекції та індивідуалізації доз кортикостероїдних препаратів у хворих на ГЛ з метою оптимізації лікування. Діти, у яких рівень сироваткового кортизолу нижчий за нормативний, становлять групу підвищеного ризику з онкогематологічної патології і потребують гематологічного моніторингу.

Ключові слова: гострі лейкози, діти, кортизол, медіана виживаності, фактор ризику злоякісної гематологічної патології, іонізуюче випромінювання.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 306–315.

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: katerina142@ukr.net

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, T. I. Pushkareva, N. M. Tsvietkova, L. O. Lyashenko, A. S. Sergeeva, V. F. Kuzmenko, S. M. Iatsemyrskiy, Yu. M. Samson, V. G. Boyarsky, I. V. Tryhlib

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Cortisol level as risk factor for malignant hematologic pathology in children exposed to ionizing radiation after Chornobyl accident

Objective. Determination of serum cortisol level in the initial period of acute leukemia in children, who exposed to ionizing radiation and other factors of Chornobyl accident, depending on their age and prognosis of disease.

Materials and methods. The study involved 283 children residents of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions. There were 90 acute leukemia patients (AL) (ALL – 56, AML – 34), and 193 people of comparison group with anemia, leukemoid reactions and lymphadenopathy. We analyzed the type of comorbid somatic pathology, diseases in the genealogy, hematological parameters, cortisol levels in blood serum and irradiation doses in all children. In patients with AL expected median survival was calculated.

Results. In 28.9 % of AL children the initial cortisol content was below 200 nmol/L, in 7.8 % – higher than 500 nmol/L (in the comparison group 10.4 % and 17.1 % respectively). Among AL patients with cortisol levels below 200 nmol/L were significantly less amount of persons with chronic bacterial infections and persistent viral infections (CMV, EBV) and in the genealogy of these children allergic reactions, endocrine pathology diagnosed more often compared with patients, whose hormone levels was higher than 200 nmol/L ($p < 0.05$). Distribution of children from control group by gradations of cortisol, age groups, defined somatic pathology and diseases in genealogy had no difference. It is shown, that lower initial blood serum cortisol level in ALL children correlates to a greater probability of relapse ($R_s = -0,67$). In patients with AML a direct correlation between cortisol level and median survival was detected ($R_s = 0,79$). Children radiation doses were ranging from 0.08 mSv to 14.9 mSv, and there were slightly higher among residents of Zhytomyr region (8.4 ± 1.2 mSv) compared to other regions. However, these doses did not affect blood serum cortisol levels in children and the course of AL.

Conclusions. These data suggest the need for correction and individualization of corticosteroid doses for optimization of AL patients treatment. Children, who have lower than normative serum cortisol levels are at increased risk of hematologic pathology and they need for hematologic monitoring.

Key words: acute leukemia, children, cortisol, median survival, risk factor for malignant hematologic pathology, ionizing radiation.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:306–315.

ВСТУП

Система кровотворення, до якої входять стовбурові, попередники та зрілі клітини крові, ростові фактори і стромальне мікрооточення, регулюється ендокринною системою та забезпечує сталість кількісного і якісного складу елементів гемопоєзу [1].

Описано вплив глюкокортикоїдних препаратів на органи і системи організму хворих на онкогематологічну патологію. Одним з найбільш поширених ускладнень лікування гострої мієлобластної лейкозії у дорослих є прояви, які спостерігаються за наявності недостатності надниркових залоз або у пацієнтів з раптовою відміною глюкокортикоїдного препарату. Автори припускають, що ці явища можуть бути обумовлені первинною недостатністю кори надниркових залоз [2]. Деякі результати досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку гострої лімфобластної лейкозії у

INTRODUCTION

Hematopoietic system, which includes stem cells, progenitor and mature blood cells, growth factors and stromal microenvironment is regulated by endocrine system and provides a permanence of quantitative and qualitative compound of hematopoiesis [1].

The influence of glucocorticoid drugs on the organs and system of the body of patients with oncohematological pathology is described. One of the most common complications in the treatment of acute myeloblastic leukemia in adults is the manifestations observed in the presence of adrenal insufficiency or in patients with abrupt of the cancel of glucocorticoid drug. The authors suggest that these events may be due to primary adrenal insufficiency [2]. Some research findings indicate an increased risk of acute lymphoblastic leukemia in young children,

дітей раннього віку, які народжені за допомогою кесаревого розтину, що пояснюється причинно-наслідковим зв'язком неадекватної реакції імунної системи матері на відсутність відповіді на стрес до пологів [3]. Є дані, що рівень кортизолу в організмі модифікує чутливість до болю у дітей з гострими лімфобластними лейкозіями, які отримують хіміотерапевтичні препарати. [4]. Встановлено вплив екзогенного кортизолу на стан структури кісткової тканини і прояви остеопорозу у пацієнтів з різною патологією, в тому числі онкогематологічною, які тривалий час вживають кортикостероїдні гормони [5].

Водночас в літературі недостатньо висвітлені питання щодо рівня кортизолу у дітей як промотора розвитку злоякісної гематологічної патології. Доведено, що низькі ініціальні рівні кортизолу у хворих на гострі лейкозії корелюють зі зниженим показником ефективності колонієутворення стромальних фібробластів кісткового мозку і коротшою медіаною виживаності цих хворих [6]. Показано, що серед хворих на гострі лімфобластні лейкозії кількість дітей зі зниженими рівнями кортизолу (в дебюті захворювання) достовірно більша, ніж серед дітей без онкогематологічної патології [7]. Однак переконливих даних щодо впливу ініціальних рівнів кортизолу у дітей з гострими лейкозіями на розвиток онкогематології немає. Вивчення цього питання надасть можливість підійти ближче до розв'язання проблеми механізмів лейкозогенезу у дітей з порушеннями гормонального статусу і сформулювати групи підвищеного ризику розвитку гострих лейкозій серед дитячого населення.

МЕТА РОБОТИ

Визначення рівнів сироваткового кортизолу в ініціальний період гострих лейкозій (ГЛ) у дітей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання та інших чинників аварії на ЧАЕС, залежно від віку і прогнозу перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До вибірки було залучено 283 дитини, жителів Київської (45,9 %), Житомирської (29,0 %) та Чернігівської (25,1 %) областей, які лікувались у відділенні радіаційної гематології дитячого віку ННЦРМ (табл. 1). З гострими лімфобластними лейкозіями (ГЛЛ) було 56 хворих, мієлобластними (ГМЛ) – 34. До групи порівняння увійшли діти (n = 193) з анеміями, лейкомоїдними реакціями та лімфаденопатіями різної етіології, мешканці тих же областей.

who born by caesarean section, which is explained by the causal relationship of an inadequate response of the mother's immune system to the lack of response to stress for childbirth [3]. There is data, that cortisol levels in the body modify the sensitivity to pain in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapeutic drugs [4]. The influence of exogenous cortisol on the state of the structure of bone tissue and the manifestations of osteoporosis in patients with different pathologies, including oncohematology, which have been taking corticosteroid hormones for a long time have been established [5].

At the same time, in the literature does not adequately cover the level of cortisol in children as a risk promoter for the development of malignant hematologic pathology. It is proved that low levels of initial cortisol in patients with acute leukemia correlate with a reduced efficiency of stromal fibroblasts of bone marrow and a shorter median survival rate these patients [6]. It was shown, that among the patients with acute lymphoblastic leukemia, the number of children with reduced levels of cortisol (in the debut of the disease) is significantly higher than among children without oncohematological pathology [7]. However, there is no conclusive evidence regarding the effect of initial levels of cortisol in children with acute leukemia on the development of oncohematology. Study of this issue will provide opportunities to approach the problem of mechanisms of leukemia in children with hormonal disorders and to form groups of increased risk of acute leukemia among children.

OBJECTIVE

Determination of serum cortisol level in the initial period of acute leukemia in children, who exposed to ionizing radiation and other factors of Chernobyl accident, depending on their age and prognosis of disease.

MATERIALS AND METHODS

The study involved 283 children residents of Kyiv (45.9 %), Zhytomyr (29.0 %) and Chernihiv (25.1 %) regions who were treated in the department of Radiation Hematology for Children of NRCRM (Table 1). There were 56 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 34 patients with acute myeloid leukemia (AML). The comparison group (n = 193) included children living in the same areas and suffered from anemia, lymphadenopathy, leukemoid reactions of different etiologies.

Таблиця 1
Розподіл дітей за патологією та місцем проживання

Table 1
Distribution of children by disease and habitat

Патологія / pathology	Області України / regions of Ukraine		
	Київська / Kyiv	Житомирська / Zhytomyr	Чернігівська / Chernihiv
Гострі лейкозії / acute leukemia, n = 90	21	23	46
Анемії / anemia, n = 49	29	14	6
Лейкемоїдні реакції / leukemoid reactions, n = 48	25	16	7
Лімфаденопатії / lymphadenopathy, n = 96	55	29	12
Всього / total, n = 283	130	82	71

Діагноз лейкозії встановлювали на основі визначення морфологічних ознак і імунофенотипу клітин кісткового мозку пацієнтів у відділі клінічної імунології ННЦРМ (керівник – акад. НАМН України, д-р мед. наук, проф. Д. А. Бази́ка).

Діагноз анемії встановлювали у дітей до 6 років, якщо вміст гемоглобіну був нижчий за 110 г/л та у осіб старшого віку при рівні гемоглобіну нижчому за 120 г/л. Анемії у дітей були нормоцитарними (середній об'єм еритроцита $86,4 \pm 2,5$ фл.) з нормативним вмістом сироваткового заліза та феритину ($\{17,9 \pm 2,2\}$ мкмоль/л та $\{76,4 \pm 7,3\}$ нг/мл, відповідно). Число еритроцитів в крові становило $(3,65 \pm 0,23)$ Т/л. У дітей групи порівняння враховували наступні типи лейкомоїдних реакцій – лімфоцитоз (число лімфоцитів > за 3,5 Г/л), еозинофілія (число еозинофілів > за 0,8 Г/л), моноцитоз (число моноцитів > за 0,6 Г/л) і характер соматичної патології, яка була причиною зазначених змін в крові.

У дітей з ГЛ аналізували вид коморбідної соматичної патології, яка спостерігалась у них за 3–4 роки до встановлення діагнозу гострої лейкозії, зокрема враховували частоту респіраторно-вірусних інфекцій до 5–7 разів на рік, наявність хронічних бактеріальних інфекцій, персистуючих вірусних інфекцій (цитомегаловірусна – ЦМВ, Епштейн-Барр-вірусна – ЕБВ), алергічні реакції, переломи кісток в анамнезі. Оцінювали також патологію в родоводі хворих дітей (по лінії матері та батька), а саме наявність онкологічних і ендокринних захворювань, алергічних реакцій. Розраховували медіану виживаності хворих.

Показники периферичної крові визначали на гемоаналізаторі MicroCC-18 (США). Морфологію клітин досліджували в мазках периферичної крові, забарвлених за Романовським-Гімзою, і оцінювали при світловій мікроскопії ($\times 900$). Біохімічні параметри визначали на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Німеччина). Рівень кортизолу в си-

The diagnosis of leukemia established by determination of morphological and immunophenotype characteristics of bone marrow cells of patients in Department of Clinical Immunology NRCRM (Head – prof. D.A. Bazyka, Academician of the NAMS of Ukraine).

The diagnosis of anemia was established in children under 6 years with hemoglobin level below 110 g/l and in older children with hemoglobin levels under 120 g/l. Anemia in children were normocytic (mean erythrocyte volume 86.4 ± 2.5 fl.) with normative content of serum iron and ferritin (17.9 ± 2.2 $\mu\text{mol/l}$ and 76.4 ± 7.3 ng/ml respectively). The number of red blood cells was 3.65 ± 0.23 T/l. In children of control group next data were taken into account: presence of such leukemoid reactions types – lymphocytosis (number of lymphocytes > 3.5 g/l), eosinophilia (number of eosinophils > 0.8 g/l) monocytosis (number of monocytes by > 0.6 g/l) and specific of somatic pathology, which was the cause of mentioned above blood changes.

In acute leukemia children the type of comorbid pathology, which observed for 3–4 years before the diagnosis of acute leukemia were analyzed, in particular the frequency of respiratory viral infections up to 5–7 times a year, presence of chronic bacterial infections, persistent viral infections (CMV, EBV), allergic reactions, bone fractures in anamnesis were taken into account. Pathology in children genealogy (maternal and paternal line) – presence of cancer and endocrine diseases, allergic reactions were evaluated also. Median survival of patients were calculated.

Peripheral blood analysed in hematology analyzer MicroCC-18 (USA). Morphology of cells were studied in peripheral blood smears stained by Romanovsky-Himza method and assessed using the light microscope ($\times 900$). Biochemical parameters were determined in biochemical analyzer Humostar-600 (Germany). The level of cortisol in

роватці крові досліджували за допомогою радіоімунного методу (RIA-Kits). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням коефіцієнтів кореляції Ст'юдента, Спірмена, критерію Манна-Уїтні, методу інтервального оцінювання.

Радіоекологічну ситуацію оцінювали на підставі доз опромінення згідно з матеріалами «Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії» [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівні кортизолу в сироватці крові вивчали у дітей, хворих на ГЛЛ та ГМЛ, трьох вікових груп: до 7 років, 7–12 років і старших за 12 років в ініціальний період захворювання до призначення глюкокортикоїдних препаратів та хіміотерапії. Середні значення кортизолу без урахування віку хворих становили (280,5 ± 13,4) нмоль/л: (312,3 ± 19,5) нмоль/л за наявності ГЛЛ, (244,5 ± 24,7) нмоль/л – ГМЛ, $p < 0,05$. У дітей з ГЛЛ, старших за 7 років, в I гострий період рівні кортизолу в сироватці крові були вищими, ніж у молодших (табл. 2). Рівень кортизолу у дітей з ГМЛ не розрізнявся залежно від віку. У хворих на ГМЛ у віці від 7 до 12 років вміст кортизолу був нижчий порівняно з пацієнтами з ГЛЛ. Незважаючи на відмічені коливання рівнів кортизолу у хворих порівняно з контрольною групою, всі показники знаходились в межах нормативних величин.

Нами була проведена оцінка індивідуальних показників кортизолу у хворих на ГЛ за трьома градаціями: до 200 нмоль/л, 200–500 нмоль/л і вищих за 500 нмоль/л (табл. 3). Так, розподіл хворих за рівнем кортизолу, віковими групами і варіантами ГЛ суттєвої різниці не мав. У 28,9 % дітей без урахування варіантів гострих лейкомії рівень кортизолу був

the blood serum was studied using a radioimmunoassay method (RIA-Kits). Statistical analysis of obtained data was performed using coefficient of correlation of Student's, Spearman, U-criterion and interval analysis.

The radioecological situation was assessed on the basis of radiation doses in accordance with the materials «Total dosimetric certification of settlements of Ukraine, which suffered from radioactive contamination after Chornobyl accident» [8].

RESULTS AND DISCUSSION

Levels of cortisol in blood serum were studied in three age groups of children with ALL and AML-up to 7 years, 7–12 years and older than 12 years – in the initial period of disease before start of protocol chemotherapy. Mean values of cortisol were (280.5 ± 13.4) nmol/l: (312,3 ± 19.5) nmol/l in ALL patients group; (244.5 ± 24.7) nmol/l in AML patients group ($p < 0.05$) without taking into account patients age. In ALL children older than 7 years in Ist acute phase the serum cortisol levels were higher than in younger children ($p < 0.05$) (Table 2). The cortisol level in AML children not differed depending on age. In AML patients aged 7–12 years the cortisol content was lower, than in ALL patients ($p < 0.05$). Despite detected fluctuations in patients cortisol levels matching with control group, all parameters were within the normative values.

We have evaluated individual parameters of cortisol in AL patients into three gradations: 200 nmol/l, 200–500 nmol/l and higher than 500 nmol/l (Table 3). Thus, the distribution of patients by their cortisol level, age group and AL variant had significant difference. In 28.9 % of children, without taking into account their disease variant, the cortisol levels were

Таблиця 2

Вміст кортизолу в сироватці крові (нмоль/л) у дітей з ГЛ залежно від їх віку та варіантів лейкомії (M ± m)

Table 2

The content of cortisol in the blood serum (nmol / l) in children with AL depending on their age and variant of leukemia (M ± m)

Групи дітей / group of children	Вік дітей / age of children		
	до 7 років / under 7 years	7–12 років / 7–12 years	старші 12 років / over 12 years
ГЛ / AL, n = 90	248,5 ± 14,8 ***	297,5 ± 19,1*,***	295,4 ± 19,0*,***
ГЛЛ / ALL, n = 56	255,3 ± 15,4 ***	371,1 ± 24,2 *,**	310,6 ± 21,3*,***
ГМЛ / AML, n = 34	242,8 ± 32,3 ***	224,0 ± 26,2***	266,8 ± 27,6***
Группа порівняння / group comparison, n = 193	340,7 ± 26,3	363,0 ± 14,5	362,3 ± 16,3

Примітка. * – різниця між дітьми до 7 років порівняно з іншими віковими групами; ** – різниця між хворими на ГЛЛ та ГМЛ; *** – різниця між групою порівняння ($p < 0,05$).
Note. * – difference between children under 7 years compared to other age groups; ** – difference between patients with ALL and AML; *** – difference between the group comparison ($p < 0.05$).

Таблиця 3

Розподіл хворих на ГЛЛ, ГМЛ за віком і рівнем кортизолу в сироватці крові (в градаціях)

Table 3

Distribution of patients with ALL, AML by age and the level of cortisol in the blood serum (in gradation)

Вік хворих / age of patients	ГЛЛ / ALL, n = 56			ГМЛ / AML, n = 34			ГЛ / AL, n = 90		
	Рівень кортизолу, нмоль/л / level of cortisol (nmol/l)								
	< 200	200–500	> 500	< 200	200–500	>500	< 200	200–500	> 500
До 7 років / under 7 years	12	15	1	2	3	-	14	18	1
7–12 років / 7–12 years	-	9	1	2	4	1	2	13	2
Старші 12 років / over 12 years	7	8	3	3	18	1	10	26	4
Всього / total	19	32	5	7	25	2	26	57	7

нижчий за 200 нмоль/л, у 7,8 % – вищий за 500 нмоль/л. Розбіжностей в показниках залежно від варіантів лейкомії не визначено.

Ми проаналізували також соматичну патологію, яка реєструвалась у дітей за 3–4 роки до встановлення діагнозу ГЛ, залежно від ініціального рівня кортизолу в сироватці крові. Нами не встановлено різниці в патології у дітей різного віку (до 7 років і старших за 7 років) з урахуванням градацій кортизолу, зокрема рівнем, нижчим за 200 нмоль/л та вищим за 200 нмоль/л. Хоча серед пацієнтів з ініціальним вмістом цього гормону, нижчим за нормативний, було достовірно менше осіб з хронічними бактеріальними інфекціями і персистуючими вірусними інфекціями (ЦМВ, ЕБВ) порівняно з хворими, у яких рівень гормону перевищував 200 нмоль/л: I гр. – 0,56–0,46–0,35; II гр. – 0,33–0,29–0,24 ($p < 0,05$) (табл. 4).

Аналіз анамнестичних даних захворювань у родоводі дітей, хворих на ГЛ, показав, що якщо у пацієнтів рівень кортизолу був менший за 200 нмоль/л, то у їхніх родичів достовірно частіше діагностували алергічні реакції та ендокринну патологію, порівняно з дітьми, у

below 200 nmol/l, in 7.8 % - more than 500 nmol/l. There were not defined any differences in indexes depending in leukemia variant.

Also we analyzed the somatic pathology, which is registered in children for 3–4 years before AL diagnosis, depending initial serum cortisol level (Table 4). We have not found differences in pathology in different age children (up to 7 years and older than 7 years) based on cortisol gradation, particularly below 200 nmol/l and greater, than 200 nmol/l. Although among patients with initial lower content of this hormone than normative, there were significantly less amount of persons with chronic bacterial infections and persistent viral infections (CMV, EBV) as compared with patients whose hormone levels was greater than 200 nmol/l. (I grad.: 0,56–0,46–0,35; II grad.: 0,33–0,29–0,24) ($p < 0,05$).

Analysis of anamnestic data concerning diseases in AL children genealogy showed that if patients cortisol levels were less than 200 nmol/l the allergic reactions, endocrine pathology were diagnosed in their families significantly more frequently, as compared

Таблиця 4

Хвороби, які реєструвались у дітей до встановлення діагнозу гостра лейкомія, залежно від рівня кортизолу в сироватці крові

Table 4

Diseases, that were registered in children befor diagnosis acute leukemia, depending on the level of cortisol in the blood serum

Патологія / pathology	Діти з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л	Діти з рівнем кортизолу > 200 нмоль/л
	Children with cortisol levels < 200 nmol/l	Children with cortisol levels > 200 nmol/l
	n = 26	n = 64
Часті респіраторні інфекції / frequent respiratory infections	14	31
Хронічні вогнища інфекції / foci of chronic infection	5*	22
ЦМВ, ЕБВ / CMV, EBV	3*	32
Алергічні реакції / allergic reactions	4	10
Травми кісток / fractures of bone	4	10

Примітка. * – різниця між дітьми з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л та > 200 нмоль/л ($p < 0,05$).
Note. * – difference between children with level of cortisol < 200 nmol / l and > 200 nmol / l ($p < 0,05$).

яких вміст кортизолу був вищим за 200 нмоль/л ($p < 0,05$). Частота онкологічних хвороб у родоводі не залежала від ініціального рівня кортизолу у хворих на ГЛ (табл. 5).

Причинами лімфаденопатій і змін в гемограмах дітей без злоякісної гематологічної патології були хронічні вогнища інфекції (тонзиліт, гайморит, холецистит, пієлонефрит тощо), гельмінти, алергічні реакції, часті респіраторні інфекції. У цих дітей середні рівні кортизолу в сироватці крові становили ($355,2 \pm 18,3$) нмоль/л і не залежали від віку. Що стосується рівнів кортизолу у дітей з урахуванням їх віку, виявленої патології, захворювань у родоводі, то ці рівні також практично не розрізнялись (табл. 6).

Оцінка індивідуальних рівнів кортизолу в сироватці крові у дітей групи порівняння показала, що у 10,4 % він був нижчий за 200 нмоль/л, у 17,1 % – вищий за 500 нмоль/л.

Вірогідної різниці в розподілі дітей за градаціями кортизолу і віковими групами не встановлено. Розподіл дітей за віком, рівнями кор-

with children, who have cortisol level higher than 200 nmol/l ($p < 0,05$). The frequency of cancer in the genealogy not depend on initial cortisol levels in patients with AL (Table 5).

The causes of lymphadenopathy and hemogram changes in children without malignant hematologic pathologies were chronic infection (tonsillitis, sinusitis, cholecystitis, pyelonephritis etc.), helminthiasis, allergies reactions, frequent respiratory infections. These children average serum cortisol levels was (355.2 ± 18.3) nmol/l and it was not depend on their age. As for the cortisol levels in children, based on their age, detected pathology and genealogy diseases, these levels almost practically did not differ (Table 6).

Evaluation of individual cortisol levels in the blood serum of comparison group children showed, that in 10.4 % there were below 200 nmol/l, in 17.1 % – higher than 500 nmol/l.

Significant difference in the distribution of children accordingly cortisol gradations and age groups have not been established. The distribution

Таблиця 5
Хвороби у родоводі дітей до встановлення діагнозу гостра лейкемія, залежно від рівня кортизолу в сироватці крові

Table 5
Diseases in pedigree in children to the diagnosis of acute leukemia, depending on the level of cortisol in the blood serum

Хвороби у родоводі дітей з ГЛ Disease in pedigree	Хвороби у родоводі дітей ГЛ з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л Disease in pedigree children AL with the level of cortisol < 200 nmol/l		Хвороби у родоводі дітей з ГЛ з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л Disease in pedigree children AL with the level of cortisol > 200 nmol/l	
	n = 156		n = 384	
	Абс.ч. / abs. number	%	Абс.ч. / abs. number	%
Онкологічні хвороби / cancer disease	30	19,2	98	25,5
Алергічні реакції / allergic reactions	48 *	30,8	60	15,7
Ендокринна патологія / endocrine pathology	30 *	19,2	40	10,4

Примітка. * – різниця між хворобами у родоводі дітей з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л та > 200 нмоль/л ($p < 0,05$).
Note. * – difference between the disease in pedigree in children with cortisol level < 200 nmol/l and > 200 nmol/l ($p < 0.05$).

Таблиця 6
Вміст кортизолу (нмоль/л) в сироватці крові у дітей залежно від віку і патології ($M \pm m$)

Table 6
Level of cortisol (nmol/l) in blood serum of children, depending on the age and pathology ($M \pm m$)

Патологія / pathology	Вік дітей / age of children		
	до 7 років / under 7 years	7–12 років / 7–12 years	старші 12 років / over 12 years
	n=37	n=72	n=84
Анемії / anemia, n = 49	346,0 $\pm$ 36,7	350,5 $\pm$ 27,2	398,5 $\pm$ 35,7
Лейкемоїдні реакції / leukemoid reactions, n = 48	320,0 $\pm$ 32,1	375,3 $\pm$ 28,2	348,7 $\pm$ 25,3
Лімфаденопатії / lymphadenopathy, n = 96	356,5 $\pm$ 42,4	364,9 $\pm$ 17,3	340,5 $\pm$ 20,3
Всього / total, n = 193	340,7 $\pm$ 26,3	363,0 $\pm$ 14,5	362,3 $\pm$ 16,3

тизолу і патологією також практично не розрізнявся.

Порівняльна оцінка рівнів кортизолу в сироватці крові у хворих на ГЛ та осіб групи порівняння показала різницю в частоті розподілу гормону за градаціями залежно від віку дітей і патології. Так, серед хворих на ГЛЛ і ГМЛ частіше, ніж в групі порівняння, зустрічались діти з рівнем кортизолу нижчим за 200 нмоль/л та вищим за 500 нмоль/л: I гр. ГЛЛ – 0,42–0,33–0,26; II гр. ГМЛ – 0,39–0,20–0,14; III гр. група порівняння – 0,12–0,11–0,05 ($p < 0,05$) (табл. 7).

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між прогнозом перебігу ГЛЛ, який був представлений у двох градаціях (наявність чи відсутність рецидиву захворювання), і вмістом кортизолу ($R_s = -0,67$) ($p < 0,05$). Тобто, чим нижчий рівень кортизолу у хворих на ГЛЛ, тим вища вірогідність розвитку рецидиву. Хворі на ГМЛ демонстрували пряму кореляційну залежність між рівнем кортизолу і медіаною виживаності ($R_s = 0,79$).

Дози опромінення дітей, жителів трьох областей України, знаходились в межах від 0,08 до 14,9 мЗв. Жителі Житомирської області мали дещо вищі дози, ніж діти інших регіонів ($p < 0,05$), (табл. 8). Нами не було встановлено кореляційного зв'язку між дозою опромінення дітей з ГЛ та особами групи порівняння. Крім того, рівні кортизолу в сироватці крові у дітей достовірно не розрізнялись і не залежали від дози їх опромінення.

Тобто, зниження рівня кортизолу у хворих на ГЛ може відігравати суттєву роль в механізмах формування лейкемій і бути одним з промоторів онкогематологічних захворювань, а також негативно впливати на виживаність дітей.

Таблиця 7
Розподіл дітей з ГЛЛ, ГМЛ за віком, рівнем кортизолу (в градаціях) в I гострому періоді у співставленні з групою порівняння

Table 7
Distribution of children with ALL, AML age, level of cortisol (in gradation) in the I acute period in comparison with of group comparison

Вік хворих / age of patients	ГЛЛ / ALL, n = 56			ГМЛ / AML, n = 34			ГП / GC, n = 193		
	Рівень кортизолу, нмоль/л / level of cortisol (nmol/l)								
	< 200	200–500	> 500	< 200	200–500	>500	< 200	200–500	> 500
До 7 років / under 7 years	12	15	1	2	3	-	3	28	6
7–12 років / 7–12 years	-	9	1	2	4	1	10	45	17
Старші 12 років / over 12 years	7	8	3	3	18	1	7	67	10
Всього / total	19*	32	5*	7 *	25	2 *	20	140	33

Примітка. * – різниця між хворими на ГЛ, градаціями кортизолу та групою порівняння ($p < 0,05$); ГП – група порівняння.
Note. * – the difference between children with AL, gradation of cortisol and the group comparison ($p < 0,05$); GC – group comparison.

Таблиця 8

Дози опромінення дітей, які проживали на забруднених радіонуклідами територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей України (М ± m)

Table 8

Exposure doses of children Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions of Ukraine (M ± m)

Області / regions	Дози опромінення дітей, мЗв	Середня доза опромінення дітей, мЗв
	Exposure doses, mSv	Average exposure doses, mSv
Київська	0,08–11,5	4,6 ± 1,1
Житомирська	2,2–14,9	8,4 ± 1,2 *
Чернігівська	1,8–6,3	3,9 ± 0,8

Примітка. * – різниця між середніми дозами опромінення дітей в межах областей (p < 0,05).
Note. * – difference between the average exposure doses of children within of regions (p < 0,05).

ВИСНОВКИ

1. Середній рівень кортизолу у сироватці крові дітей з ГЛ дорівнював (280,5 ± 13,4) нмоль/л {при ГЛЛ – (312,3 ± 19,5) нмоль/л, при ГМЛ – (244,5 ± 24,7) нмоль/л}, у дітей групи порівняння – (355,2 ± 18,3) нмоль/л, і коливання рівнів цього гормону знаходилися в межах нормативних величин. Оцінка індивідуальних показників гормону у хворих на ГЛ в дебюті захворювання виявила достовірно більшу кількість хворих з рівнем кортизолу до 200 нмоль/л і вищим за 500 нмоль/л порівняно з групою контролю: 28,9 % і 7,8 % проти 10,4 % та 17,1 %, відповідно.
2. Серед хворих на ГЛ з ініціальним вмістом кортизолу, нижчим за 200 нмоль/л, було менше осіб з хронічними бактеріальними інфекціями і персистуючими вірусними інфекціями (ЦМВ, ЕБВ), ніж у пацієнтів, рівень гормону у яких був вищим за 200 нмоль/л. У родоводі цих дітей достовірно частіше діагностувались алергічні реакції та ендокринна патологія.
3. Встановлено вплив кортизолу на перебіг ГЛ у дітей: чим нижчим був рівень ініціального кортизолу в сироватці крові хворих на ГЛЛ, тим більшою була вірогідність розвитку рецидиву хвороби (Rs = –0,67); встановлена пряма кореляційна залежність між ініціальним рівнем кортизолу і медіаною виживаності дітей з ГМЛ (Rs = 0,79), p < 0,05.
4. Не було встановлено залежності перебігу ГЛ від рівнів кортизолу в сироватці крові у дітей, жителів забруднених радіонуклідами територій Київської, Житомирської та Чернігівської областей України, дози опромінення яких знаходились в межах від 0,08 до 14,9 мЗв, і були дещо вищими в Житомирській області.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Владимирская Е. Б. Нормальное кроветворение и его регуляция. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015. Т. 8. № 2. С. 109-119.

CONCLUSIONS

1. Mean blood serum cortisol levels of children with AL were (280.5 ± 13.4 nmol/l (ALL – (312.3 ± 19.5) nmol/l, AML – (244.5 ± 24.7) nmol/l) in comparison children group – (355.2 ± 18.3) nmol/l and these variations of hormone levels were within standard values. Evaluation of individual hormone parameters in AL patients at the debut of disease detected significantly greater number of patients with cortisol level up to 200 nmol/l and more than 500 nmol/l compared with control group: 28.9 % and 7.8 % against 10.4 % and 17.1 % respectively.
2. Among AL patients with initial cortisol below 200 nmol / l were less person with chronic bacterial infections and persistent viral infections (CMV, EBV), than in patients group whose hormone level were higher, than 200 nmol / l. In the genealogy of these children allergic reactions and endocrine pathology significantly more frequently diagnosed.
3. The influence of cortisol on the course of AL in children was stablished: that the lower initial cortisol level was in blood serum of ALL patients , than the greater the likelihood of disease relaps was (Rs = –0,67); direct correlation between initial cortisol level and the median survival of AML children AML was detected (Rs = 0,79).
4. It has not been established dependence the course of AL from cortisol levels in the blood serum of children, residents of contaminated territories of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions of Ukraine, which dose ranging fluctuated from 0.08 mSv to 14.9 mSv, and were slightly higher in Zhytomyr area.

REFERENCES

1. Vladimirskaia EV. [Normal hematopoiesis and its regulation]. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2015;8(2):109-19. Russian.

2. Li W. Okwuwa I., Toledo-Frazzini K. Adrenal crisis in a patient with acute myeloid leukaemia. BMJ Case Rep. 2013. Vol. 2013. P. bcr2013010426.
3. Marcotte E., Thomopoulos Th., Infante-Rivard C. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). The Lancet Haematology, 2016. Vol. 3, No. 4. P. e176-e185
4. Firoozi M., Rostami R. Sensitivity to pain in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Iran J. Cancer Prev. 2012. Vol. 5(2). P. 74-80.
5. Liu D., Ahmet A., Ward L. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2013. Vol. 9(1). P. 30.
6. Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Панченко Л. М., Ляшенко Л. О., Володіна Т. Т., Цветкова Н. М., Волошко В. І. Вплив кортизолу на ефективність колонієутворення стромальних фібробластів кісткового мозку у дітей з гострою лейкемією. Укр. журн. гематології та трансфузіології. 2013. № 2. С. 5-9.
7. Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Цветкова Н. М., Володіна Т. Т., Кузнєцова О. Є., Гончар Л. О., Пушкарьова Т. І., Трихліб І. В., Маковей О. І., Романенко Н. Т. Медіана виживаності дітей з ГЛЛ залежно від щільності кісткових структур. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2014. Вип. 23, кн. 2. С. 493-499.
8. Ретроспективно-прогнозні дози опромінення населення та загальнодозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії аварії. Узагальнені дані за 1986-1997 рр. Збірка 7. Під ред. І. А. Ліхтарьова. Київ: МОЗ України, 1998. 155 с.

2. Li W, Okwuwa I, Toledo-Frazzini K. Adrenal crisis in a patient with acute myeloid leukaemia. BMJ Case Rep. 2013;2013:bcr2013010426.
3. Marcotte E, Thomopoulos Th, Infante-Rivard C. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). The Lancet Haematology. 2016;3(4):176-85.
4. Firoozi M, Rostami R. Sensitivity to pain in children with acute lymphoblastic leukemia. Iran J Cancer Prev. 2012;Spring; 5(2):74-80.
5. Liu D, Ahmet A, Ward L. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):30.
6. Bebashko VG Bruslova KM, Panchenko LM, Lyashenko LO, Volodina TT, Tsvietkova NM, Voloshko BI. [Defining the role of cortisol in the formation of stromal fibroblasts colony forming bone marrow of children with acute leukemia]. Ukrainsky zhurnal Hematology and Transfusion. 2013;2:5-9. Ukrainian.
7. Bebashko VG Bruslova KM, N. Tsvetkova N.M, Volodina TT, Kuznetsova Oye, Gonchar LO, Pushkareva TI, Tryhlib IV, Makovei OI, Romanenko NT. [Median survival rate of children with ALL in dependence on the density of bone structures]. Collection of scientific works of NMAPE Proceedings of the employees NMAPE named after PLShupyk. 2014;23(2):493-9. Ukrainian.
8. Likhtarev I. A., editor. [Retrospective and forecast doses of population irradiation and general dosimeter passport of 1997 of human settlements of Ukraine that have been contained by radioactive pollution due to the Chornobyl accident. Generalized data for 1986-1997. Collection 7. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 1998. 155 p.]

Стаття надійшла до редакції 14.03.2017

Received: 14.03.2017

УДК 575:576.316:612.6.052.4/539.12.04.57

Л. К. Бездробна¹✉, Л. В. Тарасенко¹, Т. В. Циганок¹, В. А. Курочкіна¹, В. О. Сушко²,
Л. І. Швайко²

¹Інститут ядерних досліджень Національної академії наук України, пр-т Науки, 47, м.Київ, 03680, Україна

²Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

ВИПАДКИ НЕВРАХОВАНОГО ОПРОМІНЕННЯ ПЕРСОНАЛУ ПРИ СПОРУДЖЕННІ ЗАХИСНОГО КОНТУРУ НОВОГО КОНФАЙНМЕНТУ В ЗОНІ ДСП ЧАЕС

Мета: цитогенетичний контроль рівня радіаційного впливу на персонал під час будівництва захисного контуру нового конфайнменту в зоні ДСП ЧАЕС.

Матеріали і методи. Проведено цитогенетичне обстеження 32 осіб із числа персоналу підрядних організацій, який виконував роботи зі спорудження захисного контуру нового конфайнменту. Для порівняння обстежено осіб, які не мали професійних контактів з радіаційним чинником. Використано метод аналізу аберацій на препаратах рівномірно забарвлених хромосом лімфоцитів периферійної крові. Визначено частоту дицентричних і кільцевих хромосом із супроводжуваним парним фрагментом на 100 проаналізованих метафаз. Поглинені дози хронічного опромінення персоналу оцінено, використовуючи лінійні частини лінійно-квадратичних рівнянь, що описують калібрувальні дозові залежності виходу нестабільних хромосомних обмінів при гострому опроміненні зразків крові in vitro.

Результати. У шести із 32 осіб персоналу індивідуальна частота специфічних маркерів недавнього опромінення – нестабільних хромосомних обмінів із супроводжуваним парним фрагментом, вірогідно перевищувала їх частоту у осіб групи порівняння і середньопопуляційний спонтанний рівень, що свідчить про ймовірність їх наднормативного опромінення при виконанні робіт в зоні ЧАЕС. У трьох з них зареєстровано поодинокі клітини з двома хромосомними обмінами за відсутності таких у осіб групи порівняння. Це є наслідком інкорпорації радіонуклідів, що присутні в повітрі на робочих місцях. Розраховані індивідуальні усереднені поглинені дози відносно недавнього опромінення шести осіб персоналу складала від 102,5 до 371,0 мГр.

Висновок. Розраховані за частотою нестабільних хромосомних обмінів із супроводжуваним парним фрагментом дози відносно недавнього опромінення шести осіб персоналу значно перевищують дози, визначені методами фізичної дозиметрії і ліміт дози професійного опромінення.

Ключові слова: ДСП ЧАЕС, новий конфайнмент, персонал, цитогенетична дозиметрія, хромосомні аберації, культура лімфоцитів крові.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 316–322.

✉ Бездробна Лариса Костянтинівна, e-mail: lbezdrob@ukr.net

Л. К. Bezdrobna¹✉, L. V. Tarasenko¹, T. V. Tsyganok¹, V. A. Kurochkina¹, V. O. Sushko²,
L. I. Shvayko²

¹Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky prospect 47, Kyiv, 03680, Ukraine

²State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Cases of the staff unaccounted exposure during the construction of the protective shell for a new confinement at the ChNPP site

Objective: cytogenetic control of the staff radiation exposure level during the construction of the protective shell for a new confinement at the ChNPP site.

Materials and methods. A cytogenetic examination was carried out for 32 staff persons from the contracting organizations involved into construction of the protective shell for a new confinement. Additionally, for the goal of comparison, 28 persons who did not have professional contacts with the radiation factors were inspected. The analytical method of the aberrations on preparations of uniformly stained chromosomes of the peripheral blood lymphocytes has been used. The frequency has been determined for the dicentrics and centric rings with an accompanying pair fragment for 100 analyzed metaphases. The staff chronic exposure absorbed doses are estimated by means of the linear part of the linear-quadratic equations, which describe the calibration dose dependence of the unstable chromosomal exchanges yield in the acute irradiated blood samples in vitro.

Results. Six staff persons from 32 investigated ones have the individual frequency of the recent exposure specific markers (unstable chromosomal exchanges with accompanying pair fragments) significantly higher than those for the comparison group and the population average spontaneous level. It indicates on the possibility of their excessive irradiation during the work execution in the ChNPP zone. Single cells with two chromosomal exchanges were registered for three persons, while such cells were absent in the comparison group. This is the result of the incorporation of radionuclides, which are available in the air at the workplaces. The calculated averaged individual absorbed doses caused by the recent exposure of six staff persons lies in the range from 102.5 to 371.0 mGy.

Conclusion. The doses calculated from the frequency of unstable chromosomal exchanges with the accompanying pair fragment caused by the recent exposure of six staff persons are exceeding significantly the doses determined by the methods of physical dosimetry and the occupational exposure dose limits.

Key words: Chornobyl NPP, new confinement, personnel, cytogenetic dosimetry, chromosomal aberrations, culture of blood lymphocytes.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:316–322.

ВСТУП

При професійній діяльності в екстремальних радіаційних умовах для контролю рівня опромінення працівників доцільно паралельно з методами фізичної дозиметрії використовувати й методи біологічної дозиметрії, що враховують індивідуальну радіочутливість організму. Рекомендованим МАГАТЕ біологічним способом оцінки дози опромінення людини є цитогенетичний аналіз лімфоцитів у культурі периферійної крові [1]. Серед методів аналізу радіаційно-індукованих хромосомних аберацій найбільш поширеним на сьогодні лишається стандартизований метод визначення дицентриків (ДЦ) і центричних кілець (ЦК) на метафазних препаратах з рівномірним забарвленням хромосом [2, 3]. Низький фоновий рівень нестабільних

INTRODUCTION

It is expedient to use in parallel the methods of physical dosimetry and biological dosimetry, including the individual radio sensitivity of the organism at the staff professional activity under extreme radiation conditions, in order to control the exposure levels of workers. The cytogenetic analysis of lymphocytes in the culture of peripheral blood, recommended by IAEA, is the biological method for an assessing the human exposure dose [1]. The standardized method for the determination of dicentrics (Dic) and centric rings (CR) in metaphase preparations with the uniform chromosomes stained remains today the most common method among other ones for the analysis of radiation-induced chromosomal aberrations [2, 3]. The low background level of unstable chromosomal

хромосомних обмінів у лімфоцитах крові забезпечує відносно високу чутливість методу з пороговою дозою 100 мЗв на все тіло при аналізі 1 000 метафазних пластинок. Виходячи з цього, нами періодично проводяться цитогенетичні обстеження груп осіб з персоналу підрядних організацій ДСП ЧАЕС, який виконує роботи зі спорудження нового конфайнменту [4, 5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Цитогенетичний контроль рівня радіаційного впливу на персонал під час будівництва захисного контуру нового конфайнменту в зоні ДСП ЧАЕС.

СУБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Суб'єкти для цитогенетичного дослідження (32 особи) були відібрані «всліпу» з числа персоналу, який проходив спеціальне медико-біофізичне обстеження в клініці ННЦРМ у зв'язку з виконанням робіт в зоні ЧАЕС. Вік обстежених — 22–60 років, із них 69 % — до 45 років. Для порівняння була сформована група з умовно здорових осіб аналогічного віку, які не мали професійних і інших свідомих контактів з джерелами іонізуючого випромінювання, крім медико-діагностичних процедур, та постійно проживали в тих самих регіонах, що й обстежений персонал.

Індивідуальні дози зовнішнього опромінення персоналу контролювали за допомогою системи «Harshow» співробітники служби радіаційної безпеки ДСП ЧАЕС, а дози внутрішнього опромінення визначали біофізичними методами (радіохімічний, радіометричний, спектрометричний) в лабораторії внутрішнього опромінення ДУ «ННЦРМ НАМН України».

Зразки венозної крові брали у вакутейнери з напиленим гепарином. Культивування клітин крові і приготування цитогенетичних препаратів лімфоцитів проводили згідно [1] з деякими модифікаціями. Тривалість культивування складала 48 годин.

З метою біологічної дозиметрії опромінення обстежених осіб на препаратах рівномірно забарвлених хромосом аналізували хромосомні обміни та їх розподіл по клітинах. Для розрахунку дози відносно недавнього опромінення персоналу (за останній цикл роботи) визначали частоту ДЦ і ЦК із супроводжуваним парним фрагментом (ПФ) на 100 проаналізованих метафаз. Оцінку поглинених доз проводили, як описували раніше [6], використовуючи тільки лінійні частини (у зв'язку з хронічним оп-

exchanges in the blood lymphocytes provides a relatively high sensitivity of the method with a threshold whole-body dose of 100 mSv at the analysis of 1,000 metaphase plates. Therefore, we are conducting periodically the cytogenetic examinations of the personnel groups from the contracting organizations at the Chornobyl NPP, which work on the construction of the protective shell for a new confinement [4, 5].

OBJECTIVE

The cytogenetic control of the staff radiation exposure level during the construction of the protective shell for a new confinement at the ChNPP site.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects for the cytogenetic investigation (32 persons) were selected randomly («in a blind spot») from the staff, which has passed a special medical and biophysical examinations at the NRCRM clinic in connection with the work at the ChNPP site. The surveyed person ages are within a range of 22–60 years, 69% of them are younger of 45 years. For comparison, a group of conditionally healthy persons (28) of the same age, who did not have professional and other conscious contacts with SIRs except for the medical diagnostic procedures and permanently resided in the same regions as the surveyed personnel, was formed.

The personnel individual external exposure doses have been monitored by the staff of the radiation safety service using the «Harshow» system at the ChNPP radiation safety shop, and the individual internal exposures were determined by the biophysical methods (radiochemical, radiometric, spectrometric) in the NRCRM laboratory of internal radiation.

The venous blood samples were taken in the vacutaners with the deposited heparin. The blood cells cultivation and the cytogenetic preparation of lymphocytes were carried out in accordance with the [1] using some modifications. The cultivation period was equal to 48 hours.

Analysis of chromosomal exchanges and their distribution in the cells was conducted on preparations of uniformly stained chromosomes aiming the biological dosimetry of irradiation of the examined persons. For calculation of the dose relatively to the recent personnel radiation exposure (for the last work-cycle), the frequency of Dic and CR with accompanying pair fragment (Ac fr) was determined for 100 analyzed metaphases. The absorbed dose assessment was carried out as previously described [6], using only the lin-

роміненням персоналу) лінійно-квадратичних рівнянь, що описують калібрувальні дозові залежності виходу ДЦ з ПФ або ДЦ з ПФ плюс ЦК з ПФ при гострому опроміненні зразків крові in vitro, представлених в [7]:

$$Y_{\text{ДЦ з ПФ}} = 0,087 + 3,05 D;$$

$$Y_{\text{ДЦ з ПФ + ЦК з ПФ}} = 0,093 + 2,984 D,$$

де Y — частота обмінів на 100 метафаз,
D — доза опромінення, Гр.

Вірогідність перевищення контрольного рівня хромосомних обмінів із фрагментом у лімфоцитах крові окремих осіб з персоналу визначали за точним критерієм Фішера [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними фізичної дозиметрії індивідуальні дози професійного опромінення 32 осіб з підрядного персоналу ЧАЕС (за останній цикл робіт у 2016 р.) на час проведення їх цитогенетичного обстеження становили: зовнішнього — 4,94–38,47 мЗв і внутрішнього — 0,00–2,40 мЗв. Згідно з НРБ України [9] верхній ліміт дози професійного опромінення становить 50 мЗв за окремий рік. Встановлений на ЧАЕС контрольний рівень дози внутрішнього опромінення складає 3 мЗв на рік [10]. Тобто, надані нам дози опромінення персоналу були у межах дозволених професійних лімітів.

Аналіз індивідуальних частоти і спектру хромосомних обмінів у культурі лімфоцитів периферійної крові осіб персоналу (тут не наводяться) показав, що у 6 з 32 обстежених (у 19 %) частота специфічних маркерів опромінення — нестабільних хромосомних обмінів із супроводжуваним парним фрагментом вірогідно перевищує середнє значення такої в групі порівняння з осіб, які не мали професійних контактів з випромінюванням. У цих осіб частота хромосомних обмінів була у межах 0,40–1,20 на 100 клітин, а в групі порівняння — 0,00–0,24 (в середньому $0,057 \pm 0,0002$) на 100 клітин (табл. 1). Останнє відповідає загальноприйнятому фоновому рівню ДЦ у лімфоцитах крові населення — 0,5–2,0 на 1000 клітин [1, 11]. У інших 26 осіб персоналу індивідуальна частота обмінів з фрагментом не відрізнялася вірогідно від такої у неопромінених осіб. У лімфоцитах персоналу хромосомні обміни з фрагментом були представлені або лише ДЦ, або ДЦ і ЦК. ДЦ з ПФ + ЦК з ПФ виявили у 67 % осіб, представлених в табл. 1, і у 15 % із решти 26 осіб. У лімфоцитах крові осіб неоп-

ear parts (due to chronic exposure of staff) of the linear quadratic equations describing the calibrated dose dependents of the output of Dic with Ac fr. or Dic with Ac fr. plus the CR from Ac fr. with acute irradiation of blood samples in vitro, presented in [7]:

$$Y_{\text{Dic with Ac fr}} = 0.087 + 3.95D$$

$$Y_{\text{Dic with Ac fr. + CR with Ac fr}} = 0.093 + 2.984 D,$$

where Y — of exchanges per 100 metaphases
D — dose of irradiation, Gy.

The probability of exceeding the control level of chromosomal exchanges with the fragment in blood lymphocytes of staff individuals was determined by Fisher's exact criterion [8].

RESULTS AND DISCUSSION

According to the physical dosimetry data, the professional individual doses for the ChNPP contract staff (n = 32) for the last work-cycle in 2016 at the moment of their cytogenetic examination were: the external ones — in the range of 4.94–38.47 mSv and the internal ones — in the range of 0.00–2.40 mSv. Accordingly to the NRS of Ukraine [9], the upper limit of professional exposure dose is 50 mSv for a separate year. The control level of internal exposure dose established at the ChNPP site is 3 mSv per year [10]. This means that the doses of staff we got were within the limits of the authorized occupational limits.

Analysis of the individual frequencies and spectrum of chromosomal exchanges in the culture of peripheral blood lymphocytes of the staff (not shown here) indicated that 6 persons from 32 ones (19%) have a significantly higher frequency of specific radiation markers — unstable chromosomal exchanges with accompanying pair fragment, in comparison with such value in comparison group of persons having no professional contact with the radiation. These individuals have the frequency of chromosomal exchanges within 0.40–1.20 per 100 cells, and for the comparison group within 0.00–0.24 (average 0.057 ± 0.0002) per 100 cells (Table 1). The last one corresponds to the generally accepted background level of Dic in the blood lymphocytes population, namely 0.5–2.0 per 1000 cells [1, 11]. Other 26 staff persons have the individual frequency of exchanges with the fragment did not differ significantly from that for the unidentified persons. In lymphocytes of the staff were presented the chromosomal exchanges with fragment either only by Dic, Dic or CR. Dic with Ac fr. + CR with Ac fr. was found 67 % of the persons presented in Table 1 and 15 % of the rest 26 persons. The CR was not

Таблиця 1
Дози неврахованого опромінення осіб підрядного персоналу ДСП ЧАЕС

Table 1
Doses of unaccounted exposure to personnel of contracting staff of ChNPP

Код / вік, роки	Кількість проаналізованих метафаз	Дисцентрики і центричні кільця з фрагментом	Розрахована «біологічна» доза		Доза згідно даних фізичної дозиметрії, мЗв за останній цикл роботи / сумарна		Відсоток метафаз з двома хромосомними обмінам
		Dicentrics and center rings with acentric fragment	з 95% довірчим інтервалом, мГр	Dose according to physical dosimetry data, mSv for the last job cycle / total	Percentage metaphases with two chromosomal exchanges		
Code/age, years	Quantity of metaphases analysed	n	частота на 100 метафаз з 95% довірчим інтервалом frequency of 100 metaphases with 95% confidence interval	«Biological» dose calculated with a confidence interval of 95%, mGy	зовнішня external	внутрішня internal	
70nК / 27	1000	4*	0,4*** (0,137 – 0,960)	102,6 (16,4 – 286,0)	37,74 / 49,95	0,6 / 0,8	0,1
72nЖ / 28	375	3**	0,8*** (0,218 – 2,160)	236,9 (41,9 – 692,6)	25,21 / 25,21	0,3 / 0,3	0
80nЖм / 34	1000	7**	0,7*** (0,328 – 1,376)	203,4 (78,7 – 429,9)	25,95 / 25,95	1,4 / 1,4	0,2
86nК / 24	1000	4*	0,4*** (0,137–0,960)	102,6 (16,4 – 286,0)	20,94 /38,16]	2,6 / 3,8	0
87nП / 44	1000	12**	1,2*** (0,669 – 2,033)	371,0 (193,0 – 650,1)	27,20 / 44,36	2,7 / 3,9	0
94nК / 52	1 000	11**	1,1*** (0,532 – 1,905)	337,5 (147,1 – 607,2)	30,23 / 40,16	2,5 / 2,6	0,4
Неопромінений контроль Non-irradiated control	10 118	5*	0,050 (0,019 – 0,110)	0	0	0	0

Примітка. * – ДЦ з ПФ; ** – ДЦ з ПФ + ЦК з ПФ; *** – вірогідна відмінність від групи неопроміненого контролю, p < 0,001.
Note. * – Dic with Ac fr.; ** – Dic with Ac fr. + CR with Ac fr.; *** – probable difference from the group of non-irradiated control, p <0,001.

роміненого контролю ЦК виявлені не були. Можна припустити, що зі збільшенням радіаційного впливу збільшується і ймовірність індукції ЦК.

У деяких осіб персоналу виявлені поодинокі клітини з двома хромосомними обмінами – у трьох із представлених в табл. 1 і у чотирьох із 26 решти. Індивідуальний відсоток таких клітин складав 0,10–0,40. Ми вважаємо, що наявність у крові персоналу клітин з двома хромосомними обмінами, свідчить про внесок внутрішнього опромінення в загальну дозу опромінення внаслідок інкорпорації в організм радіонуклідів, що присутні в повітрі на робочих місцях.

Розраховані за частотою хромосомних обмінів з фрагментом у лімфоцитах крові індивідуальні усереднені поглинені дози опромінення 6 осіб персоналу складали від 102,5 мГр до 371,0 мГр (табл. 1). Тобто, розраховані біологічні дози суттєво перевищували значення доз, визначені методами фізичної дозиметрії, і, головне, дозволений ліміт дози професійного опромінення.

Особи, які за результатами цитогенетичної дозиметрії отримали наднормативне опромінення, віднесені до групи ризику і потребують посиленого медичного нагляду для своєчасного проведення профілактичних заходів і раннього виявлення ознак можливої клінічної патології.

Вважаємо, що виявлені випадки наднормативного опромінення персоналу обумовлені, в першу чергу, недостатнім усвідомленням окремими працівниками шкідливої дії радіаційного чинника і, як наслідок, виконанням частини робіт в зоні впливу опромінення без контролю персонального дозиметра з метою подовження загального терміну роботи в зоні ЧАЕС. Переопромінення окремих осіб з персоналу є також наслідком недостатнього рівня контролю з боку служб радіаційної безпеки і охорони праці станції.

ВИСНОВОК

Розраховані за частотою нестабільних хромосомних обмінів із супроводжуючим парним фрагментом дози відносно недавнього опромінення шести осіб персоналу значно перевищують дози, визначені методами фізичної дозиметрії і ліміт дози професійного опромінення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna : International Atomic Energy Agency, 2011. 229 p.

detected in blood lymphocytes of non-irradiated controls. Presumably the probability of the CR induction will increase with growth of radiation exposure.

The single cells with two chromosomal exchanges were detected for some persons: for three ones from the presented in Table 1 and for four ones from the rest of 26. The individual percentage of such cells was equal to 0.10–0.40. We consider that the presence of cells with two chromosomal exchanges in the blood indicates the contribution of internal exposure to the total radiation dose due to the incorporation into the body of radionuclides, which are available in the air at the workplace.

The averaged individual absorbed doses for 6 persons, which were calculated on the frequency of chromosomal exchanges with a fragment in blood lymphocytes, are ranged from 102.5 mGy to 371.0 mGy (Table 1), i.e. the calculated biological dosages exceeded significantly the dose values determined by the physical dosimetry methods and, most importantly, the professional exposure permitted dose limit.

Persons, who have received an over-exposure in accordance with the cytogenetic dosimetry results, have been classified as the risk group and they require the intensified medical supervision for the timely conduct of the preventive measures and an early detection of signs of the possible clinical pathology.

We considered that the detected cases of an excessive personnel exposure are caused, first of all, by the lack of awareness of the individual workers of the harmful effects of the radiation factor and, consequently, the performance of part of the work in the radiation exposure zone without the control of a personal dosimeter in order to prolong the overall work time at the ChNPP site. The over-exposure of some staff persons is also a consequence of the insufficient level of control by the ChNPP radiation safety and safety work departments.

CONCLUSION

The doses calculated from the frequency of unstable chromosomal exchanges with the accompanying pair fragment for 6 recently exposed staff persons, are exceeding significantly the doses determined by the physical dosimetry methods of the occupational exposure dose limits.

REFERENCES

1. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergenciesVienna: International Atomic Energy Agency; 2011. 229 p.

2. ISO 19238. Radiation protection - Performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by cytogenetics. Geneva, 2014. 29 p.
3. ISO 21243. Radiation protection - Performance criteria for laboratories performing cytogenetic triage for assessment of mass casualties in radiological or nuclear emergencies - General principles and application to dicentric assay. Geneva, 2008. 21 p.
4. Бездробна Л. К., Тарасенко Л. В., Циганок Т. В., Нечаєв С. Ю., Носач Ю. О., Мельник Т. В., Швайко Л. І. Результати цитогенетичного обстеження групи персоналу, який виконує роботи з будівництва нового безпечного конфайнмента в зоні ЧАЕС. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2012. Вип. 17. С. 127-135.
5. Бездробна Л. К., Тарасенко Л. В., Циганок Т. В., Мельник Т. В., Носач Ю. О., Сушко В. О., Нечаєв С. Ю., Швайко Л. І. Цитогенетичні показники в лімфоцитах крові групи осіб із персоналу, який виконує роботи з будівництва нового конфайнменту в зоні ЧАЕС. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 203-212.
6. Бездробная Л. К., Тарасенко Л. В., Цыганок Т. В., Мельник Т. В., Курочкина В. А., Сушко В. А., Нечаев С. Ю., Швайко Л. И., Колосинская Е. А. Использование цитогенетической дозиметрии для контроля возможного облучения персонала подрядных организаций, выполняющего работы по преобразованию объекта «Укрытие» ГСП ЧАЭС в экологически безопасную систему. Ядерная физика та энергетика. 2016. Т. 16, № 2. С. 166-175
7. Maznyk N. A., Vinnikov V. A. Calibration dose-response relationships for cytogenetic biodosimetry of recent and past exposure to low dose gamma-radiation. Український радіологічний журнал. 2004. № 12. С. 415-425.
8. Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов. Медицинская технология № ФС-2007/015-У. Москва, 2007. 29 с.
9. Норми радіаційної безпеки (НРБУ-97). Київ, МОЗ України, 1997. 121 С.
10. Бебешко В. Г., Базика Д. А., Сушко В. О., Ліхтарьов І. А., Ляшенко Л. О., Логановський К. М., Нечаєв С. Ю., Саркисова Е. В. Стан радіаційного захисту і здоров'я персоналу підрядних підприємств, що виконують роботи з перетворення Об'єкту «Укриття» ДСП ЧАЕС на екологічно безпечну систему, за результатами створеного клініко-дозиметричного реєстру. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2009. Вип. 14. С. 40-57.
11. Бочков Н. П., Чеботарев А. Н., Катосова Л. Д., Платонова В. И. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека. Генетика. 2001. Т. 37, № 4. С. 549-557.

2. ISO 19238. Radiation protection - Performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by cytogenetics. Geneva; 2014. 29 p.
3. ISO 21243. Radiation protection - Performance criteria for laboratories performing cytogenetic triage for assessment of mass casualties in radiological or nuclear emergencies - General principles and application to dicentric assay. Geneva; 2008. 21 p.
4. Bezdrobna LK, Tarasenko LV, Tsyganok TV, Nechaev SYu, Nosach YuO, Melnyk TV, Shvayko LI. [Results of cytogenetic examination of staff working on new safe confinement building in CHNPP zone]. Probl Radiac Med Radibiol. 2012;17:127-35. Ukrainian.
5. Bezdrobna LK, Tarasenko LV, Tsyganok TV, Melnyk TV, Nosach YuO, Sushko VO, Nechaev SYu, Shvayko LI. Cytogenetic indices in blood lymphocytes of individuals from the staff working on new confinement building in Chornobyl NPP zone. Probl Radiac Med Radibiol. 2014;19:203-12.
6. Bezdrobnaya LK, Tarasenko LV, Tsyganok TV, Melnik TV, Kurochkina VA, Sushko VA, Nechaev SYu, Shvayko LI, Kolosinskaya EA. [Using the cytogenetic dosimetry for the control of possible exposure of contractors staff, performing work on transformation of the SSE ChNPP «Shelter» object into ecologically safe system]. Nuclear Physics and Atomic Energy. 2016;16(2):166-75. Russian.
7. Maznyk NA, Vinnikov VA. Calibration dose-response relationships for cytogenetic bio-dosimetry of recent and past exposure to low dose gamma-radiation. Ukrainian Journal of Radiology. 2004;(12):415-25.
8. [Biological indication of radiation influence on human body using cytogenetic methods] : Medical technology № ФС-2007/015-У. Moscow; 2007. 29 с. Russian.
9. [Radiation Safety Standards (RSSU-97)]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 1997. 121 p. Ukrainian.
10. Bebeshko VG, Bazyka DA, Sushko VO, Likhtarinov IA, Lyashenko LO, Loganovskiy KM, Nechaev SYu, Sarkisova EV. [Radiation protection and health of the contractor companies workers performing transformation of the Chornobyl NPP shelter object into the ecologically safe system, based on the clinical and dosimetric registry]. Probl Radiac Med Radibiol. 2009;14:40-57. Ukrainian.
11. Bochkov NP, Chebotarov AN, Kotosova LD, Platonova VI. [Data basis for analysis of quantitative characteristics of chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes culture]. Genetics. 2001;37(4):549-57. Russian.

Стаття надійшла до редакції 8.06.2017

Received: 8.06.2017

УДК: 616.98[578.825-616.155.392]:614.876

Н. І. Білоус, І. В. Абраменко✉, А. А. Чумак, І. С. Дягіль, З. В. Мартіна

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

РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ rs2124594 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ З УРАХУВАННЯМ РАДІАЦІЙНОГО АНАМНЕЗУ

Мета роботи: апробувати метод полімеразної ланцюгової реакції з наступним рестрикційним аналізом для визначення rs2124594 і подальшого дослідження внеску у розвиток хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) в післячорнобильський період.

Методи. Визначення генотипів за поліморфізмом rs2124594 проведено у 109 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) В-клітинного походження, в тому числі 53 опромінені внаслідок Чорнобильської катастрофи. Розподіл генотипів у хворих на ХЛЛ порівняний з групою практично здорових осіб європейського походження (дані 1000 Genomes Project).

Результати. Валідність апробованого методу підтверджена прямим секвенуванням. Встановлено підвищення ризику розвитку ХЛЛ за носійства поліморфної алелі С (OR = 2,37; 95 % CI 1,50–3,73; p = 0,003) та генотипу СТ (OR = 2,10; 95 % CI 1,38–3,21; p = 0,0012). Розподіл генотипів серед опромінених і неопромінених хворих на ХЛЛ не розрізнявся.

Висновки. Підтверджена асоціація поліморфних варіантів у ділянках 127180736 і 127183014 хромосоми 8q24 поблизу гена *c-MYC* з ризиком розвитку ХЛЛ. Модифікуючого внеску іонізуючого випромінювання на реалізацію генетичної схильності до ХЛЛ, обумовленої поліморфними варіантами rs2124594, в даному пілотному дослідженні не виявлено.

Ключові слова: хронічна лімфоцитарна лейкемія, rs2124594, іонізуюче випромінювання, аварія на Чорнобильській АЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 323–331.

✉ Абраменко Ірина Вікторівна, e-mail: nbilous@yahoo.com

N. I. Bilous, I. V. Abramenko✉, A. A. Chumak, I. S. Diagil, Z. V. Martina

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Distribution of rs2124594 genotypes in chronic lymphocytic leukemia patients depending on radiation anamnesis

Objective: to test the method of polymerase chain reaction with following fragments' length restriction to determine the rs2124594 polymorphism and to study its contribution in the development of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the post-Chornobyl period.

Methods. Genotypes of rs2124594 were determined in 109 patients with CLL of B-cell origin including 53 patients irradiated due to the Chornobyl NPP accident. Genotypes distribution among CLL patients was compared with healthy persons of European origin (the 1000 Genomes Project data set was used as a reference).

Results. Validity of the tested method was confirmed by direct sequencing. Associations between CLL risks and C allele (OR = 2.37; 95 % CI 1.50–3.73; p = 0.003), CLL risks and CT genotype (OR = 2.10; 95 % CI 1.38–3.21; p = 0.0012) were found. Distributions of rs2124594 genotypes in exposed and non-exposed to ionizing radiation CLL patients did not differ.

Conclusions. The association of single nucleotide polymorphisms across the 8q24 chromosome region (positioned at 127180736 and 127183014 near *c-MYC* gene) with CLL risks was confirmed. Modified influence of ionizing radiation on genetic susceptibility associated with rs2124594 was not found in this pilot study.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, rs2124594, ionizing radiation, Chornobyl NPP accident.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:323–331.

ВСТУП

Схильність до розвитку хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) має генетичне підґрунтя. Епідеміологічне дослідження даних Шведського сімейного канцер-реєстру виявило восьмикратне підвищення ризику розвитку хронічної лімфоцитарної у найближчих родичів [1]. Результати повномасштабного дослідження геному дозволили ідентифікувати ряд локусів, асоційованих зі схильністю до ХЛЛ [2–5]. Одним з них є поліморфізм rs2456449, розташований в некодуючій ділянці хромосоми 8q24 поблизу локалізації гена *c-MYC* (позиція 127180736) [2, 3].

В європейській популяції за даними обстеження 503 практично здорових осіб в рамках 1000 Genomes Project розподіл генотипів за rs2456449 наступний: AA генотип 47,1 %; AG генотип 43,3 %; GG генотип 9,5 %, частота алелі А 0,69, G алелі – 0,31 [6]. У хворих на ХЛЛ виявлено зниження частоти генотипу AA (31,3 % проти 40,8 % у контролі) при відповідному підвищенні відносної кількості генотипів AG (52,9 % проти 46,7 %) та GG (15,8 % проти 12,5 %) і G алелі (0,42), що обумовлює зростання ризику розвитку ХЛЛ за умов носійства G алеля [3].

Функціональне значення rs2456449 невідомо. Висловлено припущення, що він модулює зв'язування фактору транскрипції IRF4 (interferon regulatory fac-

INTRODUCTION

There is a genetic basis of the predisposition to chronic lymphocytic leukemia (CLL). Results from the Swedish Family-Cancer Database showed the eightfold increase of risk of CLL development in the nearest relatives of the patients [1]. Results of a genome-wide study of CLL provided the identification of several risk loci associated with predisposition to the CLL development [2–5]. One of them is rs2456449, localizes in non-coding region of 8q24 chromosome near *c-MYC* gene (position 127180736 bp) [2, 3].

According to the data of 1000 Genomes Project based on the analysis of 503 healthy Europeans the distribution of rs2456449 genotypes was as follows: 47.1 % AA genotype; 43.3 % AG genotype; 9.5 % GG genotype, the frequency of A allele was 0.69, and the frequency of G allele was 0.31 [6]. Comparing to healthy controls, in CLL patients a lower frequency of AA genotype (31.3 % vs 40.8 %) and a corresponding higher frequencies of AG genotype (52.9 % vs 46.7 %), GG genotype (15.8 % vs 12.5 %) and G allele (0.42) were found proving for elevated risks of CLL in carriers of G allele [3].

The functional value of rs2456449 is unknown. It was conjectured that it modulates the binding of transcription factor IRF4 (interferon regula-

tor 4; інтерферон-регуляторний фактор 4) з геном *c-MYC* і таким чином впливає на рівень експресії останнього. Це було встановлено при дослідженні клітин анапластичної крупноклітинної Т-лімфоми методом імунопреципітації хроматину: пригнічення IRF4 за допомогою анти-смыслових РНК призводить до різкого зниження концентрації білка *c-MYC* [7]. IRF4 задіяний в процес диференціювання В-лімфоцитів та його поліморфні варіанти (rs872071) також асоційовані з ризиком розвитку ХЛЛ [8, 9].

Визначення rs2456449 потребує прямого секвенування геному. Поліморфізм rs2456449 (позиція 127183014 в ділянці хромосоми 8q24) перебуває у не-випадковій асоціації (зчепленні) з декількома іншими поліморфізмами, розташованими в тій же ділянці хромосоми 8q24. Одним з них є rs2124594, розподіл генотипів якого практично повністю співпадає з розподілом за поліморфізмом rs2456449 в усіх групах обстежених осіб (коефіцієнт кореляції 1,0). Так, в європейській популяції (за даними 1000 Genomes Project) гаплотипи rs2456449/rs2124594 були наступними: AA/TT – 237 осіб; AG/CT – 217 осіб; GG/CC – 48 осіб; і тільки в одному випадку з 503 проаналізованих виявлено гаплотип AG/TT, тобто, відмінність за одною із 1006 алелей. На відміну від rs2456449, поліморфізм rs2124594 (agtaacaaaacagcatggtactgg[C/T]accaaaaacagatatatagaccaatg) містить сайт рестрикції, тому його визначення є можливим за допомогою більш доступного методу рестрикційного аналізу.

Відомо, що генетична схильність організму до розвитку патологічних процесів реалізується за умов дії певних негативних чинників навколишнього середовища [10, 11].

МЕТА РОБОТИ

Враховуючи суттєвий вплив іонізуючого випромінювання на реалізацію онкологічної і онкогематологічної патології населення України після аварії на Чорнобильській АЕС [12–14], метою даної роботи було: апробувати метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним рестрикційним аналізом для визначення rs2124594 і подальшого дослідження внеску у розвиток ХЛЛ в післячорнобильській період.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено у 109 хворого на ХЛЛ В-клітинного походження: 87 чоловіків (79,8 %) і 23 жінок (20,2 %) віком від 33 до 74 років на момент діагнозу (середній вік $58,83 \pm 0,95$ років).

tory factor 4) with gene *c-MYC* and thus influences the expression level of the latter. It was found in the study of cell's lines of anaplastic large cell lymphoma by chromatin immunoprecipitation method: IRF4 silencing by anti-sense RNAs resulted in MYC protein downregulation [7]. IRF4 is involved in the process of B lymphocytes differentiation and their polymorphic variants (rs872071) associated with CLL risk also [8, 9].

The detection of rs2456449 is performed by direct DNA sequencing. Polymorphic variant rs2456449 (position 127,183,014 bp of 8q24) is in disequilibrium linkage with some others polymorphisms of the same part of 8q24. One of them is rs2124594. The distribution of rs2124594 genotypes fully corresponds to the distribution of rs2456449 in all observed populations ($r = 1.0$). For example, among healthy Europeans (according to the data of 1000 Genomes Project) haplotypes rs2456449/rs2124594 were as follows: AA/TT – 237 persons; AG/CT – 217 persons; GG/CC – 48 persons. Discordant haplotype AG/TT was revealed in only one of 503 analyzed cases, which means the difference of only one from 1,006 alleles. Unlike to rs2456449, nucleotide sequence of rs2124594 (agtaacaaaacagcatggtactgg[C/T]accaaaaacagatatatagaccaatg) contains a site of restriction. Therefore, it is possible to use restriction fragment length polymorphism analysis to its detection.

It is known that genetic predisposition for development of diseases is realized under the influence of certain negative environmental factors [10, 11].

OBJECTIVE

Considering the significant impact of ionizing radiation (IR) on realization oncological and oncohematological pathology in post-Chornobyl period among the population of Ukraine [12–14], the objective of this work was: to test the method of restriction fragment length polymorphism to determine the rs2124594 and to study its contribution in the development of CLL in the post-Chornobyl period.

MATERIALS AND METHODS

The distribution of rs2124594 was studied in 109 CLL patients: 87 males (79.8 %) and 23 females (20.2 %) at the age of 33–74 years (mean age 58.83 ± 0.95 years).

Частина пацієнтів ($n = 53$) зазнала впливу іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи. Серед них: 3 евакуйованих з м. Прип'ять, 8 мешканців контрольованих територій, забруднених радіонуклідами, 42 учасники ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС (33 брали участь в ЛНА в 1986 р., 9 – в 1987–1989 рр.).

Дози опромінення, за даними офіційних документів, становили в середньому для учасників ЛНА 1986 р. ($38,23 \pm 10,36$) сЗв ($n = 17$) і учасників ЛНА 1987–1989 рр. – ($4,16 \pm 0,44$) сЗв ($n = 6$). Накопичені дози (з 1986 року до діагнозу ХЛЛ) у 6 мешканців радіаційно забруднених територій (середня доза ($1,21 \pm 0,39$) сЗв) розраховувались за показниками щільності забруднення ^{137}Cs . Абсорбовані дози 3 евакуйованих з м. Прип'ять (середня доза ($5,06 \pm 0,16$) сЗв) були реконструйовані з урахуванням дати та маршруту евакуації, дати виїзду із забруднених територій та прийому препаратів йоду.

Порівняння розподілу генотипів проводили з групою практично здорових осіб європейської популяції ($n = 503$), представленою в 1000 Genomes Project Dataset [4].

Геномну ДНК для проведення молекулярних досліджень отримували з мононуклеарів периферичної крові з використанням набору QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Велика Британія) згідно з інструкцією виробника.

Для детекції rs2124594 були розроблені оригінальні праймери:

> прямий: 5'-TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA-3' та

> зворотний: 5'-TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC-3'.

Ампліфікацію проводили з 50 нг ДНК в ПЛР суміші загальним об'ємом 25 мкл, що включала 200 нМ кожного праймера і суміш для ампліфікації PCR Master Mix (Fermentas). Режим ампліфікації був наступним: ініціація – 94 °C, 3 хв, потім 35 циклів ампліфікації (94 °C – 30 сек, 62 °C – 30 сек, 72 °C – 40 сек). Використовувався термоциклер Bio-Rad C1000 Touch.

Рестрикцію продуктів ПЛР проводили з використанням рестриктази KpnI (FastDigest KpnI, Thermo Scientific) згідно з рекомендаціями виробника. При ПЛР ампліфікації утворювався продукт із 772 пар нуклеотидів (п.н.), який у випадку алелі Т мав сайт рестрикції для рестриктази KpnI, тоді як у випадку алеля С сайт рестрикції був відсутній. Оцінку продуктів рестрикції проводили за допомогою електрофорезу у 1,5 % агарозному гелі. За носійства генотипу ТТ утворювались 2 смуги розрізаного продукту ПЛР реакції – 292 п. н. та 480 п. н.

Some patients ($n = 53$) were IR-exposed due to Chernobyl NPP accident. This subgroup included 3 evacuees from Prypiyat, 8 inhabitants of radionuclide-contaminated areas, and 42 accident clean-up workers (ACUW) (33 of them were clean-up workers of 1986, and 9 were clean-up workers of 1987–1989).

Doses of irradiation of ACUW according to the public documents were in average 38.23 ± 10.36 cSv for ACUW of 1986 ($n = 17$) and (4.16 ± 0.44) for ACUW of 1987–1989 ($n = 6$). Accumulated doses (since 1986 to the diagnosis of CLL) in 6 residents of contaminated areas (mean dose 1.21 ± 0.39) were calculated based on ^{137}Cs soil contamination density. Absorbed doses for the 3 evacuees from Prypiyat (mean dose 5.06 ± 0.16 cSv) were reconstructed taking into account date and route of evacuation, date of removal from contaminated territory, and the administration of iodine as a precautionary measure.

The comparison of rs2124594 genotype frequencies in CLL patients was performed with those for individuals of European population ($n = 503$) retrieved from the 1000 Genomes Project Dataset [4].

Genomic DNA for molecular analysis was extracted from peripheral blood mononuclear cells using the QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Crawley, United Kingdom) according to the manufacturer's protocol.

Original primers were designed for the rs2124594 detection:

> forward: 5'-TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA-3' and

> reverse: 5'-TCTGGGAAGGGACAGAA-GATGAC-3'.

Polymerase chain reaction (PCR) was performed in total volume 25 mL with 50 ng DNA, 200 nM of each primer and PCR Master Mix (Fermentas) on thermocycler Bio-Rad C1000 Touch. Amplification regime was as followed: initiation – 94 °C, 3 min. and then 35 cycles (94 °C – 30 sec., 62 °C – 30 sec., 72 °C – 40 sec.).

Aliquots of 5 μL PCR product were subjected to restriction endonuclease digestion for genotyping using the restriction enzyme KpnI (FastDigest KpnI, Thermo Scientific) according to the manufacturer's protocol. PCR product was 772 bp and had restriction site for KpnI in case of T allele (restriction site was absent in case of C allele). Results of reaction were evaluated in 1.5 % agarose gel. Two lines of restricted PCR product (292 bp and 480 bp) manifested TT genotype. Only one

За носійства генотипу СС спостерігалась одна смуга нерозрізаного продукту ампліфікації – 772 п. н. Гетерозиготний варіант (генотип СТ) проявлявся утворенням трьох смуг – 292 п. н., 480 п.н. та 772 п. н. (рис. 1).

line of non-restricted PCR product (772 bp) was detected in case of CC genotype. Heterozygous CT genotype was visible as three lines (292 bp, 480 bp, and 772 bp) (Fig.1).

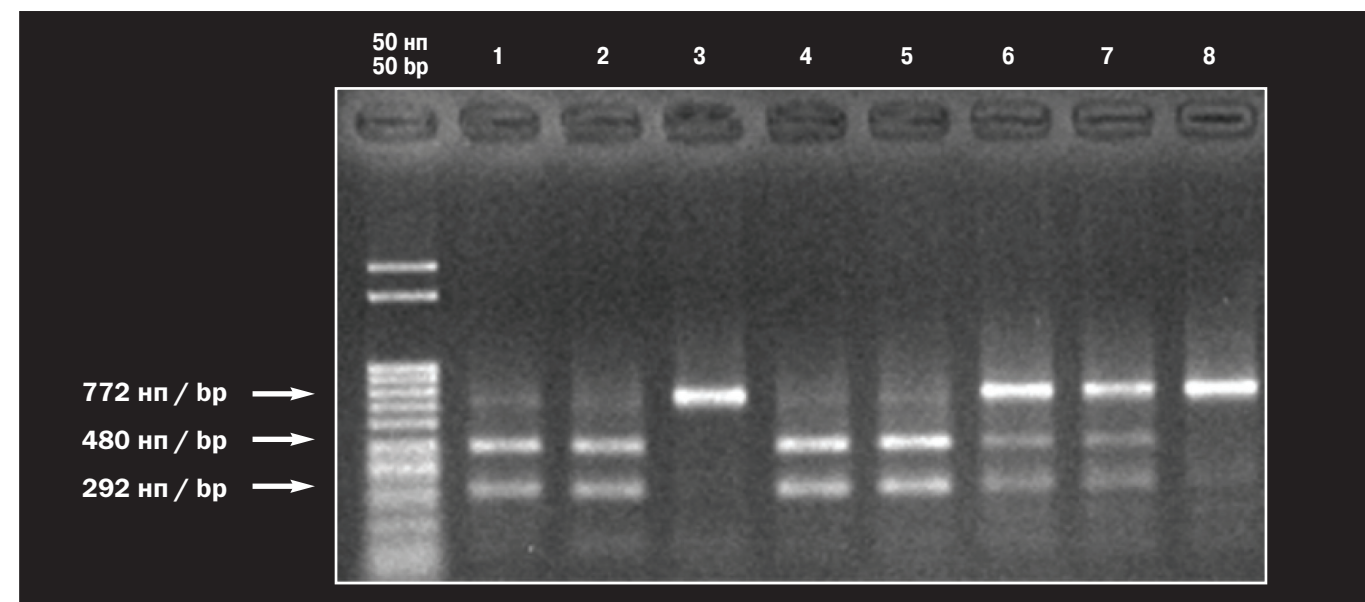


Рисунок 1. Результати визначення поліморфізму rs2124594 методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною рестрикцією отриманих продуктів рестриктазою KpnI.

Смуги 1, 2, 4, 5 – генотип ТТ; 3, 8 – генотип СС; 6, 7 – генотип СТ.

Figure 1. Results of rs2124594 polymorphism detection by method of polymerase chain reaction with following fragments restriction by the restriction enzyme KpnI.

Bands 1, 2, 4, 5 – TT genotype; 3, 8 – CC genotype; 6, 7 – CT genotype.

Результати ПЛР (ампліфікація обраної ділянки хромосоми 8q24 та наявність С або Т алеля) були підтверджені прямим секвенуванням продуктів реакції (рис. 2).

Direct Sanger sequencing confirmed the PCR results (amplification of selected part of chromosome 8q24 and presence of the C or T allele, Fig. 2).

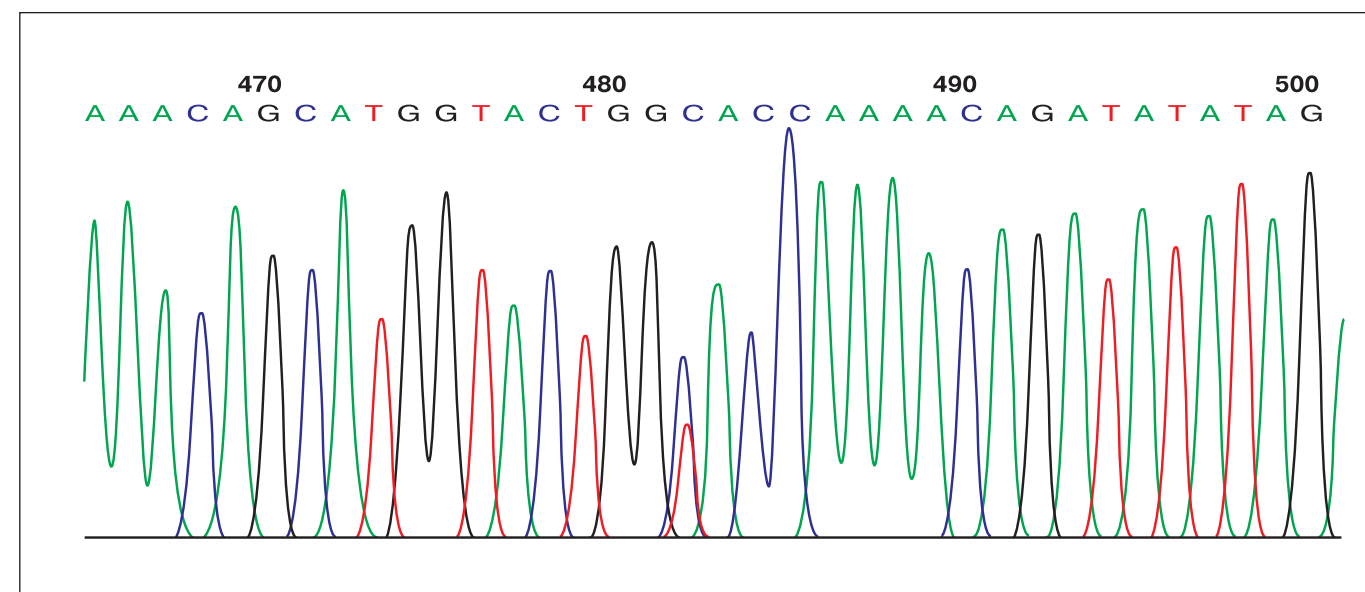


Рисунок 2. Пряме секвенування за Sanger методом, представлено СТ генотип за rs2124594.

Figure 2. Direct Sanger sequencing, CT genotype of rs2124594.

Статистичну обробку проводили у програмі SNPstats tool (<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats/start.htm>).

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

В групі обстежених, хворих на ХЛЛ, порівняно з практично здоровими особами виявлено значне зниження частоти генотипу ТТ і збільшення носіїв С алеля передусім за рахунок гетерозиготного генотипу СТ (табл. 1).

Це обумовлювало підвищення ризику розвитку ХЛЛ у носіїв поліморфного алеля С і генотипу СТ (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл генотипів за rs2124594 серед обстежених хворих на ХЛЛ, у порівнянні з практично здоровими особами

Table 1

The distribution of rs2124594 genotypes among observed CLL patients compared to healthy persons

Групи осіб Groups of persons	Кількість осіб (%) з генотипами за rs2124594 Number of persons (%) with rs2124594 genotypes			Частота алеля С C allele frequency	p
	ТТ	СТ	СС		
Хворі на ХЛЛ / CLL patients	31 (28,4)	66 (60,6)	12 (11,0)	0,42	
Фіни (Фінляндія)/ Finns (Finland)*	46 (46,5)	40 (40,4)	13 (13,1)	0,333	0,012
Брити і шотландці (Велика Британія) Britons and Scots (Great Britain)*	41 (45,1)	41 (45,1)	9 (9,9)	0,324	0,05
Іберійці (Іспанія) / Iberians (Spain)*	54 (50,5)	46 (43,0)	7 (6,5)	0,28	0,003
Тосканці (Італія) / Tuscans (Italy)*	61 (57,0)	35 (32,7)	11 (10,3)	0,266	0,001

Примітка. * – практично здорові особи (<http://www.1000genomes.org/>).
Note. * – healthy persons (<http://www.1000genomes.org/>).

Таблиця 2

Ризик розвитку ХЛЛ у носіїв окремих генотипів rs2124594

Table 2

CLL risks in carriers of different rs2124594 genotypes

Модель успадкування Model of inheritance	Генотип Genotype	Здорові особи Healthy persons	Хворі на ХЛЛ CLL patients	OR (95% CI)*	p
Кодомінантна / Co-dominant	ТТ	238	30	1,00	0,0005
	СТ	217	67	2,45 (1,54 – 3,91)	
	ТТ	48	12	2,12 (0,92 – 4,92)	
Домінантна / Dominant	ТТ	238	30	1,00	0,0003
	СТ+СС	265	79	2,37 (1,50 – 3,73)	
Рецесивна / Recessive	ТТ+СТ	455	97	1,00	0,65
	СС	48	12	1,17 (0,60 – 2,29)	
Овердомінантна / Over-dominant	ТТ+СС	286	42	1,00	0,0012
	СТ	217	67	2,10 (1,38 – 3,21)	

Примітка. *OR (Odds ratio) – показник співвідношення шансів; CI (confidence interval) – довірчий інтервал.
Note. *OR – Odds ratio; CI – confidence interval.

Слід зазначити, що розподіл генотипів rs2124594 у обстежених нами хворих на ХЛЛ співпадав (p = 0,377) з розподілом генотипів за rs2456449 в групі хворих на ХЛЛ, досліджених Crowther-Swanepoel зі

Statistical calculations were performed with SNPstats tool (<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats/start.htm>).

RESULTS AND DISCUSSION

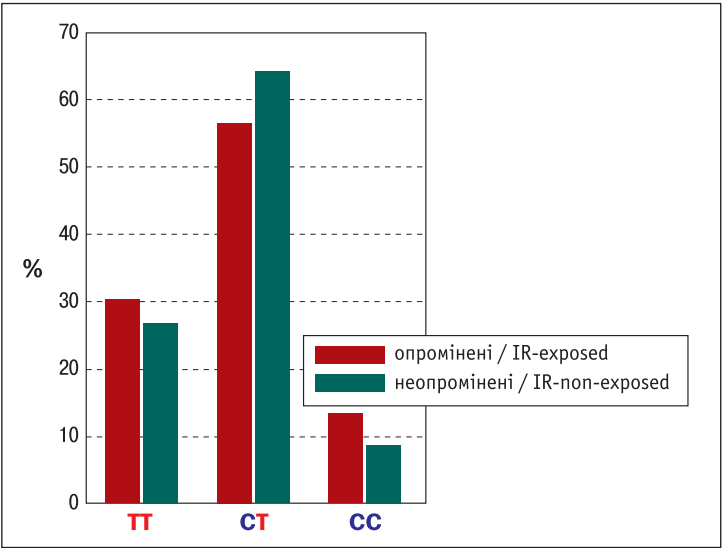
Comparing to healthy persons, among CLL patients we found significant decrease of TT genotype frequency and increased frequency of C allele carriers, mainly due to increase of CT heterozygous genotype (Table 1).

This caused higher CLL risk in carriers of polymorphic C allele and CT genotype (Table 2).

It should be noted that the distribution of rs2124594 genotypes in observed CLL patients from our group corresponded (p = 0.377) to the distribution of rs2456449 in CLL patients from the study of

співавт. [3]. Ми провели таке порівняння, враховуючи практично повну відповідність між носійством алелів Т (rs2124594) і А (rs2456449) та С і (rs2124594) і G (rs2456449).

Водночас, розбіжності між хворими залежно від радіаційного анамнезу виявились невірогідними (рис. 3). Спостерігалась лише тенденція до підвищення частоти гомозигот СС за поліморфним алелем серед опромінених пацієнтів, але розбіжності між опроміненими і неопроміненими хворими виявились незначущими (p = 0,12). Частота поліморфної алелі С між вказаними підгрупами співпадала (0,44 та 0,39; p = 0,867).



Таким чином, запропоновано метод визначення поліморфізму rs2124594 в некодуючій ділянці хромосоми 8q24 як сурогатного маркера поліморфізму rs2456449, асоційованого з ризиком розвитку ХЛЛ. На відміну від rs2456449, визначення якого потребує секвенування ДНК, дослідження rs2124594 можна проводити більш простим і доступним методом ПЛР з наступною рестрикцією продуктів реакції. Порівняння результатів, отриманих цим методом, з результатами прямого секвенування підтвердило його валідність.

Встановлено, що у хворих на ХЛЛ в обстеженій нами групі розподіл генотипів rs2124594 співпадав з розподілом генотипів за rs2456449 серед хворих на ХЛЛ, мешканців Великої Британії, Швеції, США та Польщі [3] і достовірно відрізнявся від показників у популяції практично здорових осіб. Це підтверджує асоціацію поліморфних варіантів у ділянці 127180736-127183014 хромосоми 8q24 поблизу гена c-MYC з ризиком розвитку ХЛЛ. Вплив rs2124594 на ризик розвитку ХЛЛ спостерігався як серед опромінених, так і неопромінених хворих. Модифікуючого внеску іонізуючого випромінення на реалізацію генетичної схильності до ХЛЛ, обумовленої поліморфними

Crowther-Swanepoel et al. [3]. We made such a comparison considering close association between T allele of rs2124594 and A allele of rs2456449, and between C allele of rs2124594 and G allele of rs2456449.

At the same time, genotype frequencies in IR-exposed and IR-non exposed CLL patients did not differ significantly (Fig. 3). We found only weak tendency to increasing CC genotype frequency in IR-exposed CLL patients (p = 0.12). The frequencies of polymorphic C allele in IR-exposed and IR-non-exposed CLL patients were similar (0.44 and 0.39; p = 0.867).

Рисунок 3. Розподіл носіїв окремих генотипів за rs2124594 серед опромінених та неопромінених хворих на ХЛЛ.

Figure 3. The distribution of rs2124594 genotypes in IR-exposed and IR-non-exposed CLL patients.

In summary, we propose a method for detection of rs2124594 in noncoding region of 8q24 as surrogate marker of rs2456449 associated with CLL risk. In contrast to rs2456449, which detection needs direct DNA sequencing, the determination of rs2124594 is possible by restriction fragment length polymorphism method. The comparison of the results obtained by restriction analysis with the results of direct sequencing confirmed the validity of proposed method.

It was found that the distribution of rs2124594 genotypes in observed CLL patients from our group corresponded to the distribution of rs2456449 in CLL patients from Great Britain, Sweden, USA and Poland [3], and significantly differed from data of healthy persons. It is confirmed association of polymorphic variants in regions 127,180,736 bp and 127,183,014 bp of 8q24 chromosome near c-MYC gene with CLL risk. Influence of rs2124594 on CLL risk was found in IR-exposed and in IR-non exposed CLL patients. Modifying influence of IR on realization of genetic predisposition to CLL risk based on

варіантами rs2124594, в даному пілотному дослідженні не виявлено.

ВИСНОВКИ

1. Підтверджена асоціація поліморфних варіантів у ділянках 127180736 і 127183014 хромосоми 8q24 поблизу гена с-MYC з ризиком розвитку ХЛЛ.
2. Модифікуючого внеску іонізуючого випромінювання на реалізацію генетичної схильності до ХЛЛ, обумовленої поліморфними варіантами rs2124594, в даному пілотному дослідженні не виявлено.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи за галузевим планом Національної академії медичних наук України (№ держреєстрації 0117U000623).

Подяка

Автори висловлюють щиру вдячність п. Томасу Хармсу, президенту благодійної організації KİHEV-Kinderhilfe Kiew e.V за допомогу у придбанні реагентів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Goldin L. R., Pfeiffer R. M., Li X., Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. Blood. 2004. Vol. 104, no. 6. P.1850-1854.
2. Law P. J., Berndt S. I., Speedy H. E., Camp N. J., Sava G. P., Skibola C. F., et al. Genome-wide association analysis implicates dysregulation of immunity genes in chronic lymphocytic leukemia. Nat. Commun. 2017. Vol. 8. P. e.14175. doi: 10.1038/ncomms14175.
3. Crowther-Swanepoel D., Broderick P., Di Bernardo M. C., Dobbins S. E., Torres M., Mansouri M., et al. Common variants at 2q37.3, 8q24.21, 15q21.3 and 16q24.1 influence chronic lymphocytic leukemia risk. Nat. Genet. 2010. Vol. 42, no. 2. P. 132-136. doi: 10.1038/ng.510.
4. Di Bernardo M. C., Crowther-Swanepoel D., Broderick P., Webb E., Sellick G., Wild R., et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. Nat. Genet. 2008. Vol. 40, no. 10. P. 1204-1210. doi: 10.1038/ng.219.
5. Slager S. L., Rabe K. G., Achenbach S. J., Vachon C. M., Goldin L. R., Strom S. S., et al. Genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus at 6p21.3 among familial CLL. Blood. 2011. Vol. 117, no. 6. P. 1911-1916.
6. A global reference for human genetic variation. The 1000 Genomes Project Consortium. Nature. 2015. Vol. 526. P. 68-74. doi: 10.1038/nature15393.
7. Weilemann A., Grau M., Erdmann T., Merkel O., Sobhiahshar U., Anagnostopoulos I., et al. Essential role of IRF4 and MYC signaling for survival of anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2015. Vol. 125, no. 1. P. 124-132.

rs2124594 in this preliminary study was not revealed.

CONCLUSIONS

1. The association of polymorphic variants in regions 127,180,736 bp and 127,183,014 bp of 8q24 chromosome near c-MYC gene with CLL risk was confirmed.
2. Modifying influence of IR on realization of genetic predisposition to CLL risk based on rs2124594 in this preliminary study was not revealed.

The research was carried out within the framework of research work according to the sectoral plan of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (state registration number 0117U000623).

Acknowledgement

The authors express their sincere gratitude to Mr. Thomas Harms, the President of the charitable organization KİHEV-Kinderhilfe Kiew e.V for the help in acquiring reagents.

REFERENCES

1. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. Blood. 2004;104(6):1850-4.
2. Law PJ, Berndt SI, Speedy HE, Camp NJ, Sava GP, Skibola CF, et al. Genome-wide association analysis implicates dysregulation of immunity genes in chronic lymphocytic leukemia. Nat Commun. 2017;8:e.14175. doi: 10.1038/ncomms14175.
3. Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Di Bernardo MC, Dobbins SE, Torres M, Mansouri M, et al. Common variants at 2q37.3, 8q24.21, 15q21.3 and 16q24.1 influence chronic lymphocytic leukemia risk. Nat. Genet. 2010;42(2):132-6. doi: 10.1038/ng.510.
4. Di Bernardo MC, Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Webb E., Sellick G, Wild R, et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. Nat. Genet. 2008;40(10):1204-10. doi: 10.1038/ng.219.
5. Slager SL, Rabe KG, Achenbach SJ, Vachon CM, Goldin LR, Strom SS, et al. Genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus at 6p21.3 among familial CLL. Blood. 2011;117(6):1911-6.
6. A global reference for human genetic variation. The 1000 Genomes Project Consortium. Nature. 2015;526:68-74. doi: 10.1038/nature15393.
7. Weilemann A, Grau M, Erdmann T, Merkel O, Sobhiahshar U, Anagnostopoulos I, et al. Essential role of IRF4 and MYC signaling

8. Huppi K., Pitt J. J., Wahlberg B. M., Caplen N. J. The 8q24 gene desert: an oasis of non-coding transcriptional activity. Front. Genet. 2012. No. 3. P. e69.
9. Shukla V., Shukla A., Joshi S. S., Lu R. Interferon regulatory factor 4 attenuates Notch signaling to suppress the development of chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget. 2016. Vol. 7, no. 27. P. 41081-41094.
10. Edwards T. M., Myers J. P. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. Cien. Saude Colet. 2008. Vol. 3, no. 1. P. 269-281.
11. Goldin L. R., Slager S. L. Familial CLL: genes and environment. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2007. Vol. 2007, no. 1. P. 339-345.
12. Bazyka D., Gudzenko N., Dyagil I., Goroh E., Polyschuk O., Trotsuk N., Babkina N., Romanenko A. Chronic lymphocytic leukemia in Chernobyl cleanup workers. Health Phys. 2016. Vol. 111, no. 2. P. 186-191.
13. Zablotska L. B., Bazyka D., Lubin J. H., Gudzenko N., Little M. P., Hatch M., et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. Environ. Health Perspect. 2013. Vol. 121, no. 1. P. 59-65.
14. Kesminiene A., Evrard A. S., Ivanov V. K., Malakhova I. V., Kurtinaitis J., Stengrevics A., et al. Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. Radiat. Res. 2008. Vol. 170, no. 6. P. 721-735.

- for survival of anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2015;125(1):124-32.
8. Huppi K, Pitt JJ, Wahlberg BM, Caplen NJ. The 8q24 gene desert: an oasis of non-coding transcriptional activity. Front. Genet. 2012;(3):e69.
9. Shukla V, Shukla A, Joshi SS, Lu R. Interferon regulatory factor 4 attenuates Notch signaling to suppress the development of chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget. 2016;7(27):41081-94.
10. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. Cien. Saude Colet. 2008;3(1):269-81.
11. Goldin LR, Slager SL. Familial CLL: genes and environment. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2007;2007(1):339-45.
12. Bazyka D, Gudzenko N, Dyagil I, Goroh E, Polyschuk O, Trotsuk N, Babkina N, Romanenko A. Chronic lymphocytic leukemia in Chernobyl cleanup workers. Health Phys. 2016;111(2):186-91.
13. Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH, Gudzenko N, Little MP, Hatch M, et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. Environ. Health Perspect. 2013;121(1):59-65.
14. Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, Malakhova IV, Kurtinaitis J, Stengrevics A, et al. Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. Radiat. Res. 2008;170(6):721-35.

Стаття надійшла до редакції 8.08.2017

Received: 8.08.2017

УДК: 612.842:617.7-007.681:616-001.28

Н. А. Гарькава¹, П. А. Федірко²✉, Т. Ф. Бабенко², Р. Ю. Дорічевська²¹Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна²Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

РАДІЦІЙНО-ІНДУКОВАНІ ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ В ЦІЛІАРНОМУ ТІЛІ ТА ЗМІНИ КУТА ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА В ПАТОГЕНЕЗІ ГЛАУКОМИ В УЧАСНИКІВ АВАРІЙНИХ РОБІТ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС І МЕШКАНЦІВ ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ

Мета. Оцінити зміни кровонаповнення ціліарного тіла і стану кута передньої камери ока (КПК) та вивчити їх вплив на патогенез глаукоми у радіаційно опромінених осіб.

Матеріали і методи. Використані результати обстеження випадково відібраної групи з 41 учасника ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (УЛНА на ЧАЕС) і 18 мешканців зони гарантованого добровільного відселення; вік на момент обстеження 45–50 років. Контрольну групу становила 41 особа того ж віку. Стан кута передньої камери вивчався за допомогою гоніоскопії, зміни кровообігу в ціліарному тілі оцінювали за допомогою офтальмореографії.

Результати. Виявлено зменшення кровотоку в ціліарному тілі у всіх УЛНА. Так, реографічний коефіцієнт (РК) в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) ніж у контрольній групі. Дослідження стану КПК виявило вищий ризик появи інволюційних змін КПК у УЛНА, ранні інволюційні зміни КПК виявлено у 14 з 35 осіб, відносний ризик у порівнянні з контрольною групою становив 3,5 (1,27; 9,5) $\chi^2 = 7,48$, $p = 0,031$. Для мешканців радіаційно забруднених територій характерні такі ж зміни.

Висновки. Вплив іонізуючої радіації спричиняє зниження кровотоку в судинному тракті та розвиток змін кута передньої камери. Наявністю цих змін можна пояснити особливості патогенезу глаукоми у радіаційно опромінених - пізній вияв і тяжкий перебіг.

Ключові слова: глаукома, іонізуюча радіація, учасники ліквідації наслідків аварії, мешканці радіаційно забруднених зон, кут передньої камери, ціліарне тіло, реографія, аварія на ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 332–338.

✉ Федірко Павло Андрійович, E-mail: eye-rad@ukr.net

N. A. Garkava¹, P. A. Fedirko²✉, T. F. Babenko², R. E. Dorichevska²¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of health of Ukraine», Vernadsky str, 9, Dnipro, 49044, Ukraine²State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy Medical Sciences of Ukraine», Melnykov str, 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Radiation induced violations of blood circulation in the ciliary body and changes of the anterior chamber angle in the pathogenesis of glaucoma in clean-up workers of the Chornobyl NPP accident and residents of contaminated areas

Objective. Estimate changes blood filling of the ciliary body and changes of the anterior chamber angle; study their influence to glaucoma pathogenesis in irradiated persons.

Materials and methods. Used the results of a randomly selected group survey of 41 clean-up workers of the Chornobyl NPP accident (clean-up workers), and 18 inhabitants of the zone of guaranteed voluntary resettlement; age at the time of the survey was 45–50 years. The control group consisted of 41 persons of the same age had not radiation exposure. State of the anterior chamber angle studied by gonioscopy, which was conducted 35 clean-up workers and 35 persons of the control group. Changes of the blood circulation in the ciliary body examine by the ophtalmoreography, what was done on 12 eyes of 6 clean-up workers, control was 12 eyes of 6 persons had not radiation exposure.

Results. Detection revealed of the blood circulation in the ciliary body in all clean-up workers, reography coefficient was probably lower ($p < 0.05$), than in the control group. The research of the state of the anterior chamber angle revealed a higher relative risk of appearance of involution changes of the anterior chamber angle in clean-up workers of ChNPP accident, in comparison with the control group was 3.5 (1.27; 9.5) $\chi^2 = 7.48$, $p = 0.031$. The same changes are characteristic for inhabitants of radiation-polluted territories.

Conclusions. Influence ionizing radiation causes a blood circulation decrease in the ciliary body and development changes of the angle of the anterior chamber. Presence of these changes can explain the features of the pathogenesis of glaucoma in irradiated - late manifestation and, at the same time, severe course.

Key words: glaucoma, ionizing radiation, clean-up workers of the Chornobyl NPP accident, residents of contaminated areas, anterior chamber angle, ciliary body, reography, the Chornobyl NPP accident.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:332–338.

ВСТУП

Глаукома — хронічне прогресуюче захворювання, що вражає зоровий нерв і призводить до незворотнього поступового зниження зорових функцій — є однією з провідних причин сліпоти в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, зареєстровано понад 105 мільйонів людей, хворих на глаукому, представлену головним чином первинною відкритокутовою глаукомою. З них 9,1 мільйона людей сліпі на обидва ока [1]. Наявна стійка тенденція до зростання захворюваності на глаукому, перш за все, серед відносно молодих і працездатних вікових груп населення. Це обумовлює актуальність вивчення антропогенних факторів, що можуть сприяти появі та розвитку первинної відкритокутової глаукоми.

За повідомленнями, що з'явилися в останні роки, підвищений ризик розвитку відкритокутової глаукоми може бути найбільш віддаленим із відомих зараз наслідків впливу іонізуючої радіації на око. Через 20 років після

INTRODUCTION

Glaucoma — chronic progressive illness, that affects the optic nerve and leads to irreversible gradual reduction of visual functions — is one of the leading causes of blindness around the world. According to the World Health Organization, Registered over 105 million people, glaucoma patients, represented primarily by the primary open-angle, of these, 9.1 million people are blind in the both eyes [1]. The current stable growth trend in the incidence of glaucoma, especially among relatively young and able-bodied age groups. All this determines the relevance of the study of anthropogenic factors, which may contribute to the appearance and development of the primary open-angle glaucoma.

The increased risk of developing open-angle glaucoma is the most distant consequence of the effects of ionizing radiation. 20 years after the Chornobyl NPP accident, for the first time was discovered the

Чорнобильської катастрофи вперше було виявлено тенденцію до прискорення зростання захворюваності на відкритокутову глаукому серед опромінених осіб [2]. Пізній вияв відкритокутової глаукоми, ймовірно, пояснюється тим [2], що вплив іонізуючої радіації спричиняє зниження не тільки продукції [3], але й відтоку внутрішньоочної рідини. Вивчення механізмів цього зниження важливе для оцінки ризиків розвитку і перспектив профілактики глаукоми у радіаційно опромінених осіб. Продукція внутрішньоочної рідини є функцією ціліарного тіла, а основним шляхом відтоку є трабекулярний шлях. Тому ми провели аналіз результатів дослідження стану структур кута передньої камери та кровотоку в ціліарному тілі в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС і мешканців зони гарантованого добровільного відселення.

МЕТА

Мета дослідження: оцінити зміни кровонаповнення ціліарного тіла і стану кута передньої камери ока та вивчити їх вплив на патогенез глаукоми у радіаційно опромінених осіб.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Використані результати обстеження випадково відібраної групи з 41 учасника ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (УЛНА), вік на момент обстеження 45–50 років. Офіційно зареєстрована поглинута доза зовнішнього опромінення в УЛНА на ЧАЕС становила 0,1–0,91 Гр. Другу групу склали мешканці зони гарантованого добровільного відселення – 18 осіб, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях і мають рівні внутрішнього опромінення, які перевищують 0,3 мЗв·рік⁻¹ [4]. Контрольна група, яка не мала контактів з іонізуючим випромінюванням – 41 особа того ж віку. Критеріями добору були: нормальний рівень внутрішньоочного тиску, вік 45–50 років, еметропія або аметропія не більше 1,5 D. Обстеження УЛНА проводилось через 5–12 років після опромінення.

Офтальмореографія, що дозволяє оцінити стан кровотоку в судинному тракті ока, перш за все в ціліарному тілі, була здійснена на 12 очах у 6 УЛНА, контролем були 12 очей 6 неопромінених осіб. Офтальмореографія проводилась за стандартною методикою за допомогою датчика Чиберене і реографа РГ4-01. Як реєструючий пристрій використано багатоканальний кардіограф. Розраховували реографічний коефіцієнт за формулою Iantsch.

Гоніоскопію було проведено 35 учасникам ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і 35 особам контрольної

tendency towards accelerating the incidence of the open-angle glaucoma among the radiation-exposed persons [2]. The late appearance of the open-angle glaucoma is explained by the fact [2] that the effect of ionizing radiation causes a decrease ether production [3] and ether outflow of the intraocular fluid. Study of this reduction is important to assess the risks and prospects of prevention of glaucoma in people exposed to radiation. Since the products of intraocular fluid is a function of the ciliary body, and the main outflow way is the trabecular, we analyzed the results of investigation of the anterior chamber angle structures and blood flow in the ciliary body clean-up workers of the Chornobyl NPP accident and residents of the zone of guaranteed voluntary resettlement.

OBJECTIVE

The study objective was to estimate the changes of blood filling of the ciliary body, changes of the anterior chamber angle, and study their influence to pathogenesis of glaucoma in irradiated persons.

MATERIALS AND METHODS

The results of the randomly selected group survey of 41 clean-up workers of the Chornobyl NPP accident, age at the time of the survey was 45–50 years used. The officially registered absorbed dose of external exposure in clean-up workers of the Chornobyl NPP accident was 0.1–0.91 Gy. The second group consisted of residents of the zone of guaranteed voluntary evacuation – 18 people living in contaminated areas and have internal exposure levels that exceed 0.3 mSv year⁻¹ [4]. The control group consisted of 41 persons of the same age had not radiation exposure. The criteria for selection were: normal intraocular pressure, age 45–50 years, emmetropia or ammetropia no more than 1.5 D. Clean-up workers survey conducted in 5–12 years after exposure.

The ophtalmoreography was done on 12 eyes of 6 clean-up workers of ChNPP accident, control was 12 eyes of 6 persons had not radiation exposure. The ophtalmoreography was performed according to the standard method using a sensor Chyberene and rheographer RG4-01. How to register a device uses a multichannel cardiograph. The rheographic coefficient was calculated by the formula Iantsch.

Gonioscopy was conducted 35 clean-up workers, 35 persons of the control group and 18 individuals

групи, а також 18 особам, рівні внутрішнього опромінення яких перевищували 0,3 мЗв·рік⁻¹. Гоніоскопію здійснювали за стандартною методикою за допомогою тризеркального гоніоскопу. Оцінювали кут передньої камери: відкритий чи закритий, при відкритому куті визначали ширину КПК, також враховували наявність дегенеративно-інволюційних змін кута передньої камери ока: склероз трабекулярної зони, звуження венозного синуса склери, тенденцію до звуження КПК та екзогенну пігментацію.

Для оцінки результатів обстежень використані статистичні методи: обчислення середніх значень кількісних показників, оцінка вірогідності різниці за методом Ст'юдента, за критерієм χ^2 , ризик-аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

У контролі величина реографічного коефіцієнта (РК), який характеризує стан кровообігу в судинному тракті, варіювала мало. Вона становила (3,24 ± 0,18) % для правого і (3,32 ± 0,11) % для лівого ока, різниця між правим і лівим оком була невірогідна. У всіх УЛНА РК був нижчим контрольного рівня, становив (2,15 ± 0,12) % для правого і (3,11 ± 0,19) % – для лівого ока, різниця між правим і лівим оком вірогідна, $p < 0,05$. При порівнянні з контролем РК для правого ока був вірогідно нижчим ($p < 0,05$).

Отримані результати офтальмореографії засвідчили наявність вираженої асиметрії реографічного коефіцієнта між правим і лівим оком радіаційно опромінених. Показано, що реографічний коефіцієнт для лівого ока виявився в середньому вірогідно вищим, ніж реографічний коефіцієнт для правого ока (табл. 1). Це свідчить про порушення внутрішньоочного кровообігу в осіб, радіаційно опромінених у період участі в аварійних роботах на ЧАЕС.

Чутливість ціліарного тіла до радіаційного впливу відома. Раніше вивчалась акомодатійна спромож-

(living in contaminated areas) as internal exposure levels exceeds shaft 0.3 mSv·year⁻¹. Gonioscopy was performed according to the standard method using a threemirror gonioscope. Examined the angle of anterior chamber: open or close, at an open angle was determined the width of angle of anterior chamber, also took into account the presence of degenerative-involutional changes of angle of anterior chamber: sclerosis of trabecular zone, narrowing of the venous sinus of sclera, tendency to narrowing the angle of anterior chamber and exogenous pigmentation.

To evaluate the results of surveys used statistical methods: calculation of average values of quantitative indicators, estimation of probability difference by Student's method, criterion χ^2 , risk analysis.

RESULTS

Size of the rheographic coefficient (RK), which characterizes the state of blood circulation in the vascular tract, varied a little in control. The was (3.24 ± 0.18) % to the right and (3.32 ± 0.11) % for the left eye with insignificant difference between the right and left eye. In all clean-up workers, the RC was below the control level, equal to (2.15 ± 0.12) % for the right and (3.11 ± 0.19) % for the left eye with significant difference between the right and left eye ($p < 0.05$). When compared with the control of the RC for the right eye, it was probably lower ($p < 0.05$).

The ophthalmoreography results indicated the presence of a pronounced asymmetry of rheographic coefficient (RC) between the right and left eye of irradiated persons. It was shown that the rheographic coefficient for the left eye was on average more than the rheographic coefficient for the right eye (Table 1). This indicates to abnormal intraocular blood circulation in persons, irradiated during the period of participation in emergency works at the ChNPP.

The sensitivity of the ciliary body to radiation is known. Previously studied accommodative ability of

ність ока, що зазнало радіаційного впливу [5]. Виявлене зменшення кровонаповнення ціліарного тіла не суперечить раніше отриманим даним та їх підтверджує. Але, крім того, порушення кровопостачання структур ціліарного тіла може суттєво знижувати здатність до продукції внутрішньоочної рідини, що пояснює виявлену раніше патологічну гідродинаміку в УЛНА на ЧАЕС [3]. У віддаленому періоді після радіаційного впливу зниження продукції внутрішньоочної рідини перестає компенсувати порушення її відтоку, що і є причиною збільшення частоти відкритокутової глаукоми.

До інволюційних змін кута передньої камери відносять склероз трабекулярної зони, відкладення в ній пігменту та ексfolіативних часток, звуження венозного синуса склери, тенденцію до звуження КПК в окремих ділянках [6].

При гоніоскопії в групі УЛНА ранні інволюційні зміни КПК виявлено у 14 з 35 осіб (40,0 %): склероз трабекулярної зони спостерігався у 9 осіб (25,7 %), відкладення пігменту в 12 випадках (34,3 %), звуження венозного синуса склери виявлялось у 8 випадках (22,9 %), тенденція до звуження КПК — у 7 випадках (20,0 %). У мешканців радіоактивно забруднених територій, які зазнавали внутрішнього опромінення в дозі понад 0,3 мЗв·рік⁻¹, появу змін, які відносять до інволютивних, спостерігали в 61,1 % випадків, при цьому переважно зустрічалась екзогенна пігментація (50,0 %) і склероз трабекулярної зони (27,8 %). У контрольній групі при гоніоскопії знайдена помірна екзогенна пігментація КПК у 8,6 % випадків, склероз трабекулярної зони — у 1 людини (2,9 %).

Частота змін КПК в обстежених групах наведена на рис. 1.

Відносний ризик появи інволюційних змін КПК для УЛНА у порівнянні з контрольною групою становив 3,5 (1,27; 9,5), $\chi^2 = 7,48$, $p = 0,031$. Особи, які зазнавали радіаційного впливу внаслідок внутрішнього опромінення в дозі понад 0,3 мЗв·рік⁻¹, також мали вірогідно вищий рівень ризику появи змін КПК у порівнянні з контролем, відносний ризик становив 5,35 (1,98; 14,44) при $\chi^2 = 14,46$, $p = 0,00007$.

Знайдені у відносно молодих пацієнтів зміни КПК були подібні до тих, що спостерігаються у людей похилого віку, але вони розвинулися передчасно, у відносно молодому віці. Рання поява морфологічних змін кута передньої камери може бути причиною утруднення відтоку внутрішньоочної рідини, а в результаті їх прогресування у віддаленому періоді після радіаційного впливу — і причиною

the eye that has undergone radiation exposure [5]. The detected decrease in blood flow to the ciliary body does not contradict previously received data and confirms them. But, in addition, disturbance of blood supply structures in ciliary body can significantly reduce the capacity for production of intraocular fluid explained previously revealed pathological hydrodynamics clean-up workers of ChNPP accident [3]. In the remote period after radiation exposure reduction of intraocular fluid production ceases compensate for the violation of its outflow, which is the reason for the increase incidence of open-angle glaucoma.

Sclerosis of the trabecular zone, deposition of pigment in it and exfoliative particles, narrowing of the venous sinus of the sclera, tendency to narrow the CCP in separate areas are attributed to involutional changes in the angle of anterior chamber [6].

Early involutional changes in the angle of anterior chamber were detected in 14 out of 35 people (40.0 %): trabecular area sclerosis was observed in 9 persons (25.7 %), pigment deposition in 12 cases (34.3 %), narrowing of the venous sinus of the sclera manifested in 8 cases (22.9 %), the the tendency to narrowing of the anterior chamber angle was observed in 7 cases (20.0 %). Changes including involutive ones were observed in 61.1% of cases, mostly met with exogenous pigmentation (50.0%) and sclerosis of the trabecular zone (27.8%) among the inhabitants of contaminated areas exposed to internal irradiation at a dose > 0.3 mSv·year⁻¹. In the control group by gonioscopy was found moderate exogenous pigmentation of the angle of the anterior chamber in 8.6% of cases, trabecular sclerosis in 1 person (2.9%).

The frequency of changes in the CCP in the examined groups is shown in Fig. 1

Relative risk aging changes anterior chamber angle of clean-up workers in comparison with the control group was 3.5 (1.27; 9.5), $\chi^2 = 7.48$, $p = 0.031$. Individuals who suffered radiation exposure due to internal irradiation at a dose above 0.3 mSv·year⁻¹, also had a significantly higher level of risk of the anterior chamber angle changes, compared to control relative risk was 5.35 (1.98; 14.44), $\chi^2 = 14.46$, $p = 0.00007$.

Found in our relatively young patients were anterior chamber angle changes similar to those observed in older people, but they have developed prematurely, at a relatively young age. The early appearance of morphological changes of anterior chamber angle can cause difficulty outflow of intraocular fluid, as a result of it progression in the remote period after radiation exposure — and cause

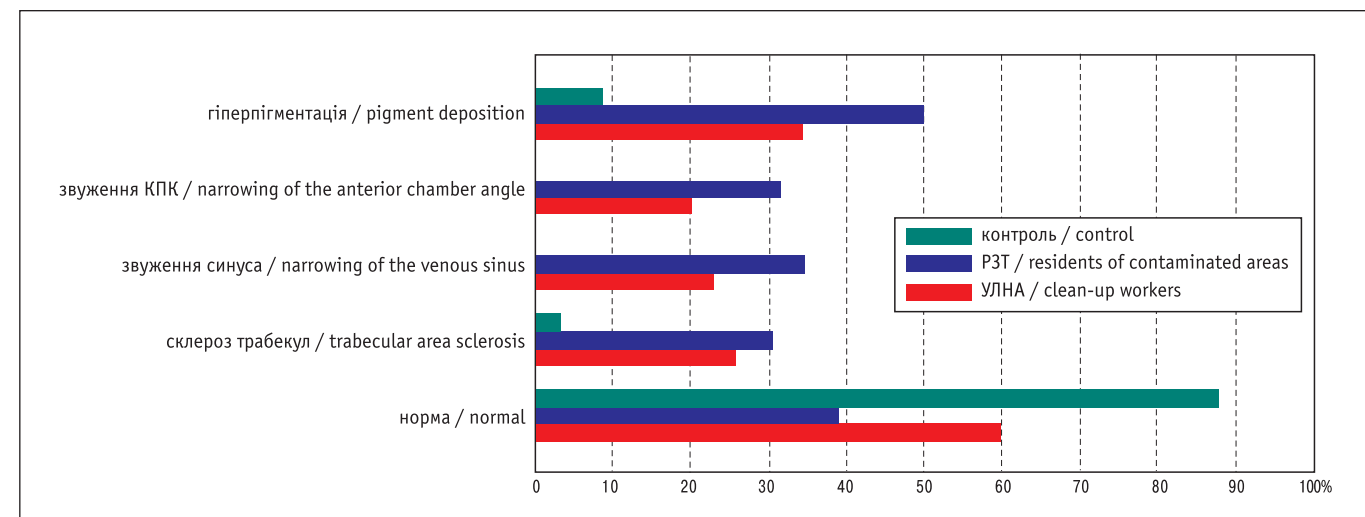


Рисунок 1. Частота змін кута передньої камери в групах осіб, які зазнали радіаційного впливу, в порівнянні з контролем (%).

Figure 1. Frequency of changes in the anterior chamber angle in groups of persons who were exposed to radiation, in comparison with control (%).

збільшення частоти відкритокутової глаукоми у радіаційно опромінених осіб. Важливо, що зміни КПК виявляються у мешканців територій з підвищеним рівнем забруднення, чисельність яких і досі велика [7]. Це збільшує ймовірність подальшого зростання частоти відкритокутової глаукоми в популяції у віддаленому періоді після Чорнобильської катастрофи.

ВИСНОВОК

Доведено, що вплив іонізуючої радіації спричиняє зниження кровотоку в судинному тракті, перш за все в ціліарному тілі, і розвиток змін кута передньої камери. Радіаційно індуковане зниження кровотоку в ціліарному тілі здатне значно знизити продукцію внутрішньоочної рідини, що протягом певного часу компенсує зниження відтоку за рахунок змін КПК. Наявність цих змін можна пояснити особливості патогенезу глаукоми у радіаційно опромінених — її пізній вияв і, водночас, тяжкий перебіг.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Quigley H. A., Broman F. N. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. Ophthalmology. 2006. Vol. 90. P. 262-267.
2. Федірко П. А., Кадошнікова І. В. Особливості клінічного перебігу і лікування відкритокутової глаукоми у осіб, радіаційно опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи. Таврійський медико-біологічний вісник. 2012. Т. 15, № 3, ч. 3 (59). С. 194-197.
3. Умовист Н. М., Давиденко Ф. Ф., Новицкий А. Н. Состояние зрительного анализатора у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Проблемы радиационной медицины : сб. научн. трудов. Киев, 1993. С. 123-126.

increased frequency in open-angle glaucoma in radiation-exposed persons. It is important that changes in the anterior chamber angle are presents on residents of areas with high levels of pollution, whose numbers are still high [7]. This increases the likelihood of further increase of the frequency of open-angle glaucoma in a population in the remote period after the Chernobyl catastrophe.

CONCLUSION

Ionizing radiation causes a blood circulation decrease in the ciliary body and development changes of the angle of anterior chamber. Radiation-induced reduction of blood flow in the ciliary body can significantly reduce the production of intraocular fluid, which over a period of time compensates for the reduction of outflow due to changes in anterior chamber angle. Presence of these changes can explain the features of pathogenesis of glaucoma in irradiated persons — late manifestation and, at the same time, severe course.

REFERENCES

1. Quigley HA, Broman FN. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br Ophthalmology. 2006;90:262-7.
2. Fedirko PA, Kadoshnikova IV. [Peculiarities of clinical course and treatment of the open-angle glaucoma in radiation irradiated persons of the Chernobyl NPP accident]. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2012;15(3), chapt. 3(59):194-7. Ukrainian.
3. Umovist NM, Davidenko FF, Novitskiy AN. [The state of the visual analyzer in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident]. In: Problems of radiation medicine. Kyiv, 1993. p. 123-6.Russian.

4. Василенко В. В., Нечаєв С. Ю., Циганков М. Я., Ратія Г. Г., Берковський В. Б., Пікта В. О., Шпаченко Д. І., Задорожна Г. М., Міщенко Л. П. Основні чинники формування внутрішнього опромінення населення радіоактивно забруднених територій на поточному етапі аварії на ЧАЕС (на прикладі Київської області). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 147-156.
5. Sergienko N. M., Fedirko P. A. Accommodative function of eyes in persons exposed to ionizing radiation. Ophthal. Res. 2002. - Vol. 34, no. 4. P. 192-194.
6. van Beuningen E. G. A. Atlas der spaltlampengonioskopie - Leipzig : VEB Georg Thieme, 1955. 124 p.
7. Гунько Н. В. Оцінка ефективності організованого переселення в Україні жителів із зони безумовного (обов'язкового) відселення як заходу протирадіаційного захисту населення. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 174-184.

4. Vasylenko W, Nechaev SYu, Tsigankov MYa, Ratia GG, Berkovsky VB, Pikta VO, Shpachenko DI, Zadorozhna GM, Mishhenko LP. [Main internal dose-forming factors for inhabitants of contaminated regions at current phase of the Chernobyl nuclear power plant accident (Kyiv region as an example)]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:147-56.
5. Sergienko NM, Fedirko PA. Accommodative function of eyes in persons exposed to ionizing radiation. Ophthal Res. 2002;34(4):192-4.
6. van Beuningen E. G. A. Atlas der spaltlampengonioskopie. Leipzig: VEB Georg Thieme, 1955. 124 p.
7. Gunko NV. Efficacy evaluation of managed population shift in Ukraine from zone of obligate (compulsory) resettlement as a measure of public radiation protection. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:174-84.

Стаття надійшла до редакції 31.07.2017

Received: 31.07.2017

УДК: 616.36-002:615.244:616:006.326.035.81:616.523:616-001.28.

О. В. Гасанова¹✉, Е. О. Саркісова¹, А. А. Чумак¹, Л. М. Овсяннікова², О. В. Носач²,
Л. М. Альохіна¹, В. А. Гасанов³, В. В. Крижанівська¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

²Національна Академія медичних наук України, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

³Технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. І. Сікорського», пр-т Перемоги, 37, м. Київ, 03056, Україна

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ, ЗАСТОСОВАНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, У ПОСТТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета дослідження: визначити ефективність різних груп гепатопротекторів при лікуванні постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) за результатами оцінки метаболічних змін і супресії персистуючих інфекцій.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 104 особи, чоловіки з НАСГ, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи і перебували на обстеженні та лікуванні в умовах клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Аналіз перебігу функціонального стану печінки до та після лікування гепатопротекторами проводився за допомогою лабораторних методів дослідження.

Результати. При лікуванні постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ гепатопротектори різних груп мали відмінності за впливом на різні ланки патогенезу захворювання. Препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і препарати розторопші нормалізували функціональний стан печінки та порушення жирового обміну. Лікування есенціальними фосфоліпідами усувало цитолітичний синдром з достовірним зниженням концентрації в крові аланінамінотрансферази ($p < 0,05$), але призводило до підвищення вмісту лужної фосфатази ($p < 0,001$), бета-ліпопротеїдів ($p < 0,05$) і тригліцеридів ($p < 0,05$), залишався підвищеним рівень загального холестерину до $(7,0 \pm 0,8)$ ммоль/л. Препарати амінокислот (АК) нормалізували рівень амінотрансфераз, усували симптоми холестази з достовірним зниженням концентрації білірубину ($p < 0,001$) та лужної фосфатази ($p < 0,001$), позитивно впливали на жировий і вуглеводний обмін – знижувалися рівні бета-ліпопротеїдів ($p < 0,05$), тригліцеридів та глюкози. Лікування гепатопротекторами позитивно впливало на стан антиоксидантного захисту (АОЗ) – знижений до лікування у 56,5 % хворих, після лікування залишився таким у 28,6 % ($p < 0,05$), зменшилась кількість хворих з підвищеними показниками перекисного окислення ліпідів з 39,1 % до 21,4 %. Титри антитіл до персистуючих герпесвірусних інфекцій, підвищені до початку лікування, під впливом гепатопротекторів не знижувалися до референтних значень.

Висновок. Найбільш ефективними виявилися препарати на основі АК, при лікуванні якими нормалізувалися функціональний стан печінки, жировий і вуглеводний обмін, відбулося зниження процесів ліпопероксидації та покращення стану АОЗ. Вплив препаратів АК та УДХК на рівень антитіл до герпесвірусної інфекції потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гепатопротектори, метаболічні зміни, персистуюча інфекція, лікування, наслідки аварії на ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 339–352.

✉ Гасанова Олена Володимирівна, e-mail: gelenamumy@bigmir.net

O. V. Gasanova¹✉, E. O. Sarkisova¹, A. A. Chumak¹, L. M. Ovsyannikova², O. V. Nosach²,
L. M. Alohina¹, V. A. Gasanov³, V. V. Kryzhanivska¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy Medical Sciences of Ukraine», Melnykov str, 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²Natsional Academy of Medical Sciences of Ukraine, Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

³Technical University of Ukraine «Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Peremogy avenue, 37, Kyiv, 03056, Ukraine

Comparative characteristics of hepatoprotectors used for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis associated with herpesvirus infection in sufferers of the Chornobyl accident

Objective of the study was to determine the effectiveness of various groups of hepatoprotectors in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) sufferers of the accident at the Chornobyl NPP following the assessment of metabolic changes and control of persistent infections.

Materials and methods. The study included 104 males with NASH, who were sufferers of the Chornobyl disaster and underwent examination and treatment in the conditions of the clinics of the National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Analysis of the course of the functional state of the liver before and after treatment with hepatoprotectors was carried out using laboratory methods of investigation.

Results. Hepatoprotectors of different groups used for the treatment of patients affected by the Chornobyl accident with NASH, differed in their effect on various chains in the pathogenesis of disease. Ursodeoxycholic acid (UDCA) drugs and preparations of holy thistle normalized the functional state of the liver and disorders of fat metabolism. Treatment with essential phospholipids eliminated cytolytic syndrome with a significant decrease in alanine aminotransferase ($p < 0.05$), but increased alkaline phosphatase ($p < 0.001$), beta-lipoproteins ($p < 0.05$), triglycerides ($p < 0.05$), the total cholesterol level remained elevated to (7.0 ± 0.8) mmol/L. Amino acid (AA) preparations normalized the level of aminotransferases, eliminated the symptoms of cholestasis with a significant decrease in bilirubin ($p < 0.001$) and alkaline phosphatase ($p < 0.001$), positively influenced on fat and carbohydrate metabolism decreasing levels of beta-lipoproteins ($p < 0.05$), triglycerides and glucose. Treatment with hepatoprotectors positively influenced on the state of antioxidant protection (AOP) – decreased before treatment in 56.5 % of patients, after treatment it reduced to 28.6 % ($p < 0.05$), the number of patients with elevated lipid peroxidation indices decreased from 39.1 % to 21.4 %. Titres of antibodies to persistent herpes virus infections, elevated before treatment, under the influence of hepatoprotectors did not decrease to reference values.

Conclusion. The most effective were drugs on the basis of AA, when applied they normalized the functional state of the, fat and carbohydrate metabolism, decreased lipoperoxidation and improved AOP state. Effect of drugs AA and UDCA on the level of antibodies to herpesvirus infection requires further study.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors, metabolic changes, persistent infection, treatment, consequences of the Chornobyl accident.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:339–352.

ВСТУП

Тривалі спостереження за станом здоров'я осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії, свідчать про хронічний перебіг соматичних захворювань з поступовим поглибленням функціональної недостатності та сполучнотканинною трансформацією органів і судин [1]. Особливістю патологічних процесів у цієї категорії хворих є їх поліорганність на тлі різноманітних метаболічних змін, імунної дисфункції та ендотоксикозу [2]. Домінуючою пато-

INTRODUCTION

Long-term follow-up of the health of persons affected by the factors of the Chornobyl accident testifies to the chronic course of somatic diseases with a gradual deepening of functional insufficiency and transformation by connective tissue of organs and vessels [1]. The peculiarity of pathological processes in this category of patients is their polyorganism against the background of various metabolic changes, immune dysfunction and endotoxiosis

логією гепатобіліарної системи в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і стеатогепатоз [3]. Всупереч сталим уявленням про доброякісний перебіг НАСГ, в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС спостерігається прогресивний розвиток цієї патології. Досвід лікування НАЖХП поки що невеликий, тому дотепер терапія детально не розроблена. Досліджується використання препаратів з різними механізмами дії. Відомі результати ряду досліджень, переважно неконтрольованих або описового характеру, а також невеликих рандомізованих контрольованих (пілотних) досліджень щодо окремих препаратів, більшість з них базується на морфологічних даних [4–6]. Дослідники наголошують на зменшенні (купіруванні) лабораторних і морфологічних ознак активності НАСГ [7, 8], однак результати фармако-терапії неоднозначні.

Одним з пріоритетів фармако-терапії НАСГ є застосування гепатопротекторів [9] – препаратів, що складають основу патогенетичної терапії захворювань печінки, підвищують стійкість гепатоцитів до патологічних впливів, посилюють їх антитоксичну функцію і сприяють відновленню порушених функцій печінкових клітин. Механізми дії гепатопротекторів є наступними: посилення знешкоджуючої функції гепатоцитів в результаті збільшення запасів глутатіону, таурину, сульфатів або підвищення активності ферментів, що беруть участь в окисненні; гальмування реакцій надмірного перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зв'язування продуктів ПОЛ і репарація структур клітинних мембран; протизапальна дія; блокування фіброгенезу за рахунок купірування некрозів гепатоцитів, перешкоджання надходженню антигенів зі шлунково-кишкового тракту в результаті транслокації кишкових бактерій та їх токсинів, що є активаторами клітин Купфера, стимуляції активності колагеназ у печінці і блокади ферментів, що беруть участь у синтезі компонентів сполучної тканини [10].

Єдиної класифікації препаратів групи гепатопротекторів не існує. Найчастіше їх класифікують залежно від походження і, відповідно, хімічного складу: 1) препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди розторопші; 2) препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди інших рослин; 3) органопрепарати тваринного походження; 4) препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ); 5) препарати інших груп: амінокислоти (АК) та їх похідні (адеметіонін), урсо-

[2]. The dominant pathology of the digestive system in people affected by the Chornobyl accident is nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and steatohepatosis [3]. Contrary to well-established ideas about the benign course of NASH, the Chornobyl NPP clean-up workers are experiencing a progressive development of this pathology. The experience of treatment of NAFLD is still small, so until now the therapy has not been developed in detail. The use of drugs with different mechanisms of action is investigated. The results of a number of studies, mostly uncontrolled or descriptive, and small randomized controlled (pilot) studies on individual drugs are known, most of them are based on morphological data [4–6]. Researchers emphasized a reduction (arresting) of laboratory and morphological signs of NASH activity [7, 8], however, the results of pharmacotherapy are ambiguous.

One of the priorities of NASH pharmacotherapy is the use of hepatoprotectors [9] – drugs that constitute the basis of pathogenetic therapy of liver diseases, increase the resistance of hepatocytes to pathological influences, enhance their antitoxic function and contribute to the restoration of impaired functions of liver cells. The mechanisms of action of hepatoprotectors are the following: enhancement of the hepatocytes neutralizing function as a result of an increase in the reserves of glutathione, taurine, sulfates, or an increase in the activity of enzymes involved in oxidation; inhibition of excess lipid peroxidation (LPO) reactions, binding of LPO products and repair of cell membrane structures; anti-inflammatory effect; blocking of fibrogenesis due to the reduction of hepatocyte necrosis, preventing the entry of antigens from the gastrointestinal tract as a result of the translocation of intestinal bacteria and their toxins, which are activators of Kupffer cells, stimulation of collagenase activity in the liver, and blockade of enzymes involved in the synthesis of connective tissue components [10].

There is no integrated classification of drugs of the hepatoprotector group. Most often they are classified depending on the origin and, accordingly, the chemical composition: 1) preparations containing natural or semisynthetic flavonoids of holy thistle; 2) preparations containing natural or semisynthetic flavonoids of other plants; 3) organ preparations of animal origin; 4) preparations containing essential phospholipids (EPL) 5) preparations of other groups: amino acids (AA) and their

дезоксихолева кислота (УДХК), вітаміни та вітаміноподібні речовини – В, Е, С, альфа-ліпоева кислота (α -ЛК) [10].

МЕТА

Метою дослідження було вивчення ефективності різних груп гепатопротекторів, використаних для лікування постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ, за результатами оцінки метаболічних змін і супресії персистуючих інфекцій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження увійшли 104 особи з НАСГ, чоловіки, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи і проходили обстеження та лікування в умовах клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Контингент обстежених був представлений УЛНА на ЧАЕС (дозы зовнішнього опромінення знаходились у діапазоні 0,16–58,0 сГр ($16,3 \pm 7,1$ сГр), евакуйованими з 30-км зони та м. Прип'ять і мешканцями територій посиленого радіаційного контролю (зона гарантованого добровільного відселення – територія зі щільністю забруднення ізотопами ^{137}Cs від 185 кБк/м² до 555 кБк/м² або ^{90}Sr від 5,55 кБк/м² до 111 кБк/м²). Середній вік хворих склав ($57,5 \pm 1,4$) років з домінуванням осіб у віці від 51 до 60 років (44,1 %). Аналіз перебігу та клінічних проявів захворювання, функціонального стану печінки проводився за допомогою розробленої карти індивідуального дослідження тематичного хворого, яка включала паспортні та анамнестичні дані, скарги пацієнтів, результати проведених лабораторних досліджень (загального і біохімічного аналізу крові, аналізу показників окисного гомеостазу, ПОЛ та антиінфекційного імунітету). Курс лікування гепатопротекторами складав 1 місяць. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою статистичного пакету SPSS (v. 16.0 for Windows) і програми Statistica 6.0. Проводили описовий аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (М) та стандартної похибки (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При лікуванні хворих на НАСГ були застосовані гепатопротектори різних груп: препарати УДХК, препарати до складу яких входять АК (тівортін, глутаргін), ЕФЛ, препарати розторопші та α -ліпоевої кислоти (α -ЛК) – діаліпон, тіоліпон, – в монотерапії або в поєднанні. Найчастіше серед постраждалих з НАСГ застосовували терапевтичні схеми з ви-

derivatives (ademethionine), ursodeoxycholic acid (UDCA), vitamins and vitamin-like substances – В, Е, С, alpha-lipoic acid (α -LA) [10].

OBJECTIVE

The objective was to evaluate the effectiveness of various groups of hepatoprotectors in the treatment of patients affected by the Chornobyl NPP accident with NASH estimated by the evaluation of metabolic changes and suppression of persistent infections.

MATERIALS AND METHODS

The study included 104 men with NASH, affected by the Chornobyl disaster and examined and treated in the clinic of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine.» The surveyed contingent was represented by the Chornobyl NPP clean-up workers (external radiation doses were in the range of 0.16–58.0 cGy (16.3 ± 7.1 sGy), evacuees from the 30-km zone and Pripjat city and residents of the territories of enhanced radiation monitoring (the zone of guaranteed voluntary resettlement with the density of contamination with ^{137}Cs isotopes from 185 kBq/m² to 555 kBq/m² or ^{90}Sr from 5.55 kBq/m² to 111 kBq/m²). The average age of patients was ($57.5 \pm 1, 4$) years with the predominance of individuals aged from 51 to 60 years (44.1 %). The analysis of the course and clinical manifestations of the disease, the functional state of the liver was carried out with the help of a developed individual case study card for the thematic patient, which included passport and anamnestic data, patient complaints, laboratory investigations (general and biochemical blood analysis, estimation of oxidative homeostasis, LPO and anti-infectious immunity)/ The course of treatment with hepatoprotectors lasted 1 month. Statistical processing of the studies results was carried out using the statistical software SPSS (v. 16.0 for Windows) and the Statistica 6.0. A descriptive analysis of each sample was made with the calculation of the mean (M) and standard error (m).

RESULTS AND DISCUSSION

Hepatoprotectors of various groups were used for the treatment of patients with NASH: UDCA preparations, AA containing drugs (tivortin, glutargin), EPL, preparations of holy thistle and α -LA (dialipon, thiolipone) as monotherapy or in combination. Most often, patients with NASH were treated with therapeutic schemes using α -LA

користанням α -ЛК (29 %), що зумовлено наявністю у більшості пацієнтів порушення толерантності до вуглеводів або цукрового діабету (ЦД). В 23 % використовували препарати розторопші або УДХК. Рідше застосовували ЕФЛ і АК препарати (12,9 %). Динаміка показників функціонального стану печінки, ліпідного, вуглеводного та білкового обміну у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ до та після лікування гепатопротекторами представлена в таблицях 1–5.

При використанні розторопші, як основного гепатопротекторного препарату для лікування НАСГ, відбувалося покращення функціонального стану печінки з нормалізацією показників аланінамінотрансферази (АлТ) та аспартатамінотрансферази (АсТ), зниження до норми концентрації загального білірубину (табл. 1). Вплив на жировий обмін, проявлявся нормалізацією рівня тригліцеридів, який до лікування був підвищеним, незначним зниженням вмісту загального холестерину та бета-ліпопротеїдів. Рівні глюкози в крові, як і білковий обмін, у пацієнтів з НАСГ до лікування препаратами розторопші були в нормі і лікування не вплинуло на їх стан. Зростання рівнів лужної фосфатази (ЛФ) при застосуванні препаратів на основі розторопші узгоджується з даними літератури про можливе посилення холестазу під впливом препаратів розторопші [11]. Тому препарати розторопші слід з обережністю призначати за наявності у пацієнта ознак холестазу.

Лікування ЕФЛ покращувало функціональний стан печінки, нормалізуючи показники АлТ ($p < 0,05$), АсТ і рівень загального білірубину (табл. 2).

При цьому значно підвищився рівень ЛФ ($p < 0,001$), а також показники жирового обміну, достовірно збільшилися рівні бета-ліпопротеїдів ($p < 0,05$) і тригліцеридів ($p < 0,05$), залишився підвищеним рівень загального холестерину (табл. 2).

Нормальні до лікування показники білкового та вуглеводного обміну під впливом ЕФЛ не змінювались.

Відомо, що фосфоліпіди можуть індукувати розвиток холестазу та сприяти посиленню холестатичного синдрому [11]. При пероральному прийомі ЕФЛ мають низьку біодоступність, оскільки надходять не до печінки, а в складі хіломікронів транспортуються лімфатичною системою до жирової тканини організму, де накопичуються і метаболізуються. При парентеральному введенні ЕФЛ поширюються кровоносним руслом та можуть накопичуватися в інших органах і системах, не до-

(29 %), which is due to the presence of most patients with tolerance to carbohydrates or diabetes mellitus (DM). In 23 % they used preparations of holy thistle or UDCA. EPL and AA drugs were less commonly used (12.9 %). Dynamics of liver function, lipid, carbohydrate and protein metabolism indices in the sufferers of the Chornobyl accident with NASH before and after treatment with hepatoprotectors is presented in Tables 1–5.

When using the holy thistle, as the main hepatoprotective drug for NASH, there was an improvement in the liver functional state with normalization of alaninaminotransferase (ALT) and aspartateaminotransferase (AST) parameters, decrease to the norm of total bilirubin level (Table 1). The effect on fat metabolism was manifested by the normalization of the triglycerides levels, which were increased before the treatment, with some decrease in total cholesterol and beta-lipoproteins. Blood glucose levels, as well as protein metabolism in patients with NASH before treatment with holy thistle preparations were normal and the treatment did not affect their condition. Some increase in alkaline phosphatase (AF) levels with the use of holy thistle preparations is consistent with published data on the possible increase in cholestasis under the influence of holy thistle medications [11]. Therefore, holy thistle preparations should be administered with caution in patients with signs of cholestasis.

EPL treatment improved the functional state of the liver, normalizing ALT ($p < 0.05$) AST and total bilirubin level (Table 2).

At that levels of aLAline phosphatase significantly increased ($p < 0.001$), as well as indicators of fat metabolism, significantly grew levels of beta-lipoproteins ($p < 0.05$) and triglycerides ($p < 0.05$), the level of total cholesterol remained high (Table 2).

EPL did not influence on normal before the treatment indices of protein and carbohydrate metabolism.

It is known that phospholipids can induce the development of cholestasis and contribute to the enhancement of the cholestatic syndrome [11]. When administered orally, EPL has a low bioavailability, because they do not enter the liver, but as part of chylomicrons they are transported through the lymphatic system into the adipose tissue of the body, where they accumulate and are metabolized. In case of parenteral administration, the EPL is spread by the bloodstream and can be accumulated in other

Таблиця 1

Вплив препаратів розторопші на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (М ± m).

Table 1

Influence of holy thistle preparations on the dynamics of biochemical blood parameters in sufferers of the Chornobyl nuclear power plant accident with NASG (M ± m).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of									
	функціонального стану печінки functional state of the liver					ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				
	АлТ, Од/л ALT, Units/L	АсТ, Од/л AST, Units/L	білірубін загальний, мкмоль/л Bilirubin total, μmol/L	ЛФ, Од/л AP, Units/L	ГГТП, Од/л GGTP, Units/L	холестерин, ммоль/л cholesterol, mmol/L	бета-ЛП, ум. Од β-LP, Condit. units	ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	глюкоза, ммоль/л glucose, mmol/L	загальний білок, г/л Total protein, g/L
До лікування / before the treatment	60.7 ± 27.8	42 ± 10.5	21 ± 3.7	148.3 ± 40.5	31.3 ± 3.2	5.6 ± 0.4	44.9 ± 5.6	2.1 ± 1.4	5.8 ± 0.4	79.6 ± 1.9
Після лікування / aAfter the treatment	27.2 ± 9.5	22.8 ± 3.6	16.9 ± 2.3	181.4 ± 17.3	–	4.9 ± 0.5	40.2 ± 5.1	1.3 ± 0.3	5.3 ± 0.4	74.9 ± 3.2

Примітки. АлТ – аспартатамінотрансфераза, АсТ – аспартатамінотрансфераза, білірубін загальний – білірубін загальний, ГГТП – гаммаглутамінтрансфераза, ЛФ – лужна фосфатаза, бета-ЛП – бета-ліпопротеїди, ТГ – тригліцериди.
Notes. ALT – aspartataminotransferase, AST – aspartataminotransferase, bilirubin total – total bilirubin, GGTP – gamma-glutamyltransaminase, β-LP – beta lipoproteins, TG – triglycerides.

Таблиця 2

Вплив препаратів есенціальних фосфоліпідів на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (М ± m).

Table 2

Influence of essential phospholipid preparations on the dynamics of biochemical blood indices in the sufferers of the Chornobyl accident with NASH (M ± m).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of									
	функціонального стану печінки functional state of the liver					ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				
	АлТ, Од/л ALT, Units/L	АсТ, Од/л AST, Units/L	білірубін загальний, мкмоль/л Bilirubin total, μmol/L	ЛФ, Од/л AP, Units/L	ГГТП, Од/л GGTP, Units/L	холестерин, ммоль/л cholesterol, mmol/L	бета-ЛП, ум. Од β-LP, Condit. units	ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	глюкоза, ммоль/л glucose, mmol/L	загальний білок, г/л Total protein, g/L
До лікування / before the treatment	7.3 ± 9.8	39.5 ± 11.1	21.1 ± 8.6	78 ± 10.1	90.5 ± 59.5	7.0 ± 0.7	51.8 ± 9.7	1.3 ± 0.1	5.6 ± 0.2	71.5 ± 0.5
Після лікування / aAfter the treatment	24.3 ± 4.7*	26 ± 3.2	13.9 ± 3.4	170.5 ± 2.5**	–	7.0 ± 0.8	75.5 ± 1.5*	1.6 ± 0.1*	5.2 ± 0.3	75 ± 2.1

Примітки. Див. табл. 1; * – p < 0.05 і ** – p < 0.001 в порівнянні з показником до лікування.
Notes. See Table 1; * – p < 0.05 and ** – p < 0.001 compared with the rate before treatment.

сягаючи тканин печінки [12]. Оскільки в патогенезі НАСГ має значення порушення жирового обміну, а препарати ЕФЛ негативно впливають на вміст ліпідів в організмі, на нашу думку, застосування ЕФЛ в терапії НАСГ є недоцільним. З обережністю слід призначати їх і при холестатичних станах.

Препарати УДХК покращували функціональний стан печінки (табл. 3), знижували до норми всі підвищені показники: АлТ, АсТ, ЛФ, ГГТП (p < 0,001). Покращився стан ліпідного обміну: нормалізувалися рівні бета-ліпопротеїдів, загального холестерину і тригліцеридів. Не виявлено впливу на вуглеводний та білковий обмін. Таким чином, призначення УДХК має позитивний вплив на біохімічні показники цитолізу, холестази і жировий обмін у хворих із НАСГ.

Препарати на основі АК значно покращували функціональний стан печінки (табл. 4).

Відбувалась нормалізація вмісту АлТ і АсТ, зниження рівнів білірубину (p < 0,001) та ЛФ (p < 0,001). Препарати АК позитивно впливали на жировий і вуглеводний обмін, в ході лікування знизилися рівні бета-ліпопротеїдів (p < 0,05), тригліцеридів та глюкози. Ці препарати виявилися досить ефективними і безперечно можуть використовуватись при лікуванні НАСГ.

Застосування терапевтичних схем на основі α-ЛК не впливало на підвищені показники трансаміназ (табл. 5).

Також не вплинули препарати α-ЛК на показники ЛФ, жировий обмін (рівні бета-ліпопротеїдів і тригліцеридів збільшилися). Активність ГГТП залишилась вище нормальних значень. Але препарати α-ЛК значно покращували показники вуглеводного обміну, знижуючи до норми підвищений до лікування рівень глюкози в крові. Таким чином, препарати α-ЛК можуть бути використані у хворих на НАСГ із порушеннями вуглеводного обміну у поєднанні з іншими гепатопротекторами – УДХК або препаратами АК.

В нашому дослідженні ми оцінили вплив гепатопротекторної терапії на стан антиінфекційного імунітету. Тривале існування локальної персистоючої інфекції викликає зміни функціонування основних гомеостатичних систем і структурні перебудови як окремих тканин, так і органів в цілому [13]. Літературні джерела не дають інформації про вплив гепатопротекторів на персистуючі в організмі людини інфекції, насамперед герпесвірусу яка може викликати в окремих випадках за-

organs and systems without reaching the liver tissue [12]. Since the pathogenesis of NASH is associated with a violation of fat metabolism, and the preparations of EPL negatively affect the state of the lipido-gram, in our opinion, the use of EPL in NASH therapy is not advisable. They should also be used with caution in patients with cholestatic conditions.

UDCA preparations improved the functional state of the liver (Table 3). All the elevated parameters were reduced to normal: ALT, AST, alkaline phosphatase, GGTP (p <0.001). The state of lipid metabolism improved: beta-lipoproteins, total cholesterol and triglycerides were normalized. There was no effect on carbohydrate and protein metabolism. Thus, the appointment of UDCA has a positive effect on biochemical indices of cytolysis, cholestasis and fat metabolism in patients with NASH.

Drugs based on AA significantly improved the functional state of the liver (Table 4).

There were normalization of ALT and AST, a decrease in bilirubin levels (p <0.001) and alkaline phosphatase (p < 0.001). AA preparations had a positive effect on fat and carbohydrate metabolism, during treatment levels of beta-lipoproteins (p <0.05), triglycerides and glucose decreased. These drugs have proven to be quite effective and can certainly be used in the treatment of patients with NASH.

The use of therapeutic regimens based on α-LA did not affect the elevated rates of transaminases (Table 5).

Also, the α-LA preparations did not influenced on the parameters of alkaline phosphatase, fat metabolism (beta-lipoproteins, triglycerides increased). GGTP remained above normal values. But α-LA preparations significantly improved the parameters of carbohydrate metabolism. Elevated before the treatment the level of glucose in blood serum dropped to normal. Thus, α-LA preparations can be used in patients with NASH with impaired carbohydrate metabolism in combination with other hepatoprotectors – UDCA or AA preparations.

In our study, we evaluated the effect of hepatoprotective therapy on the state of anti-infective immunity. The long-lasting existence of a local persistent infection causes changes in the functioning of the main homeostatic systems and structural rearrangements of both individual tissues and organs as a whole [13]. Published data do not give information on the effect of hepatoprotectors on persistent infections in the human body, primarily herpesvirus, which can cause in some

Таблиця 3

Вплив препаратів урсодезоксихолевої кислоти на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (M ± m).

Table 3

Influence of ursodeoxycholic acid preparations on the dynamics of biochemical blood indices in the sufferers of the Chornobyl NPP accident with NASG (M ± m).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of									
	функціонального стану печінки functional state of the liver					ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				
	АлТ, Од/л ALT, Units/L	АсТ, Од/л AST, Units/L	білірубін загальний, мкмоль/л Bilirubin total, µmol/L	ЛФ, Од/л AP, Units/L	ГГТП, Од/л GGTP, Units/L	холестерин, ммоль/л cholesterol, mmol/L	бета-ЛП, ум. Од β-LP, Condit. units	ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	білкового обміну protein metabolism
До лікування / before the treatment	46.7 ± 7.2	39.6 ± 8.7	13.4 ± 2.6	211.8 ± 21.3	387 ± 80.1	5.4 ± 0.5	57.9 ± 7.1	2.2 ± 0.4	5.9 ± 0.6	77.1 ± 1.4
Після лікування / aAfter the treatment	37.5 ± 12.9	37 ± 3.3	20.3 ± 7.2	82.5 ± 65.6	26 ± 0.1*	5.0 ± 0.6	48.3 ± 11.3	1.9 ± 0.1	5.9 ± 0.9	83.6 ± 0
Примітки. Див. табл. 1; * – p < 0,001 в порівнянні з показником до лікування. Notes. See Table 1; * – p < 0,001 compared with the rate before treatment.										

Таблиця 4

Вплив препаратів амінокислот на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (M ± m).

Table 4

Influence of amino acid preparations on the dynamics of biochemical blood indices in the sufferers of the Chornobyl NPP accident with NASG (M ± m).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of									
	функціонального стану печінки functional state of the liver					ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				
	АлТ, Од/л ALT, Units/L	АсТ, Од/л AST, Units/L	білірубін загальний, мкмоль/л Bilirubin total, µmol/L	ЛФ, Од/л AP, Units/L	ГГТП, Од/л GGTP, Units/L	холестерин, ммоль/л cholesterol, mmol/L	бета-ЛП, ум. Од β-LP, Condit. units	ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	білкового обміну protein metabolism
До лікування / before the treatment	62 ± 30.7	42.3 ± 13.9	20.2 ± 2.6	187.7 ± 13.9	25 ± 0.1	5.3 ± 0.3	48.3 ± 4.2	1.6 ± 0.6	5.8 ± 0.7	80.8 ± 2.4
Після лікування / aAfter the treatment	36 ± 22	31.5 ± 2.5	10.2 ± 0.8**	24 ± 10.1**	31 ± 0.1	5.3 ± 0.1	39 ± 0.1*	1.1 ± 0.5	5.1 ± 0.3	71.3 ± 0.1
Примітки. Див. табл.1; * - p < 0.05 і ** - p < 0.001 в порівнянні з показником до лікування. Notes. See Table 1; * - p <0.05 and ** - p <0.001 compared with the rate before treatment.										

Таблиця 5

Вплив препаратів α-ліпоєвої кислоти на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (M ± m).

Table 5

Influence of α-lipoic acid preparations on the dynamics of biochemical blood indices in the sufferers of the Chornobyl accident with NASH (M ± m).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of									
	функціонального стану печінки functional state of the liver					ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				
	АлТ, Од/л ALT, Units/L	АсТ, Од/л AST, Units/L	білірубін загальний, мкмоль/л Bilirubin total, µmol/L	ЛФ, Од/л AP, Units/L	ГГТП, Од/л GGTP, Units/L	холестерин, ммоль/л cholesterol, mmol/L	бета-ЛП, ум. Од β-LP, Condit. units	ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	білкового обміну protein metabolism
До лікування / before the treatment	47.2 ± 7.6	36.3 ± 5.4	16.8 ± 2.3	175 ± 19.9	276.7 ± 127.1	5.3 ± 0.4	48.3 ± 5.2	1.5 ± 0.2	7.0 ± 0.8	78.5 ± 2.9
Після лікування / aAfter the treatment	46.2 ± 7.3	33.1 ± 4.9	13.3 ± 0.8	175.3 ± 28.2	186 ± 151	5.6 ± 0.4	48 ± 2.9	2.7 ± 0.8	5.6 ± 0.2	76.7 ± 2.2
Примітки. Див. табл.1. Notes. See Table 1.										

пальний процес в печінці самостійно або внаслідок запуску факторів, що продукуються у вогнищі хронічної інфекції [14]. Були досліджені зміни рівнів антитіл до персистуючих інфекцій при використанні різних груп гепатопротекторів (табл. 6).

Таблиця 6
Рівні антитіл до персистуючих інфекцій у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ при лікуванні різними групами гепатопротекторів (М ± m).

Table 6
Levels of antibodies to persistent infections in people affected by the Chernobyl accident with NASH when treated with various groups of hepatoprotectors (M ± m).

Показники, ум.од. (референтні значення) Indicators, conditional units (reference value)		Гепатопротектор / Hepatoprotector				
		розторопша Holy thistle	ЕФЛ EPL	УДХК UDCA	α-ЛК α-LA	АК AA
Anti-HSV Ig G (0.1–1.5)	до лікування / before treatment	10.2 ± 1.2	5.9 ± 0.7	4.97 ± 0.9	5.9 ± 1.2	5.5 ± 1.9
	після лікування / after treatment	9.6 ± 1.4	6.3 ± 0.4	12.4 ± 0.6**	6.5 ± 1.8	3.5 ± 0.1
Anti-CMV IgG (0.1–1.5)	до лікування / before treatment	7.3 ± 0.3	2.4 ± 1.04	4.7 ± 1.2	6.2 ± 1.4	4.6 ± 0.9
	після лікування / after treatment	5.4 ± 2.2	5.1 ± 1.2	6.2 ± 4.4	7.5 ± 1.1	3.9 ± 0.1
Anti-EBV VCA IgG (0.1–0.9)	до лікування / before treatment	3.9 ± 0.15	8.2 ± 1.0	4.9 ± 1.2	5.8 ± 0.98	6.0 ± 0.5
	після лікування / after treatment	3.7 ± 0.4	8.7 ± 1.2	10.6 ± 0.3**	2.9 ± 1.8	3.0 ± 0.2**
Anti-EBV EBNA IgG (0.1–0.9)	до лікування / before treatment	4.8 ± 1.1	7.4 ± 1.4	4.5 ± 0.93	4.8 ± 1.04	7.1 ± 1.5
	після лікування / after treatment	5.1 ± 0.2	9.2 ± 1.3	12.2 ± 1.1**	4.9 ± 2.6	2.3 ± 0.1**
Anti-Toxoplasma IgG (0–15)	до лікування / before treatment	54.3 ± 12.4	42.6 ± 17.4	29.9 ± 21.5	50 ± 12.3	42.3 ± 19.9
	після лікування / after treatment	40.8 ± 30.3	45.2 ± 10.1	30.9 ± 28.8	31 ± 17.6	55.8 ± 10.1

Примітки. * - p < 0,05 в порівнянні з показником до лікування; ** - p < 0,001 в порівнянні з показником до лікування; Anti-HSV Ig G - антитіла до вірусів герпесу 1/2 типів; Anti-CMV IgG - антитіла до цитомегаловірусу; Anti-EBV VCA IgG - антитіла до корового антигену вірусу Епштейна-Барр; Anti-EBV EBNA IgG - антитіла до ядерного антигену вірусу Епштейна-Барр; Anti-Toxoplasma IgG - антитіла до токсоплазми.
Notes. p < 0,05 compared with the rate before treatment; ** - p < 0.001 compared with the rate before treatment; Anti-HSV Ig G - antibodies to herpes simplex virus type 1/2; Anti-CMV IgG - antibodies to cytomegalovirus; Anti-EBV VCA IgG - antibodies to core antigen of Epstein-Barr virus; Anti-EBV EBNA IgG - antibodies to nuclear antigen of Epstein-Barr virus; Anti-Toxoplasma IgG - antibodies to Toxoplasma gondii.

Як видно з таблиці 6, всі показники кількості антитіл до персистуючих інфекцій були підвищеними до лікування і жоден з показників не знизився до референтних значень в ході лікування гепатопротекторами. При застосуванні АК-препаратів було виявлено достовірне зменшення (p < 0,001) титрів антитіл до вірусу Епштейна-Барр, як корових, anti-EBVCA IgG, так і ядерних, anti-EBNA IgG. Застосування УДХК призвело до достовірного збільшення (p < 0,001) після курсу лікування титрів антитіл до герпесвірусної інфекції та корових і ядерних антитіл до вірусу Епштейна-Барр. Застосування інших груп гепатопротекторів не впливало на стан антиінфекційного імунітету. При оцінці наявності/відсутності антитіл до цих інфекцій за шкалою негативно/позитивно, виявилось, що при лікуванні гепатопротекторами кількість пацієнтів з негативним результатом (відсутністю антитіл) дещо збільшилась, а відсоток виявлення антитіл до герпесвірусної інфекції та токсоплазм знизився (рис. 1).

cases an inflammatory process in the liver itself or as a result of the triggering of factors produced in the focus of a chronic infection [14]. Changes in the levels of antibodies to persistent infections were investigated using different groups of hepatoprotectors (Table 6).

As shown in Table 6, all indicators of the amount of antibodies to persistent infections were elevated prior to treatment, and none of the indices decreased to reference values during treatment with hepatoprotectors. When AA drugs were used, a significant decrease (p < 0.001) of antibody titers to Epstein-Barr virus infection (both core, anti-EB VCA IgG and nuclear, anti- EBNA IgG) were detected. The use of UDCA resulted in a significant increase (p < 0.001) after the course of treatment of antibodies to herpes simplex virus infection, as well as anti-core and anti-nuclear antibodies to the Epstein-Barr virus. The use of other groups of hepatoprotectors did not affect the state of anti-infective immunity. When assessing the presence or absence of antibodies to these infections on a scale that is negative / positive, it turned out that the number of patients with negative result (absence of antibodies) increased somewhat with the hepatoprotectors, and the percentage of antibodies to herpesvirus infection and toxoplasma decreased (Figure 1).

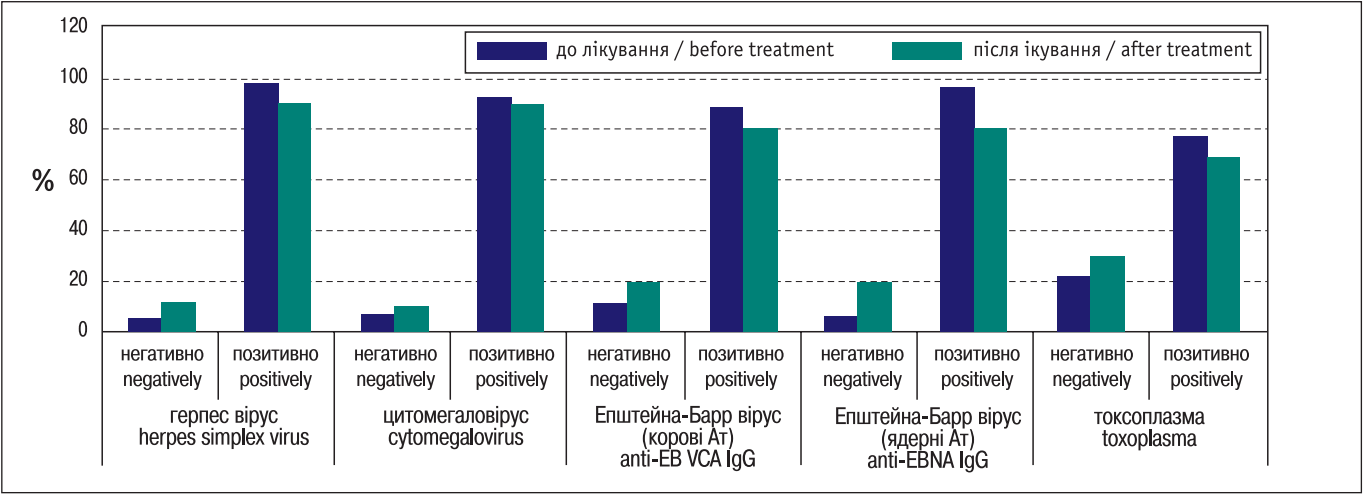


Рисунок 1. Виявлення наявності/відсутності антитіл до герпесвірусної інфекції і токсоплазми (%) у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ до та після лікування гепатопротекторами.

Figure 1. Detection of the presence / absence of antibodies to herpesvirus infection and toxoplasma (%) in the sufferers of the Chernobyl accident with NASH before and after treatment with hepatoprotectors.

Результати дослідження окисної модифікації білків (ОМБ), ПОЛ і антиоксидантної системи (АОС) у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ в результаті лікування гепатопротекторами представлені в табл. 7.

The parameters of oxidative modification of proteins (OMP), LPO and antioxidant system (AOS) in sufferers of the Chernobyl accident with NASH as a result of treatment with hepatoprotectors are presented in Table. 7.

Таблиця 7
Вплив різних груп гепатопротекторів на динаміку окисної модифікації білків, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (М ± m).

Table 7
Influence of various groups of hepatoprotectors on the dynamics of indicators of OMP, LPO and AOS in sufferers of the Chernobyl accident with NASH (M ± m).

Показники / indicators		Гепатопротектор / Hepatoprotector				
		розторопша Holy thistle	ЕФЛ EPL	УДХК UDCA	α-ЛК α-LA	АК AA
ТБК-АП, нмоль/мл TBA AP, nmol / ml	до лікування before treatment	6.8 ± 1.5	5.1 ± 0.3	5.9 ± 1.2	5.9 ± 0.9	5.4 ± 1.3
	після лікування after treatment	6 ± 2.5	5.3 ± 0.7	4.6 ± 0.6	4.5 ± 0.7	4.2 ± 0.1
ДНФГ 370, од.оп.г./мл DNPH 370 optical density units/ml	до лікування before treatment	3.8 ± 0.6	3.13 ± 3.4	3.5 ± 0.3	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.4
	після лікування after treatment	4.8 ± 0.1	3.1 ± 3.2	4.5 ± 0.2	2.9 ± 0.5	3.4 ± 0.1
ДНФГ 430, од.оп.г./мл DNPH 430 optical density units/ml	до лікування before treatment	3.0 ± 0.6	1.9 ± 0.5	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.3	2.0 ± 0.1
	після лікування after treatment	2.3 ± 0.2	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.1	1.8 ± 0.4	2.4 ± 0.1
Загальні SH-групи білків, мкмоль / л Total SH-groups of proteins mmol/L	до лікування, before treatment	565.6 ± 134.5	411.7 ± 31.7	564.7 ± 49.7	504.7 ± 97.6	443.7 ± 95.3
	після лікування after treatment	603.4 ± 64.5	412.5 ± 32.5	612.2 ± 43.3	550.3 ± 74	479.5 ± 10.1
Глутатіон, ммоль / мл Glutathione, mmol/ml	до лікування, before treatment	745.8 ± 144.6	859.4 ± 110.6	721.5 ± 140.3	1039.6 ± 118.8	975 ± 225
	після лікування after treatment	600 ± 75	845.8 ± 114.6	662.5 ± 61.6	852.1 ± 100.3	681.5 ± 100.1
Церулоплазмін, мг / л Ceruloplasmin, mg/L	до лікування, before treatment	360.3 ± 78.99	350.0 ± 30.1	326.3 ± 12.9	304.1 ± 40.6	267.3 ± 2.2
	після лікування after treatment	251.4 ± 57.3	340.2 ± 20.8	339.9 ± 50.6	369.4 ± 40.1	328 ± 10.1
Супероксиддисмутаза, од. / мг Hb Superoxide dismutase, units/mg Hb	до лікування, before treatment	3.27 ± 0.72	3.95 ± 0.5	5.4 ± 1.3	4.3 ± 0.7	3.4 ± 0.8
	після лікування after treatment	6.82 ± 2.5	5.5 ± 1.5	4.7 ± 0.8	4.9 ± 0.5	5.6 ± 0.1
Каталаза, мкмоль / хв · мг Hb Catalase, μmol/min · mg Hb	до лікування, before treatment	1321.3 ± 228.4	2047 ± 134	1661.4 ± 193.4	2009.3 ± 189.7	1732.5 ± 211.5
	після лікування after treatment	1683 ± 347	1685 ± 121	1701 ± 429.6	2081.7 ± 244.4	2224 ± 100.5
Фактор АОС, ум. од. Factor AOC conditioned units.	до лікування, before treatment	637 ± 135.9	1586 ± 148.3	1787.6 ± 520.1	1722.1 ± 464.9	1108 ± 151
	після лікування after treatment	666.3 ± 70.5	1691 ± 150.3	1811.2 ± 555.9	2308.8 ± 533.2	2975 ± 100.3

Примітки. ТБК-АП – продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою; ДНФГ370 – 2,4-динітрофенілгідрозони нейтрального характеру; ДНФГ430 – 2,4-динітрофенілгідрозони основного характеру.
Notes. TBA-AP – products that react with thiobarbituric acid; DNPH370 – 2.4 dinitrophenylhydrazones neutral; DNPH430 – 2.4 dinitrophenylhydrazones basic.

Рівень ПОЛ (за оцінкою вмісту активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) знижувався з високих показників до нормальних значень при використанні УДХК, α -ЛК та АК-препаратів. Застосування препаратів розторопші і ЕФЛ не впливало на ліпопероксидацію.

Концентрація продуктів ОМБ (динітрофенілгідрозонів (ДНФГ)) знаходилася в межах референтних значень до лікування. Після курсу лікування препаратами розторопші та УДХК підвищились вище норми показники ДНФГ нейтрального характеру (ДНФГ 370 нм), інші групи гепатопротекторів не вплинули на стан ОМБ.

Показники АОС (супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмін та глутатіон) не мали відхилень від нормальних значень до курсу лікування. При використанні препаратів розторопші знизився нижче норми рівень глутатіону відновленого, але дещо підвищились рівні супероксиддисмутази та каталази. Застосування ЕФЛ і УДХК не вплинуло на стан АОС. Лікування препаратами α -ЛК і АК підвищило рівні церулоплазміну, АК також сприяли підвищенню вище верхньої межі норми рівня каталази. Підвищені показники рівня сульфгидрильних груп (SH-груп) були визначені до лікування тільки в групах пацієнтів, яким для терапії використовували препарати розторопші, УДХК. Після лікування в цих групах рівні загальних SH-груп білків ще більше зросли. При лікуванні α -ЛК нормальний до терапії рівень SH-груп збільшився і став вище референтних значень. Лікування препаратами ЕФЛ і АК ніяк не вплинуло на рівні загальних SH-груп білків.

Фактор АОС від самого початку був низьким у групах, де застосовували для терапії НАЖХП препарати розторопші і АК, у всіх інших групах на початку лікування цей показник був у нормі. Препарати розторопші не змінили показник фактору АОС на відміну від АК-препаратів, при використанні яких цей показник прийшов до норми.

Був оцінений в цілому у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАЖХП відсоток осіб з підвищенням показників ПОЛ і зниженням АОС до та після лікування гепатопротекторами (рис. 2).

Незважаючи на те, що гепатопротекторна терапія не передбачає суттєвого прямого впливу на процеси ліпопероксидації і стан АОС, в результаті лікування значно покращився стан антиоксидантного захисту ($p < 0,05$) та знизилася процес ПОЛ.

The level of LPO (based on the assessment of the content of active products reacted with thiobarbituric acid (TBC-AP) decreased from high values to normal values when using UDCA, α -LA and AK drugs, and the use of thistle and EFL drugs did not affect lipoperoxidation.

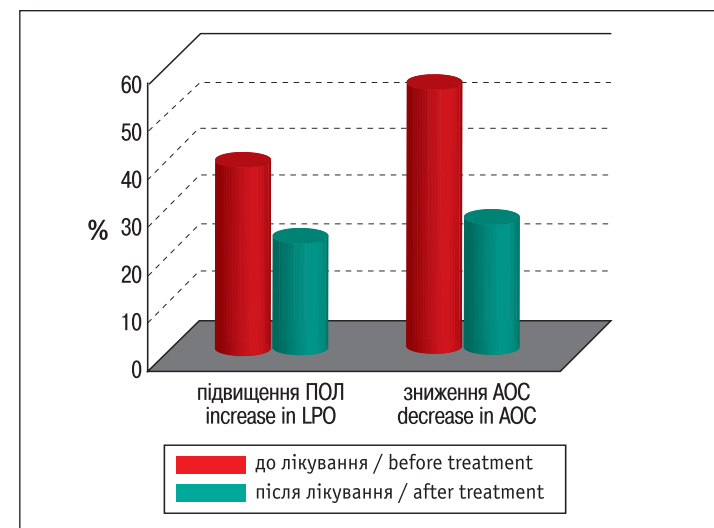
The products of OMP dinitrophenylhydrazones (DNPH) were within the reference values before treatment. After treatment with holy thistle and UDCA, DNPH neutrophilic parameters (DNFH 370 nm) increased higher than normal, other groups of hepatoprotectors did not affect the state of OMP.

Indicators of AOS (superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin and glutathione) did not deviate from normal values before the course of treatment. With the use of holy thistle preparations, the level of glutathione decreased, but the levels of superoxide dismutase and catalase increased slightly. The use of EPL and UDCA did not affect the state of AOS. Treatment with α -LA and AA drugs increased the levels of ceruloplasmin, AA also contributed to an increase of catalase level above the upper limit of the norm. Elevated figures of sulfhydryl groups (SH-groups) were determined before treatment only in groups that used holy thistle preparations and UDCA for therapy. After treatment in these groups, the levels of total SH-groups of proteins have increased even more. In the treatment of α -LA, the normal level of SH-groups in therapy increased and became higher than the reference values. Treatment with preparations of EPL and AA did not affect the levels of common SH-groups of proteins.

The AOS factor was initially low in the groups where holy thistle and AA preparations were used for the treatment of NASH, in all other groups this parameter was normal at the beginning of treatment. The holy thistle drugs did not change the AOS factor, in contrast to when using AA-drugs this indicator came back to normal.

The percentage of people with increase in LPO and decrease in AOS before and after treatment with hepatoprotectors was assessed in general for those affected by the Chernobyl accident with NASH (Figure 2).

Despite hepatoprotective therapy does not provide for a significant direct effect on lipid peroxidation processes and AOS status, as a result of treatment, the state of antioxidant protection significantly improved. ($p < 0.05$) and the processes of LPO decreased.



ВИСНОВКИ

1. Серед досліджених гепатопротекторів для лікування хворих з НАЖХП найбільш ефективними виявилися препарати на основі АК, які сприяли нормалізації функціонального стану печінки, жирового та вуглеводного обміну, а також зумовлювали зниження процесів ліпопероксидації та покращення стану АОС.
2. Препарати ЕФЛ та розторопші на фоні покращення функціонального стану печінки, посилювали холестатичний синдром.
3. Препарати α -ЛК не впливали на цитолітичний синдром, синдром холестази, навіть дещо збільшували зміни показників жирового обміну, але значно покращували вуглеводний обмін, що свідчить про доцільність використання їх для лікування хворих з НАЖХП на тлі ЦД 2 типу.
4. При виборі препаратів для лікування НАЖХП необхідно враховувати їх вплив на порушення жирового та вуглеводного обміну, стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, активність персистуючої герпесвірусної інфекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Поровский Я. В., Жаворонко Т. В., Рязанцева Н. В., Тетенов Ф. Ф. Особенности окислительных процессов и состояние микроциркуляторного русла у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения. Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 1. С. 59-65.
2. Саркісова Е. О., Гасанова О. В., Незговорова Г. А. Оцінка частоти розвитку патології серцево-судинної системи при неалкогольній жировій хворобі печінки у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. В кн.: Національний конгрес "Людина та ліки - Україна": тези (м. Київ, 1-3 квітня 2014 р.). Київ, 2014. С. 49-50.
3. Саркісова Е. О., Гасанова О. В. Патологія системи травлення. В кн.: Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь України. Глава 4.5. Київ, 2016. С. 130-134.

Рисунок 2. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи до та після лікування гепатопротекторами у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАЖХП.

* – $p < 0,05$ в порівнянні зі станом до лікування.

Figure 2. The state of the prooxidant-antioxidant system before and after treatment with hepatoprotectors in the sufferers of the Chernobyl disaster with NASH.

* – $p < 0.05$ as compared to before treatment.

CONCLUSIONS

1. Among the hepatoprotectors studied for the treatment of patients with NAFLD, the most effective were AA-based drugs that contributed to the normalization of the functional state of the liver, fat and carbohydrate metabolism, and also led to a decrease in lipid peroxidation and improvement of AOS state.
2. Preparations of EPL and holy thistle against the background of improvement of the functional state of the liver, intensified the cholestatic syndrome.
3. α -LA preparations did not affect cytolytic syndrome, choletase syndrome, even slightly increased changes in fat metabolism, but significantly improved carbohydrate metabolism, which indicates the advisability of using for treatment of patients with NASH against the background of type 2 diabetes.
4. When choosing drugs for the treatment of NAFLD it is necessary to take into account their effect on the violation of fat and carbohydrate metabolism, the state of prooxidant-antioxidant balance, the activity of persistent herpesvirus infection.

REFERENCES

1. Porovsky YaB, Zhavoronok TV, Riazantseva NV, Tetenev FF. [Features of oxidative processes and the state of the microcirculatory bed in individuals exposed to low doses of ionizing radiation]. Bulletin of Siberian Medicine. 2012;(1):59-65. Russian.
2. Sarkisova EO, Gasanova OV, Nezhovorova GA. [Evaluation of the frequency of cardiovascular pathology in non-alcoholic fatty liver disease in the victims of the Chernobyl accident]. In: Man and Medicine - Ukraine. National Congress: abstracts of reports; 2014 Apr 1-3; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2014. p. 49-50. Ukrainian.
3. Sarkisova EO, Gasanova OV. Pathology of the digestive system. In: Thirty years of Chernobyl catastrophe: radiological and health

4. Корой П. В., Сляднев С. А., Ягода А. В. Перспективы лечения неалкогольной жировой болезни печени. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. № 3. С. 312-319.
5. Казюлин А. Н., Бабина С. М. Использование препаратов, произведенных по новым технологиям, в лечении неалкогольного стеатогепатита. Фарматека. 2014. № 14. С. 47-52.
6. Latea L., Negrea S., Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. Australas. Med. J. 2013. Vol. 6, no. 6. P. 325-330.
7. Зиновьева Е. Н., Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 1-6.
8. Rosso N., Chavez-Tapia N. C., Tiribelli C., Bellentani S. Translational approaches: From fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, no. 27. P. 9038-9049. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112858>.
9. Вялов С. С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов. Российский медицинский журнал. 2013. № 31. С. 16-21.
10. Крамарев С. А. Современные гепатопротекторы в гепатологии. Диетический лікар. 2011. № 1. С. 5-9.
11. Журавльова Л. В., Кривоносова О. М. Порівняльна характеристика гепатопротекторних засобів: ключ до раціонального застосування. Сучасна гастроентерологія. 2013. № 4 (72). С. 35-41.
12. Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. М. : 4TE Арт, 2011. 28 с.
13. Conde-Glez C., Lazcano-Ponce E., Rojas R. et al. Seroprevalences of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico. Vaccine. 2013. Vol. 31, no 44. P. 5067-5074.
14. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. J. Oral. Microbiol. 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809354>.

- effects: National Report of Ukraine. Chapter 4.5. - Kyiv; 2016. p. 128-31.
4. Koroi PV, Sliadnev SA, Yagoda AV. [Perspectives for treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Medical News of the North Caucasus. 2015;(3):312-9. Russian.
5. Kaziulin AN, Babina SM. [Use of drugs produced by new technologies in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis]. Farmateca. 2014;(14):47-52. Russian.
6. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. Australas Med J. 2013;6(6):325-30.
7. Zinovieva EN, Mehtiev SN, Mekhtieva OA Modern aspects of pathogenetic treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Effective pharmacotherapy. Gastroenterology. 2012;(4):1-6. Russian.
8. Rosso N, Chavez-Tapia NC, Tiribelli C, Bellentani S. Translational approaches: From fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. World J. Gastroenterol. 2014;20(27):9038-49. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112858>.
9. Vialov SS. [Vyalov SS Liver involvement and concomitant pathology: a rational combination of hepatoprotectors]. Russian Medical Journal. 2013;(31):16-21. Russian.
10. Kramarev SA. [Modern hepatoprotectors in hepatology]. Dytiachyi likar. 2011;(1):5-9. Russian.
11. Zhuravliova LV, Kryvonosova OM. [Comparative characteristics of hepatoprotective agents: the key to rational use]. Suchasna gastroenterolohiia. 2013;(4):35-41. Ukrainian.
12. Morozov SV, Kucheriaviy YuA. [Hepatoprotectors in clinical practice: rational aspects of use: manual for physicians]. Moscow: 4TE Art; 2011. 28 p. Russian.
13. Conde-Glez C, Lazcano-Ponce E, Rojas R, DeAntonio R, Romano-Mazzotti L, Cervantes Y, Ortega-Barria E. Seroprevalences of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico. Vaccine. 2013;31(44):5067-74.
14. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. J Oral Microbiol. 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809354>.

Стаття надійшла до редакції 04.04.2017

Received: 04.04.2017

УДК: 616.34-053.2:616.126-008:614.876

Н. С. Домбровська✉, О.Я. Плєскач

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

РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО АДІПОНЕКТИНУ В КРОВІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС ЙОДНОГО ПЕРІОДУ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та результати досліджень)

Мета: визначення рівня загального адипонектину в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС йодного періоду, які були опромінені в молодому віці та хворіють на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 111 УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, опромінених у молодому віці (18–35 років), які були розподілені на дві групи: I група (основна) – 66 осіб з ЦД 2 типу; II група (порівняння) – 45 осіб за наявності незміненого глікозотолерантного тесту. Дози загального опромінення коливалися в діапазоні 10,0–860,0 мЗв. III група (нозологічного контролю) – 20 осіб, які страждають на ЦД 2 типу, але не зазнали дії іонізуючого випромінювання (ІВ); IV група – практично здорові. Групи спостереження були репрезентативними за віком. Визначалися антропометричні показники і показники глікемічного контролю. Розраховували індекс гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Рівень загального адипонектину визначали імуноферментним методом. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою програмного забезпечення Microsoft® Excel 2002.

Результати та висновки. Концентрація загального адипонектину в сироватці крові в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, з нормальною, надлишковою масою тіла і різними ступенями ожиріння була статистично значуще нижчою, порівняно з практично здоровими та УЛНА з нормальним глікемічним контролем. Виявлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем загального адипонектину і ступенем ожиріння в УЛНА, які хворіють на ЦД 2 типу ($t = -0,367$, $p < 0,05$). Зі збільшенням тривалості захворювання відбувається зниження концентрації загального адипонектину в сироватці крові в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу та в групі нозологічного контролю. Найбільш сприятливий тип глікемічного профілю мали пацієнти основної групи з вищими рівнями загального адипонектину в сироватці та найнижчим індексом маси тіла (до 25 кг/м²). Збільшення індексу маси тіла супроводжувалося несприятливим поєднанням патологічних змін глікемічного метаболізму (збільшення концентрації глюкози, ІРІ, Hb_{A1c}), інсулінорезистентності (достовірне збільшення НОМА) на тлі зменшення концентрації загального адипонектину. Проведений аналіз показав відсутність достовірних відмінностей рівня адипонектину в дозових підгрупах. В той же час достовірні відмінності між основною групою і групою порівняння встановлені в 2–5-й дозових підгрупах, що обумовлено різною кількістю осіб з метаболічним синдромом (ожирінням) в групах.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, загальний адипонектин, ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 353–371.

✉ Домбровська Наталія Сергіївна, e-mail: n.s.dombrovskaya@gmail.com

N. S. Dombrowska✉, O.Ya. Pleskach

*State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine***Serum content of total adiponectin in the ChNPP accident clean-up workers of the «iodine period» suffering from type 2 diabetes mellitus (literature review and research data)****Objective:** assay of the total adiponectin level in the ChNPP accident clean-up workers (ACUW) of the «iodine period» exposed to ionizing radiation in a young age and suffering now from type 2 diabetes mellitus**Materials and methods.** The Chernobyl Nuclear Power Plant accident clean-up workers (ACUW) of the iodine period (n=111) exposed to ionizing radiation at a young age (18–35 years) were examined in two groups: Group I (main study group, n=66) of persons with type 2 diabetes mellitus (DM) and Group II (comparison group, n=45) of persons with normal glucose challenge test results. Total radiation doses varied in the range of 10.0–860.0 mSv. Group III (nosological control group, n=20) included persons suffering type 2 DM but not exposed to ionizing radiation (IR) and Group IV were apparently healthy. All study groups were representative by the age. Anthropometric data and parameters of glycemic control were assayed. Index of the homeostatic model for assessing insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Level of total adiponectin was assayed by the immune enzyme method. Statistical processing of the data was carried out using Microsoft® Excel 2002 software.**Results and conclusions.** Serum concentration of total adiponectin in the Chornobyl NPP ACUW of the iodine period and suffering type 2 DM despite having normal body weight or overweight or any degree of obesity was significantly lower compared to apparently healthy persons ACUW with and normal glycemic control. Moderate negative correlation was found between the level of total adiponectin and degree of obesity in the ACUW suffering type 2 DM ($t = -0.367$, $p < 0.05$). With an increase in the duration of the disease there was a decrease in serum concentration of total adiponectin in the Chornobyl NPP ACUW of iodine period suffering type 2 DM and in the group of nosological control. The most favorable type of glycemic profile was peculiar for patients in the main group with higher levels of total serum adiponectin and the lowest body mass index (up to 25 kg/m²). An increase in the body mass index was accompanied by an adverse combination of abnormalities in glycemic metabolism (increased glucose concentration, IRI, and HbA_{1c}), insulin resistance (a significant increase in HOMA) against the background of a decrease in concentration of total adiponectin. No significant differences were found in adiponectin levels in dose subgroups. At the same time, the reliable differences between the main group and comparison group were found in the 2–5th dose subgroups, which are due to differences in numbers of people with metabolic syndrome (obesity) in the groups.
Key words: diabetes mellitus type 2, general adiponectin, ChNPP.*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:353–371.*

Поширеність цукрового діабету (ЦД) в світі постійно зростає і на сьогодні говорять про пандемію ЦД 2 типу: на 01.01.2015 р. в світі на нього страждають 415 млн осіб [1]. Висока частота ЦД 2 типу відмічається і в Україні [2]. Згідно з офіційними статистичними даними, в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС у післяаварійні роки захворюваність на ЦД 2 типу коливалась у межах 24,6–33,5 на 10 000 населення та істотно переважала цей показник у осіб, непричетних до участі в ліквідації наслідків аварії [3]. Результати проведеного ретроспективного дослідження 10 033 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, за даними клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН Ук-

Prevalence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing worldwide and today this refers to a pandemic of type 2 diabetes, namely on January 1, 2015, there were 415 million patients worldwide [1]. High incidence of type 2 diabetes is also observed in Ukraine [2]. According to official statistics in the Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) accident survivors the incidence of type 2 DM in the post-accident period ranged from 24.6 to 33.5 per 10,000 population, and significantly exceeded this value among people not involved in the clean-up workers of an accident [3]. According to the data of the Clinical and epidemiological register (KER) of the National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

раїни» (ННЦРМ), свідчать про високу частоту ЦД серед УЛНА [3]. Через 25 років після аварії його частота дорівнювала 14,2 %, що в 2,5 раза більше, ніж серед евакуйованих і жителів радіоактивно забруднених територій. Ретроспективний аналіз даних клініко-епідеміологічного реєстру в динаміці 1992–2015 рр. показав висоту частоту нетиреоїдної незлоякісної ендокринної патології в УЛНА йодного періоду, що були опромінені в молодому віці. Частота ЦД в них у 2014–2015 рр. досягла 16,05 %, що майже в 4 рази перевищувало цей показник у 1992–1993 рр. (4,82 %). На етапах спостереження мали місце деякі коливання цього показника, проте вони суттєво перевищували загальнодержавний рівень [4].

Сполучення ЦД 2 типу з інсулінорезистентністю (ІР) є причиною виникнення і швидкого прогресування у пацієнтів серцево-судинних захворювань (атеросклерозу, гіпертонічної хвороби) та цілої низки інших захворювань [5].

Останні десятиріччя привели до еволюції поглядів на роль жирової тканини в регуляції енергетичного метаболізму людини. Сьогодні відомо, що жирова тканина – це активний ендокринний і паракринний орган з різними функціями. Доведена не тільки проліферація і гіпертрофія адипоцитів, але й розвиток низькоградієнтного запалення. Низькоградієнтне запалення – це системне неспецифічне хронічне запалення, яке не супроводжується інфільтрацією антиген-залежними імунними клітинами «запалених» тканин або органів. Запалення жирової тканини сприяє розвитку ІР, метаболічного синдрому (МС) і в подальшому – ЦД 2 типу. Все це відбувається в «metabolic tissues» та визначається терміном «metaflammation» [5–8].

Жирова тканина синтезує регуляторні протеїни, які отримали назву «адіпокіни» («адіпоцитокіни»), що відіграють суттєву роль в хронічному системному низькоградієнтному запаленні. До його маркерів відносяться прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-6); адіпоцитокіни (лептин, вісфатин, хемерин); хемокіни; гострофазні протеїни (С-реактивний протеїн, фібриноген). Все це обумовлює патологічний процес з наступним впливом його на сигнальні шляхи, залучені до патогенезу ЦД 2 типу. Збільшення кількості прозапальних цитокінів обумовлює послаблення інсулінових сигналів з наступним апоптозом і деструкцією β -клітин. В той же час в організмі існують механізми протидіабетичного захисту, що включають збільшення кількості субпопуляцій протизапальних макрофагів (M2), збільшення продукції антидіабетичних і регуляторних протизапальних ци-

(NRCRM) indicate a high incidence of DM among the ACUW [3]. 25 years after the accident, its frequency was 14.2%, which is 2.5 times more than among evacuees and inhabitants of radioactively contaminated territories. Retrospective review of the data of the Clinical and epidemiological registry within 1992–2015 showed the high incidence of non-thyroid non-malignant endocrine disease in the ACUW of the iodine period exposed to ionizing radiation at a young age. Incidence of DM in them in 2014–2015 reached 16.05%, which is almost 4 times higher than in 1992–1993 (4.82%). Some fluctuations of this parameter occurred at the monitoring stages, but they significantly exceeded the national level [4].

Combination of type 2 DM with insulin resistance (IR) is the reason for the emergence and rapid progression of cardiovascular diseases (atherosclerosis, hypertension) and a range of other diseases [5].

Recent decades the evolution of views occurred on the role of adipose tissue in regulating of human energy metabolism. Today it is known that fatty tissue is an active endocrine and paracrine organ with various functions. Not only proliferation and hypertrophy of adipocytes are proven, but also the development of low-gradient inflammation. Low-gradient inflammation is a systemic nonspecific chronic inflammation that is not accompanied by infiltration by antigen-dependent immune cells of «inflamed» tissues or organs. Inflammation of adipose tissue contributes to development of the IR, metabolic syndrome (MS), and further to type 2 DM. All this occur in «metabolic tissues» and is defined by the term «metaflammation» [5–8].

The fatty tissue synthesizes regulatory proteins called «adipokine» («adipocytokines»), which play a significant role in chronic systemic low-gradient inflammation. Its markers include proinflammatory cytokines (FNP- α , IL-6), adipocytokines (leptin, visfatin, chemerin), chemokines, acute phase proteins (C-reactive protein, fibrinogen). All this causes the pathological process with subsequent impact on signaling pathways involved in pathogenesis of type 2 DM. Increase in amount of proinflammatory cytokines causes a decrease in insulin signals with subsequent apoptosis and β -cell destruction. At the same time there are mechanisms of antidiabetic protection, which include an increase in the number of sub-populations of anti-inflammatory macrophages (M2), increased production of antidiabetic and regulatory anti-inflammatory cytokines,

токинів (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 та ІЛ-1RA, адипонектину, оментину, а також блокторів рецепторів низки хемокинів, що запобігають розвитку і перебігу низькоградієнтного запалення [5β8].

Проте механізми формування ЦД 2 типу та його ускладнень залишаються вивченими недостатньо. В останні роки особливої уваги набуло вивчення ролі гормонів, що продукуються жировою тканиною. Істотна кількість досліджень механізмів формування ЦД 2 типу стосується ролі лептину, в тому числі і в УЛНА на ЧАЕС [9]. В той же час першим адипоцитокіном, що має протективну дію, є адипонектин, проте його значення у формуванні ЦД 2 типу в УЛНА на ЧАЕС не вивчалось.

Дослідження адипонектину розпочалися у 1990-х роках, коли він був ідентифікований чотирма незалежними групами, за допомогою різних експериментальних підходів, в мишей і людини [10].

Існують три ізоформи адипонектину: тример або мономерний (низькомолекулярний) адипонектин (LMW, low molecular weight); гексамер (MMW, medium molecular weight) і мультимерна ізоформа або високомолекулярний адипонектин (HMW, high molecular weight), причому 1 % від загального вмісту в плазмі складають фрагменти його протеолізу. Останніми роками підтверджена відсутність відмінностей в ефектах загального і високомолекулярного адипонектинів у пацієнтів з ЦД 2 типу [11].

На цей час проведено велику кількість досліджень адипонектину. Розшифрована величина його молекули (26кДа) та амінокислотний склад, встановлено що він експресується переважно в жировій тканині зрілими адипоцитами [6, 7]. Ген, продуктом якого є адипонектин, локалізований на хромосомі 3q27 в локусі, який геномні дослідження пов'язують з ризиком розвитку вісцерального ожиріння і метаболічного синдрому [12].

Плейотропні ефекти адипонектину (інсулін-сенсibiliзуючі, антиоксидантні, імунологічні, кардіопротективні, антиатерогенні, безпосередня участь у метаболізмі жирних кислот, глюкози і т. ін.) проявляються як у підтримці енергетичного гомеостазу, так і в пригніченні запальних та імунних реакцій організму, що відіграють важливе значення в патогенезі МС і в подальшому ЦД 2 типу, проте механізм його участі до кінця не з'ясовано [5–8, 13–16].

Гальмування апоптозу (кардіопротективний ефект адипонектину) реалізується різними внутрішньоклітинними механізмами: за рахунок підвищення активності АМПК, АКТ, церамідази і сфінгозину-1 (білок з антиапоптотичними властивостями), інгібу-

ючи ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 and ІЛ-1RA), адипонектин, оментин, а також блокторів рецепторів а number of chemokines that prevent development and progress of the low-gradient inflammation [5β8].

However, mechanisms of the type 2 DM and its complications onset remain studied insufficiently. Recent years a special attention has been paid to the role of hormones produced by adipose tissue. High enough number of investigations in the field of pathogenetic mechanisms of type 2 DM refers to the role of leptin, including that in the ChNPP ACUW [9]. Meanwhile, adiponectin is the first adipocytokine with a protective effect, but its role in pathogenesis of type 2 DM in the ChNPP ACUW has not been studied.

Studies on adiponectin had begun in the 1990s, when it was identified in mice and humans by the four independent groups of researchers, using various experimental approaches, [10].

There are three isoforms of adiponectin: trimer or monomeric (low molecular weight) adiponectin (LMW, low molecular weight); hexamer (MMW, medium molecular weight) and multimeric isoform or high molecular (i.e. macromolecular) adiponectin (HMW, high molecular weight), with 1% of the total plasma content being fragments of its proteolysis. In recent years, the absence of differences in the effects of general and high-molecular adiponectin in patients with type 2 DM has been confirmed [11].

To date, a large number of adiponectin studies have been conducted. Size of its molecule (26 kDa) and amino acid composition are identified, and it is established that it is expressed mainly in adipose tissue adipocytes [6, 7]. Gene of adiponectin is localized on chromosome 3q27 in the locus, which is according to the results of genomic studies is associated with the risk of developing visceral obesity and metabolic syndrome [12].

The pleiotropic effects of adiponectin (insulin sensitizing, antioxidative, immune, cardioprotective, antiatherogenic, direct involvement in metabolism of fatty acids, glucose, etc.) are manifested both in maintaining the energy homeostasis and in suppressing the inflammatory and immune responses of organism that play an important role in pathogenesis of MS and subsequent type 2 DM, but the mechanism of its involvement is not fully understood [5–8, 13–16].

Suppression of apoptosis (cardioprotective effect of adiponectin) is realized by various intracellular mechanisms: by increasing the activity of AMPK, АКТ, ceramidase and sphingosine-1 (protein with antiapoptotic properties), caspase-8 inhibitory

activity and direct effect on endothelial function and angiogenesis [5–8, 14–16].

Антиоксидантні і протизапальні захисні механізми адипонектину можуть реалізовуватися через підвищення активності ЦОГ 2, що призводить до збільшення синтезу простагландину E2, який володіє протизапальним ефектом. Адипонектин знижує концентрацію супероксиду в ендотелії та інгібує секрецію флавопротеїдів NADH-оксидази (gp91phox), що відповідають за його синтез, ефективно підвищує продукцію оксиду азоту (NO) в клітинах ендотелію за рахунок активації ендотеліальної NO-синтази. Все це призводить до зменшення оксидативного стресу та активності запальних процесів [16].

Імунологічні ефекти адипонектину обумовлені пригніченням синтезу прозапальних та активацією – протизапальних цитокінів. Глобулярний адипонектин пригнічує TLR4-стимульовану (Toll-like ресептор 4) активацію ядерного фактора NF-κB, що стимулює транскрипцію багатьох прозапальних генів, які кодують адипоцитокіни, цитокіни (ІЛ-6, TNF-α, ІЛ-8, ІЛ-1β) та хемокини (CCL2, CCL5, CCL11) [20]. Адипонектин стимулює синтез важливих протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 та ІЛ-1RA (антагоніст рецептора ІЛ-1) у моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах, а також пригнічує утворення інтерферону-γ (IFNγ) у ЛПС-стимульованих макрофагах [17].

В досліді *in vivo* показано, що адипонектин стимулює реваскуляризацію тканин у гризунів, що зазнали ішемії; *in vitro* показано, що адипонектин стимулює міграцію ендотеліоцитів і клітин-попередників та їх диференціацію в капілярноподібні структури [18], що вказує на роль адипонектину в процесах ангиогенезу.

Показано безпосередню участь адипонектину у метаболізмі жирних кислот. Експериментальні дані демонструють, що адипонектин підвищує експресію ліпопротеїн-ліпази і рецептора ліпопротеїнів дуже низької щільності в клітинах скелетних м'язів гризунів. Підвищення експресії ліпопротеїн-ліпази може бути опосередковане через активацію PPARγ і збільшення кількості FABP4, який бере участь як у внутрішньоклітинному транспорті жирних кислот, так і передачі сигналу від рецепторів PPARα [19].

Основні метаболічні ефекти адипонектину обумовлені активацією АМПК (АМФ-активована протеїнкіназа) та ядерних рецепторів PPAR. АМПК є сенсором енергетичного статусу клітини і відіграє ключову роль у забезпеченні системного енергетичного балансу за рахунок регулювання прийому їжі,

activity and direct effect on endothelial function and angiogenesis [5–8, 14–16].

Antioxidative and anti-inflammatory protective properties of adiponectin can be realized due to increased activity of COX 2 that leads to increase in synthesis of prostaglandin E2, which has an anti-inflammatory effect. Adiponectin reduces the concentration of superoxide in endothelium and inhibits secretion of the flavoprotein NADH oxidase (gp91phox) responsible for its synthesis, effectively enhances the production of nitric oxide (NO) in endothelium cells by activating the endothelial NO synthase. All this leads to a decrease in oxidative stress and activity of inflammation [16].

Immunological effects of adiponectin are due to inhibition of synthesis of proinflammatory cytokines and activation of anti-inflammatory ones. Globular adiponectin suppresses the TLR4-stimulated (Toll-like receptor 4) activation of the NF-κB nuclear factor, which stimulates the transcription of many proinflammatory genes encoding adipocytokines, cytokines (IL-6, TNF-α, IL-8, IL-1β), and chemokines (CCL2, CCL5, CCL11) [20]. Adiponectin stimulates the synthesis of important anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and IL-1RA (an IL-1 receptor antagonist) in monocytes, macrophages, dendritic cells, and inhibits the formation of interferon-γ (IFNγ) in LPS-stimulated macrophages [17].

In vivo studies the adiponectin has been shown to stimulate revascularization of tissues in the ischemic rodents. It has been shown *in vitro* that adiponectin stimulates migration of endothelial cells and precursor cells and their differentiation in the capillary-like structures [18], indicating the role of adiponectin in the processes of angiogenesis.

Direct involvement of adiponectin in metabolism of fatty acids is shown. Experimental data demonstrate that adiponectin enhances expression of lipoprotein lipase and a very low density lipoprotein receptor in rodent skeletal cells. Increased expression of lipoprotein lipase may be mediated through the activation of PPARγ and an increase in the amount of FABP4 involved both in the intracellular transport of fatty acids and signaling from the PPARα receptor [19].

Key metabolic effects of adiponectin are due to activation of AMPK (AMP-activated protein kinase) and nuclear PPAR receptors. AMPK is a sensor of the energy status of the cell and plays a key role in ensuring the system's energy balance by regulating food intake, body weight, glucose metabo-

маси тіла, метаболізму глюкози та ліпідів. Олігомерні форми адипонектину стимулюють фосфорилювання і активацію AMPK у печінці, тоді як глобулярний адипонектин проявляє даний ефект як у скелетних м'язах, так і в тканині печінки. Активація AMPK збільшує продукцію енергії (споживання глюкози і жирних кислот) та інгібує енерговитратні реакції (глюконеогенез і синтез жирних кислот) [20].

Адипонектин бере безпосередню участь в обміні глюкози і ліпідів, а саме: полегшує інсулін-стимульований транспорт глюкози (GLUT4-опосередкований) через активацію AKT2. Зниження рівня глюкози в крові також відбувається за рахунок активації AMPK та інгібування ацетил-КоА карбоксилази [6, 7, 20, 21]. Адипонектин може підвищувати чутливість до інсуліну опосередковано через зниження експресії TNF- α макрофагами і ендотелієм, оскільки відомо, що даний цитокін порушує проведення внутрішньоклітинного сигналу від інсулінового рецептора, сприяючи тим самим розвитку ІР. Таким чином, адипонектин збільшує споживання глюкози тканинами і розглядається як ендогенний інсуліносенситайзер [20, 21].

Численні клінічні дослідження демонструють, що зниження концентрації адипонектину в сироватці пов'язане з розвитком інсулінорезистентності та ЦД 2 типу і що існує зворотний зв'язок між низьким рівнем адипонектину та високим ризиком розвитку ІР та ЦД 2 типу [23–26].

Результати тривалих проспективних досліджень показали, що зниження рівня адипонектину відмічене ще на стадії розвитку метаболічного синдрому, основним компонентом якого є ожиріння [25, 26].

У мета-аналізі, що включав понад 14 тисяч пацієнтів з 13 проспективних досліджень, було показано, що підвищення рівня адипонектину асоційоване зі значимим зниженням ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у дорослих [23].

В той же час J. R. Singer зі співавт. виявили взаємозв'язок між підвищенням адипонектину і збільшенням загальної смертності у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [28].

Японськими дослідниками продемонстровано, що значення адипонектину в сироватці менше 4 нг/мл є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинної патології [29].

Гіпоадипонектиємія є фактором ризику розвитку есенціальної АГ, а ряд авторів демонструють негативний взаємозв'язок між рівнем адипонектину і показниками САТ і ДАТ у пацієнтів з есенціальною АГ [30].

lism and lipids. Oligomeric forms of adiponectin stimulate phosphorylation and activation of AMPK in the liver, whereas globular adiponectin exhibits this effect both in skeletal muscle and in the liver tissue. Activation of AMPK increases energy production (consumption of glucose and fatty acids) and inhibits energy-consuming reactions (gluconeogenesis and fatty acid synthesis) [20].

Adiponectin is directly involved in glucose and lipid metabolism, namely facilitates the insulin-stimulated glucose transport (GLUT4-mediated) by activating the AKT2. Lower blood glucose levels are also due to activation of AMPK and inhibition of acetyl-CoA carboxylase [6, 7, 20, 21]. Adiponectin may increase insulin sensitivity by indirect reducing of TNF- α expression by macrophages and endothelium, since it is known that this cytokine interferes with intracellular signaling from insulin receptor, thus contributing to the development of IR. Thus, adiponectin increases glucose consumption by tissues and is considered an endogenous insulin sensitiser [20, 21].

Numerous clinical studies have shown that serum adiponectin concentrations are associated with development of the insulin resistance and type 2 diabetes, and that there is a link between low levels of adiponectin and high risk of IR and type 2 DM [23–26].

Results of the long-term prospective studies have shown that reduction of adiponectin levels is noted at the stage of development of metabolic syndrome with obesity being the main component of which [25, 26].

In a meta-analysis involving more than 14,000 patients from 13 prospective studies it has been shown that adiponectin elevation is associated with significant reduction of the risk of developing type 2 DM in adults [23].

At the same time, J. R. Singer et al. found an association between the increased adiponectin level and an increase in the overall mortality in adult patients with type 2 DM [28].

Japanese researchers have shown that serum adiponectin content less than 4 ng/ml is an independent risk factor for cardiovascular disease [29].

Low serum content of adiponectin is a risk factor for the development of essential hypertension, and a number of authors demonstrate a negative relationship between the level of adiponectin and values of systolic and diastolic arterial blood pressure in patients with essential hypertension [30].

В популяційному дослідженні осіб похилого віку показано, що рівень адипонектину має зворотний зв'язок з ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [31]. В іншому дослідженні пацієнтів з болем у грудній клітці під час коронарної ангіографії, рівень адипонектину був оцінений як незалежний прогностичний фактор подальшого інфаркту міокарда та смертності [32].

Епідеміологічні дані показують, що адипонектин поліпшує холестериновий обмін, захищає від ураження коронарних артерій; він негативно корелює з рівнем ТГ, і позитивно – з ЛПВЩ як у загальній популяції, так і у хворих з ожирінням, що доводить роль даного адипокіну в порушеннях метаболізму ліпідів. У 10-річному популяційному когортному дослідженні показано, що високий рівень адипонектину у європейських чоловіків незалежно від інших факторів знижує ризик серцево-судинної смертності [33].

У проспективному дослідженні Pischon зі співавт. показано, що підвищення адипонектину на 20 % у здорових дорослих чоловіків пов'язане з дворазовим зниженням ризику розвитку інфаркту міокарда і семirazовим зменшенням ризику кальцифікації коронарних артерій [34].

Проте існують відомості, що високий рівень адипонектину не знижує ризик серцево-судинної смертності [35].

В останні роки з'явилися дані про несприятливу прогностичну значимість високого рівня адипонектину сироватки у підвищенні ризиків розвитку серцево-судинної патології. Так, у роботі Ghanbari зі співавт. (2013) на групі більше 1 000 дорослих без цукрового діабету 2 типу був виявлений кореляційний взаємозв'язок високого рівня адипонектину з розвитком хронічної серцевої недостатності [36].

Н. Теoh зі співавт. пояснюють парадоксальне збільшення адипонектину розвитком резистентності до даного адипокіну, проте точні механізми, що пояснюють підвищення серцево-судинних ризиків при збільшенні концентрації адипонектину сироватки дотепер не встановлені [37].

Знайдена кореляція між порушенням експресії гена рецептора адипонектину та ІР в осіб без діабету, котрі мають близьких родичів з цим захворюванням. Ці дані розкривають новий патофізіологічний аспект: при низькоградієнтному запаленні жирової тканини не тільки знижена секреція адипонектину, але й розвивається адипонектинорезистентність. Одночасна резистентність до адипонектину та інсуліну сприяє

In a population study among the elderly people it has been shown that the level of adiponectin has an inverse relationship with the risk of coronary heart disease (CHD) [31]. In another study in patients with chest pain during coronary angiography the adiponectin levels were assessed as an independent prognostic factor for subsequent myocardial infarction and mortality [32].

Epidemiological data show that adiponectin improves cholesterol metabolism, protects against coronary artery disease, its serum content negatively correlates with the level of TG and positively correlates with HDL cholesterol both in general population and patients with obesity, which proves the role of this adipokine in disorders of lipid metabolism. A 10-year population cohort study has shown that high levels of adiponectin in European men, regardless of other factors, reduce the risk of cardiovascular mortality [33].

In a prospective study by Pischon et al. it has been shown that the increase of adiponectin level by 20% in healthy adult adults is associated with a twice decreased risk of myocardial infarction and a sevenfold reduction in the risk of coronary artery calcification [34].

However, there is an evidence that a high level of adiponectin does not reduce the risk of cardiovascular mortality [35].

In recent years the evidence emerged of an adverse prognosis in case high serum adiponectin levels through the increasing risk of cardiovascular disease. So, in the work of Ghanbari et al. (2013) in a group of over 1,000 adults without type 2 DM a correlation between the high level of adiponectin and the development of chronic heart failure was detected [36].

H. Teoh et al. explain the paradoxical increase in adiponectin level by the development of resistance to this adipokin, but precise mechanisms that explain the increase in cardiovascular risk with increasing serum adiponectin concentrations have not been established [37].

A correlation was found between the adiponectin receptor gene expression and IR mutilation in non-diabetic individuals with close relatives having this disease. These data reveal a new pathological aspect, namely that a low-gradient inflammation of adipose tissue not only reduces the secretion of adiponectin, but also develops the adiponectin resistance. Simultaneous resistance to adiponectin and insulin promotes the progression

прогресуванню ЦД 2 і визначає складності лікування [38].

Незважаючи на суперечливі результати рандомізованих клінічних досліджень, визначення адипонектину розглядається як клінічно значимий біомаркер виникнення ІР та додатковий критерій щодо діагностики МС (зворотня кореляція між рівнем адипонектину і чутливістю тканин до інсуліну) [27, 39].

Наявність плеiotропних ефектів, а саме: здатність адипонектину збільшувати чутливість до інсуліну в поєднанні з його протизапальними і антиатерогенними, кардіопротективними властивостями зробили цей адипоцитокін перспективним терапевтичним інструментом на майбутнє, для потенційного застосування при станах, пов'язаних з гіпоадипонектиемією [40–42].

Відомо, що дієта відіграє важливу роль у розвитку ЦД. Дотепер було проведено декілька досліджень дієтичних предикторів концентрації адипонектину в крові. В рандомізованому дослідженні встановлено, що середземноморська дієта та оптимізована фізична активність, спрямовані на зниження маси тіла, значно зменшують ІМТ і одночасно збільшують концентрацію адипонектину [43]. Дієта, збагачена продуктами, які містять кон'юговану лінолеву кислоту збільшує концентрацію загального адипонектину в крові [44].

Проте існують відомості про відсутність змін концентрації адипонектину при застосуванні дієтичного харчування і оптимізації фізичної активності [45, 46].

Нині зі зміною концентрації адипонектину пов'язують широке коло фармпрепаратів і кількість досліджень невпинно зростає, проте результати носять суперечливий характер [47–51].

Кількість робіт, що характеризують рівень загального адипонектину в сироватці крові при впливі ІВ нечисленна і стосується експерименту та проведення радіотерапевтичних процедур з приводу лікування онкологічних захворювань (відомості про ІМТ і наявність ЦД 2 типу в роботах відсутні).

В експерименті при одноразовому опроміненні мишей в дозах 3 і 6 Гр встановлено, що рівень адипонектину не зазнавав суттєвих змін, тоді як рівень лептину істотно підвищувався [52].

При лікуванні лейкомії із застосуванням краніоцеребрального опромінення (18 осіб у віці 18,2 року) встановлено зниження рівня загального адипонектину і підвищення рівня лептину (з урахуванням коректування маси тіла), проте, на думку авторів, це обумовлене збільшенням жирової маси тіла (визна-

of type 2 DM and accounts the complexity of treatment [38].

Despite controversial results of randomized clinical trials the adiponectin is considered to be a clinically significant biomarker for the onset of IR and an additional criterion for MS diagnosing (a reverse correlation between the adiponectin and tissue susceptibility to insulin) [27, 39].

Presence of pleiotropic effects, namely the ability of adiponectin to increase insulin sensitivity in combination with its anti-inflammatory, anti-atherogenic, and cardioprotective properties makes this adipocytokine a promising therapeutic tool for the future, just for a potential use in conditions associated with hypoadiponectinemia [40–42].

It is known that a diet plays an important role in the development of DM. To date, several studies have been conducted on the dietary predictors of blood concentrations of adiponectin. It was found in a randomized study that the Mediterranean diet and optimized physical activity aimed at reducing of body weight significantly reduce the BMI and simultaneously increase the concentration of adiponectin [43]. A diet enriched with products containing conjugated linoleic acid increases the blood concentration of total adiponectin [44].

However, there is evidence concerning no change in concentration of adiponectin upon introduction of dietary nutrition and optimization of physical activity [45, 46].

Currently, a change in the concentration of adiponectin is associated with a wide range of pharmaceuticals and a number of studies is constantly rising, but the results are controversial [47–51].

Number of papers characterizing the level of total blood serum adiponectin under the influence of IR is low and concerns the experiments and conducting of radiotherapeutic procedures for cancer treatment (no data on BMI and presence of type 2 DM are provided in the works).

In an experiment with one-time irradiation of mice at doses of 3 and 6 Gy, it was found no significant changes of adiponectin level were found, while the level of leptin was significantly increased [52].

In the treatment of leukemia with the use of cranio-cerebral irradiation (18 people aged 18.2 years), a decrease in the level of general adiponectin and a rise in the level of leptin (taking into account the correction of body weight) was established, however, according to the authors, this was due to

чалася за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії) [53, 54].

Таким чином, дослідження рівня загального адипонектину в УЛНА на ЧАЕС, які хворіють на ЦД 2 типу є актуальною проблемою в зв'язку з наявністю в нього плеiotропних ефектів (інсулін-сенсibiliзуючих, антиоксидантних, імунологічних, кардіопротективних, антиатерогенних, безпосередньої участі у метаболізмі жирних кислот, глюкози і т. ін.), що відіграють важливе значення в патогенезі МС і тим самим можуть виступати перспективним терапевтичним інструментом.

МЕТА

Метою даного дослідження було визначення рівня загального адипонектину в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які були опромінені в молодому віці та хворіють на ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 111 УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які були опромінені у молодому віці (18–35 років) в діапазоні доз зовнішнього опромінення 10–860 мЗв. УЛНА на ЧАЕС були розподілені на дві групи: I група (основна) – 66 осіб, які страждають на ЦД 2 типу; II група (порівняння) – 45 за наявності незміненого глюкозотолерантного тесту; III група (нозологічного контролю) – 20 осіб, які страждають на ЦД 2 типу, але не зазнали дії іонізуючого випромінювання (ІВ); IV група (практично здорові) – 30 осіб, які не мали відношення до аварії на ЧАЕС, за наявності незміненого глюкозотолерантного тесту. Групи спостереження були репрезентативними за віком. Визначалися антропометричні показники (зріст та маса тіла) з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), ОТ та співвідношення ОТ/ОС. Нормальним вважається ІМТ, що складає 18,5–24,9 кг/м²; надлишкова вага тіла (передожиріння) характеризується його величинами 25,0–29,9 кг/м²; ожиріння – понад 30,0 кг/м². Діагностика і визначення ступеня компенсації ЦД 2 типу проведені згідно з Національними рекомендаціями. Рівень глюкози натще та післяпрандіальної у плазмі периферичної крові визначали глюкозооксидазним методом. Концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали імуноферментним аналізом за допомогою тест-наборів (EIA-2935, DRG, США), (референтні значення 0–100 мкОд/мл, чутливість набору – 1,76 мкОд/мл). Розраховували індекс гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Рівень загального адипонектину

an increase in body fat mass (determined by means of dual-energy X-ray absorptiometry) [53, 54].

Thus, the studies of general adiponectin level in the ChNPP ACUW suffering type 2 DM, is an actual issue due to pleiotropic effects of adipokine, namely the insulin-sensitizing, antioxidant, immunological, cardioprotective, anti-atherogenic, direct involvement in the metabolism of fatty acids, glucose, etc. effects that play an important role in pathogenesis of MS and thus can be a promising therapeutic tool.

OBJECTIVE

Estimation of the adiponectin level in the ChNPP ACUW of a iodine period who were exposed to ionizing radiation in a young age and suffer the type 2 DM was the study objective.

MATERIALS AND METHODS

The ChNPP ACUW (n=111) of the iodine period who were irradiated at the young age (18–35 years) in the range of external exposure doses of 10–860 mSv were examined. The ChNPP ACUW were selected into the two groups, namely Group I (main study group, n=66) of persons with type 2 diabetes mellitus (DM) and Group II (comparison group, n=45) of persons with normal glucose challenge test results. Group III (nosological control group, n=20) included persons suffering type 2 DM but not exposed to ionizing radiation (IR) and Group IV were apparently healthy persons (n=30) who were not exposed due to the Chernobyl accident and had an unchanged glucose tolerant test results. Observational groups were representative by age. Anthropometric indices (height and body weight) were determined with the subsequent calculation of the body mass index (BMI), waist circumference (WtC) and the waist-to-hip ratio (WHR). The normal BMI is 18.5–24.9 kg/m², excessive body weight (pre-obesity) is characterized by its values of 25.0–29.9 kg/m², obesity is established if BMI > 30.0 kg/m². Diagnosis and assessment of compensation degree for type 2 DM have been conducted in accordance with the National Recommendations. Fasting and postprandial glucose levels in plasma of peripheral blood were determined by the glucose oxidase method. Concentration of immunoreactive insulin (IRI) was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (EIA-2935, DRG, USA) (reference values 0–100 μU/mL, sensitivity of the kit was 1.76 μU/mL). The homeostatic model index for assessing the insulin resistance (HOMA-IR) was calculated.

визначали імуноферментним методом (ELISA) відповідно до інструкцій виробника (RD195023100, BioVendor, Чехія), (референтні значення 0–100 мкг/мл; чутливість набору – 0,026 мкг/мл). Дозу зовнішнього опромінення враховано на основі даних безпосереднього контролю і використання даних реконструкції доз, що виконані відділом дозиметрії ДУ «ННЦРМ НАМН України». Дози зовнішнього опромінення коливалися в діапазоні 10,0–860,0 мЗв. За дозами опромінення пацієнти були розподілені на п’ять підгруп: 1-ша – дози опромінення до 49,9 мЗв; 2-га – 50,0–99,9 мЗв; 3-тя – 100,0–249,9 мЗв; 4-та – 250–499,9 мЗв і 5-та – понад 500,0 мЗв.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою програмного забезпечення Microsoft® Excel 2002.

Під час клінічного дослідження, проведеного у 2014–2016 рр., дотримувалися заходів безпеки для здоров’я пацієнтів, захисту їх прав, морально-етичних норм і принципів, які передбачаються Гельсінкською декларацією, Конвенцією Ради Європи з прав людини та відповідним законом України.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, порівняно з практично здоровими і УЛНА з нормальним глікемічним контролем виявлено достовірну гіперглікемію, інсулінорезистентність (суттєве підвищення індексу НОМА-IR) та зниження рівня загального адипонектину в сироватці крові (табл. 1). Виявлено середньої сили обернений кореляційний зв’язок між рівнем загального адипонектину і ступенем ожиріння ($t = -0,367$, $p < 0,05$).

Коефіцієнт кореляції загального адипонектину з надлишком абдомінальної жирової тканини, що визначався за вимірюванням ОТ і співвідношення ОТ/ОС, становив в основній групі $r = -0,540$ і $r = -0,579$ (обернений середньої сили); в групі нозологічного контролю відповідно $r = -0,758$ і $r = -0,809$ (обернений сильний), що підтверджує тезу про більшу інформативність вісцерального ожиріння порівняно з ІМТ.

Надлишок жирової тканини в УЛНА йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, та пацієнтів групи нозологічного контролю супроводжувався збільшенням інсулінорезистентності (концентрація інсуліну, індекс НОМА), порушеннями вуглеводного обміну (концентрація ІРІ, глюкози та HbA1c), що

Total adiponectin level was determined by the immunoenzyme technique (ELISA) according to the manufacturer’s instructions (RD195023100, BioVendor, Czech Republic) (reference values 0–100 $\mu\text{g/mL}$; sensitivity of the kit was 0.026 $\mu\text{g/mL}$). The external radiation dose is taken into account according to the direct control data and using the dose reconstruction data performed by the Dosimetry department of the NRCRM NAMS of Ukraine. Doses of external irradiation varied in the range of 10.0–860.0 mSv. According to exposure doses the patients were divided into five subgroups: 1 – radiation doses up to 49.9 mSv, 2nd – 50.0–99.9 mSv, 3rd – 100.0–249.9 mSv, 4th – 250–499.9 mSv, and 5th – over 500.0 mSv.

Statistical processing of the study data was carried out using the Missrosoft® Exxel 2002 software.

During the clinical study conduction in 2014–2016 the safety of patients’ health, protection of their rights, moral and ethical standards, the principles enshrined in the Helsinki Declaration, the Council of Europe Convention on Human Rights and the relevant law of Ukraine were followed and adhered.

RESULTS AND DISCUSSION

In the examined ACUW of the iodine period suffering type 2 DM a reliable hyperglycemia, insulin resistance (a significant increase in the HOMA-IR index) and a decrease in the total serum adiponectin level were found in comparison with both apparent healthy persons and healthy ACUW with normal glycemic control values (Table 1). Moderately strong correlation was found between the level of total adiponectin and degree of obesity ($t = -0.367$, $p < 0.05$).

The correlation coefficient of the total adiponectin and abdominal adipose tissue excess, determined by the measurement of WtC and WHR, was found as $r = -0.540$ and $r = -0.579$ (reverse moderately strong) in the main group. In the nosological control group it was respectively revealed as $r = 0.758$ and $r = -0.879$ (reverse strong correlation), confirming the idea of greater informational value of visceral obesity stage compared with BMI.

Excess of adipose tissue in the ACUW of a iodine period suffering the type 2 DM and in patients from the group of nosocomial control was accompanied by exacerbated insulin resistance (insulin concentration, HOMA index), carbohydrate metabolism disorders (concentration of IRI, glucose and

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених, деякі метаболічні показники та вміст в крові загального адипонектину, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Table 1
Clinical characterization of study subjects, some metabolic parameters and blood levels of total adiponectin, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник Parameter	Група, кількість обстежених / Group, number of study subjects			
	I група / Group I <i>n</i> = 66	II група / Group II <i>n</i> = 45	III група / Group III <i>n</i> = 20	IV група / Group IV <i>n</i> = 30
Вік, роки / Age, years	59,69 ± 1,12	59,88 ± 0,84	56,35 ± 0,70*^	58,63 ± 0,96
Тривалість хвороби, рік / Disease duration, years	12,17 ± 1,01	–	7,4 ± 1,12*	–
САТ, мм рт. ст. / SystBP, mm Hg	148,78 ± 1,66	147,52 ± 4,18	158,5 ± 1,89*^	130 ± 2,50*^#
ДАТ, мм рт. ст. / DyastBP, mm Hg	90,98 ± 1,36	84,88 ± 1,96*	86,65 ± 1,35*	80,33 ± 1,44*
ІМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	31,69 ± 0,63	27,65 ± 0,69*	31,18 ± 1,25^	25,87 ± 0,55*^#
ОТ, см / WtC, cm	115,41 ± 1,24	101,36 ± 1,27*	111,9 ± 1,23*^	102,0 ± 1,39*#
ОС, см / HC, cm	115,72 ± 0,92	108,04 ± 0,83*	114,15 ± 0,74^	110,93 ± 1,42*#
ОТ/ОС // WHR	0,997 ± 0,006	0,93 ± 0,01*	0,98 ± 0,01^	0,92 ± 0,01*#
Глюкоза, ммоль/л // Glycemia, mmol/L	8,34 ± 0,33	5,17 ± 0,08*	8,73 ± 0,21^	5,68 ± 0,08*^#
Глюкозапп, ммоль/л // GlycemiaPP, mmol/L	9,31 ± 0,41	6,44 ± 0,11*	9,69 ± 0,24^	6,24 ± 0,09*#
ІРІ, мкОд/мл / IRI, $\mu\text{U/mL}$	28,43 ± 0,63	22,18 ± 0,53*	29,69 ± 0,97^	19,15 ± 1,05*^#
HbA1c, %	6,84 ± 0,21	4,14 ± 0,06*	6,99 ± 0,17^	4,51 ± 0,05*^#
НОМА	10,71 ± 0,52	5,07 ± 0,13*	11,86 ± 0,54^	3,91 ± 0,22*^#
Адипонектин, мкг/мл // Adiponectin, $\mu\text{g/mL}$	8,89 ± 0,64	14,26 ± 1,06*	10,22 ± 1,14^	19,21 ± 0,99*^#

Примітки. * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками основної групи, ^ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи порівняння, # – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи нозологічного контролю.
Notes. * – significant differences with the main study group, ^ – significant differences with the comparison group, # – significant differences with the nosological control group.

достовірно перевищувало показники практично здорових і групи порівняння (УЛНА йодного періоду за наявності незміненого глюкозотолерантного тесту).

В УЛНА йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, з дозами опромінення в діапазоні 10–860 мЗв має місце достовірне зниження рівня загального адипонектину в 2–5-й дозових підгрупах по відношенню до групи порівняння (рис. 1).

Взаємозв'язку рівня загального адипонектину і дози зовнішнього опромінення не встановлено.

Наявність достовірних відмінностей рівня загального адипонектину в 2–5-й дозових підгрупах, з нашої точки зору, може бути обумовлене різною кількістю осіб з метаболічним синдромом (ожирінням). На рисунку 2 представлена частота пацієнтів з різним ІМТ в цих дозових підгрупах.

На відміну від більшості адипокінів, концентрація адипонектину прогресивно знижується при ожирінні [30, 31]. В контексті оцінки проявів метаболічного синдрому в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, проведено аналіз рівня загального адипонектину залежно від ІМТ. Встановлено, що зі збільшенням маси тіла концентрація загального адипонектину зменшується в усіх

HbA1c) that significantly exceeded the respective value in apparently healthy and comparison groups of study subjects (ACUW of a iodine period having the unchanged glucose challenge test result).

There is a significant decrease in the total adiponectin level in the 2–5 dose subgroups of the ACUW of the iodine period suffering type 2 DM with doses of radiation in the range of 10–860 mSv vs. the comparison group (Fig. 1).

No relationship between the total adiponectin level and the dose of external irradiation was established.

Reliable differences in the general adiponectin level in the 2–5th dose subgroups, from our point of view, may be due to a different number of study subjects with metabolic syndrome (obesity) among the groups. Figure 2 shows the frequency of patients with different BMI values in these dose subgroups.

Unlike most adipokines, the concentration of adiponectin is progressively reduced in obesity [30, 31]. In the context of estimation of the MS manifestations in the ChNPP ACUW of a iodine period suffering type 2 DM a review of the total adiponectin level was performed depending on the BMI values. It has been established that with increasing body weight the concentration of total adiponectin decreases in all

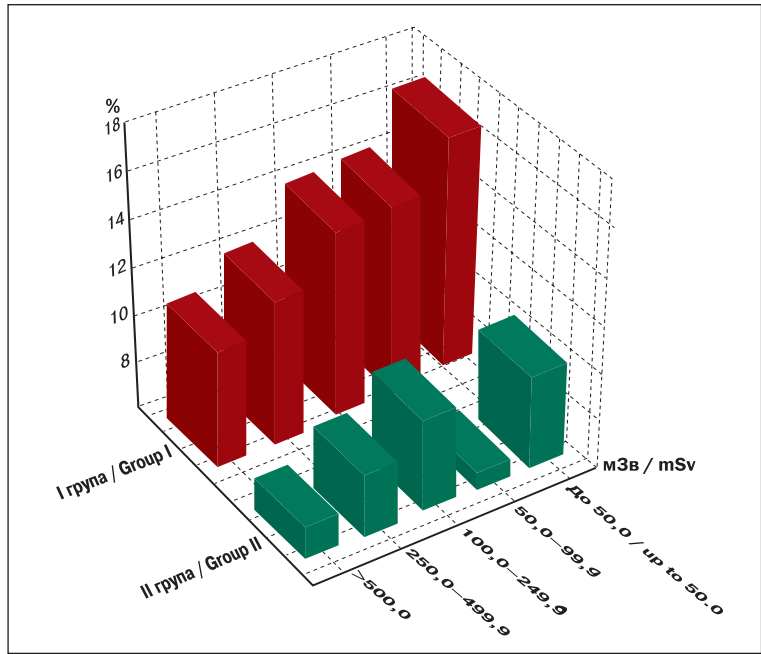


Рисунок 1. Рівень загального адипонектину в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду в дозових підгрупах.

* – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками основної групи.

Figure 1. Total adiponectin level in dose subgroups of the ChNPP ACUW of an iodine period.

* – significant differences with the main study group.

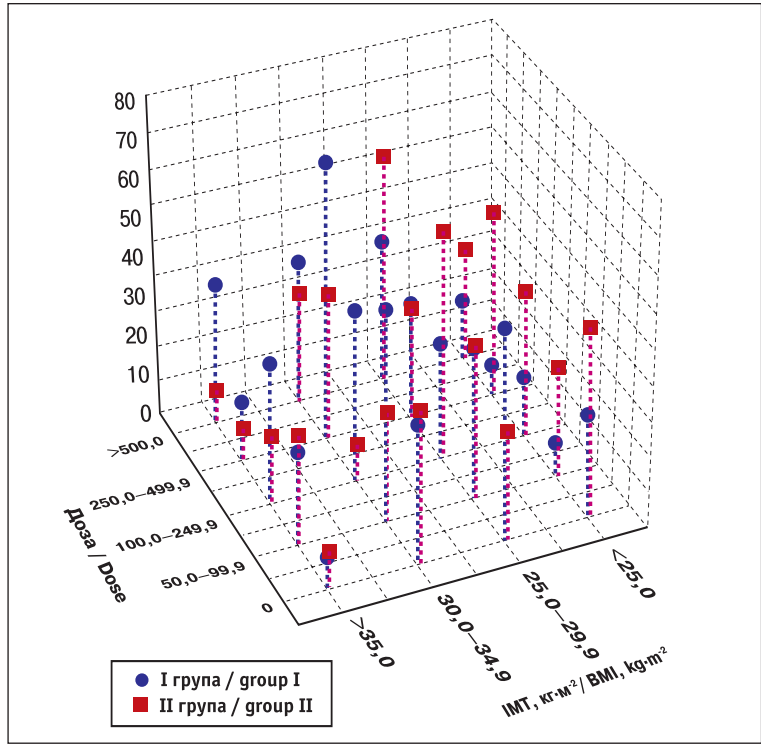


Рисунок 2. Розподіл УЛНА, які хворіють на ЦД 2 типу за ІМТ в дозових підгрупах.

Figure 2. Distribution of ACUW with type 2 DM by dose groups.

групах, проте найбільш виразний характер вона має при ЦД 2 типу, як у пацієнтів основної групи, так і групи нозологічного контролю (табл. 2).

Найбільш сприятливий тип глікемічного профілю мали пацієнти основної групи з вищими рівнями загального адипонектину в сироватці крові і найнижчими ІМТ (до 25 кг/м²) (табл. 2). У цих пацієнтів достовірно нижчим було значення ОТ та співвідношення ОТ/ОС, відповідно (99,75 ± 1,60) см і (0,91 ± 0,01). Збільшення ІМТ супроводжувалося несприятливим поєднанням патологічних змін глікемічного метаболізму (збільшення концентрації глюкози, ІРІ, Нb_{A1c}),

groups, however, it is most expressive in case of type 2 DM, both in patients of the main group and in the group of nosocomial control (Table 2).

The most favorable type of glycemic profile have had patients in the main group with higher levels of total serum adiponectin and the lowest BMI values (up to 25 kg/m²) (Table 2). These patients had a significantly lower WtC and a WHR respectively (99.75 ± 1.60 cm and 0.91 ± 0.01). An increase in BMI was accompanied by an adverse combination of pathological changes in glycemic metabolism (increased glucose concentration, IRI, Hb_{A1c}),

Таблиця 2

Клінічна характеристика УЛНА, які хворіють на ЦД 2 типу, деякі метаболічні показники та вміст в крові загального адипонектину залежно від ІМТ, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Table 2

Clinical characterization of ACUW with type 2 DM, some metabolic parameters and blood levels of total adiponectin depending on BMI, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник Parameter	ІМТ, кг·м ⁻² / BMI, kg·m ⁻²			
	< 25,0; n=5	25–29,9; n=15	30,0–34,9; n=30	> 35,0; n=16
	1	2	3	4
Вік, роки / Age, years	59,80 ± 1,12	58,76 ± 1,13	59,86 ± 1,25	59,92 ± 0,74
CAT, мм рт. ст. / SystBP, mm Hg	150,00 ± 5,77	150,29 ± 3,49	157,63 ± 2,76	159,55 ± 3,05
ДАТ, мм рт. ст. / DyastBP, mm Hg	87,50 ± 4,79	88,71 ± 2,07	92,0 ± 2,37	93,18 ± 2,88
ІМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	23,45 ± 0,60	27,54 ± 0,39*	32,01 ± 0,28**	38,08 ± 1,14**^
ОТ, см / WtC, cm	99,75 ± 1,60	107,93 ± 2,19*	117,69 ± 1,04**	121,25 ± 1,79**^
ОС, см / HC, cm	109,25 ± 1,49	109,21 ± 1,68	117,79 ± 0,97**	118,50 ± 1,53**
ОТ/ОС // WHR	0,91 ± 0,01	0,99 ± 0,02*	0,99 ± 0,01*	1,02 ± 0,01**
Глюкоза, ммоль/л // Glycemia, mmol/L	6,2 ± 0,43	8,42 ± 0,51*	8,42 ± 0,63*	8,65 ± 0,60*
Глюкоза _{пл} , ммоль/л // Glycemia _{pp} , mmol/L	7,13 ± 0,50	9,43 ± 0,59*	10,10 ± 0,76*	11,25 ± 0,78*
ІРІ, мкОд/мл / IRI, μU/mL	24,50 ± 1,08	27,45 ± 0,97*	28,22 ± 1,01*	30,55 ± 1,69*
HbA _{1c} , %	5,35 ± 0,31	6,89 ± 0,3*	6,9 ± 0,4*	7,08 ± 0,39*
НОМА	6,72 ± 0,41	10,36 ± 0,81*	10,66 ± 0,88*	11,89 ± 1,26*
Адипонектин, мкг/мл // Adiponectin, μg/mL	13,65 ± 1,23	9,98 ± 1,31*	8,68 ± 0,82*	6,69 ± 1,49*

Примітки. * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 1-ї групи, ^ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 2-ї групи, * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 3-ї групи.

Notes. * – significant difference with Group I, ^ – significant difference with Group II, * – significant difference with Group III.

Hb_{A1c}), інсулінорезистентності (достовірно збільшення НОМА) на тлі зменшення концентрації загального адипонектину.

В групі нозологічного контролю рівень адипонектину знизився від (14,99 ± 0,83) мкг/мл у осіб з нормальною масою тіла до (3,65 ± 0,47) мкг/мл у осіб з ожирінням II ст. (p < 0,05). При передожирінні та ожирінні I ст. рівень адипонектину дорівнював відповідно (11,79 ± 0,84) і (6,3 ± 1,02) мкг/мл (p < 0,01).

В УЛНА на ЧАЕС з нормальним глікемічним контролем рівень адипонектину при нормальній масі тіла складав (17,42 ± 1,45) мкг/мл; при передожирінні – (16,26 ± 1,99) мкг/мл; при ожирінні I і II ст. достовірно нижчі показники, а саме (10,05 ± 2,11) і (7,14 ± 1,27) мкг/мл.

Серед практично здорових не було осіб з ожирінням, проте у 56,67 % виявлялося передожиріння і мав місце нижчий рівень адипонектину: при нормальній масі тіла – (24,09 ± 1,02) мкг/мл, а при передожирінні – (15,13 ± 0,91) мкг/мл (p < 0,001).

Аналіз концентрації загального адипонектину в залежності від тривалості перебігу захворювання показав, що його концентрація статистично значуще зменшувалася зі збільшенням тривалості захворювання від 5 до 20 років у пацієнтів основної групи та

insulin resistance (a significant increase in HOMA) against the background of a decrease in the concentration of total adiponectin.

In the nosocomial control group the adiponectin level decreased from (14.99 ± 0.83) μg/mL in subjects with normal body weight to (3.65 ± 0.47) μg/mL in grade II obese subjects (p < 0.05). In cease of pre-obesity and grade II obesity the level of adiponectin was (11.79 ± 0.84) and (6.3 ± 1.02) μg/mL respectively (p < 0.01).

In the ChNPP ACUW with normal glycemic control the adiponectin levels was (17.42 ± 1.45) μg/mL at a normal body mass, (16.26 ± 1.99) μg/mL in pre-obesity, and relatively lower values i.e. (10.05 ± 2.11) and (7.14 ± 1.27) ?g / ml were assayed in obesity grade I and II.

There was no obese subjects among those been almost healthy, however 56.67% have had a pre-obesity, and there was a lower adiponectin level. In normal body weight it was (24.09 ± 1.02) μg/mL and in pre-obesity it was (15.13 ± 0.91) μg/mL (p < 0.001).

Concentration of total adiponectin, depending on the duration of the disease appeared decreasing significantly with an increase in disease duration from 5 to 20 years in subjects from the main study group and in the group of nosocomial control

групи нозологічного контролю (табл. 3). При тривалості перебігу захворювання понад 20 років в основній групі пацієнтів мало місце збільшення рівня загального адипонектину в сироватці крові.

Рівень інсуліну, як вже відомо за даними широкого кола дослідників, зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу достовірно знижується, що пов'язано з глюкозотоксичністю і дисфункцією β -клітин підшлункової залози [5]. Особливе місце належить порушенням конверсії проінсуліну в інсулін. В нашому дослідженні мала місце тенденція до зниження рівня інсуліну в основній групі, відповідно ($30,42 \pm 2,23$) та ($26,87 \pm 1,35$) мкОд/мл, $p > 0,05$. В групі нозологічного контролю рівень інсуліну зі збільшенням тривалості захворювання статистично значуще зменшувався, а саме: ($29,41 \pm 1,38$) і ($25,68 \pm 0,81$) мкОд/мл, $p < 0,05$. Відповідно, можна зробити припущення, що тривале зниження рівня загального адипонектину в сироватці крові, пов'язане зі зниженням продукції інсуліну і послабленням його дії при збільшенні тривалості ЦД 2 типу. Проте питання, що виступає причиною, а що наслідком, залишається нез'ясованим. Не встановлено «adiponectin driver or passendger» [55]. Одночасно має місце збільшення концентрації глюкози зі збільшення тривалості перебігу ЦД 2 типу, проте статистично значущими відмінності були тільки у пацієнтів основної групи, відповідно ($6,93 \pm 0,29$) і ($10,97 \pm 1,42$) ммоль/л, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Концентрація загального адипонектину в сироватці крові у пацієнтів основної групи і групи нозологічного контролю залежно від тривалості перебігу захворювання, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Table 3

Total serum adiponectin concentration in study subjects from main study group and nosological control group depending on disease duration, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Підгрупа за тривалістю захворювання Subgroup by disease duration	Група / Group			
	основна (А), n = 66 main study (A),		нозологічного контролю (Б), n = 20 nosological control (B),	
	Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, $\mu\text{g/mL}$	Середня тривалість захворювання, роки Average disease duration, years	Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, $\mu\text{g/mL}$	Середня тривалість захворювання, роки Average disease duration, years
1-ша (до 5 років) / 1 st (up to 5 years)	14,19 $\pm$ 1,25	2,7 $\pm$ 0,47	14,94 $\pm$ 0,66	1,83 $\pm$ 0,48
2-га (5–10 років) / 2 nd (5–10 years)	9,91 $\pm$ 1,34 [^]	6,64 $\pm$ 0,44	10,86 $\pm$ 0,53	6,43 $\pm$ 0,61
3-тя (10–15 років) / 3 rd (10–15 years)	9,06 $\pm$ 1,49 ^{^*}	11,0 $\pm$ 0,21	4,32 $\pm$ 0,23 ^{^*}	11,75 $\pm$ 0,85
4-та (15–20 років) / 4 th (15–20 years)	4,29 $\pm$ 0,74 ^{^*+}	16,53 $\pm$ 0,41	3,05 $\pm$ 0,45 ^{^*+}	15
5-та (>20 років) / 5 th (>20 years)	7,62 $\pm$ 1,19 ^{^*}	24,92 $\pm$ 0,87	–	–

Примітки. * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками основної групи, ^ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 1-ї підгрупи, # – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 2-ї підгрупи, + – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 3-ї підгрупи, ° – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 4-ї підгрупи.

Notes. * – significant difference with main study group, ^ – significant difference with 1st subgroup, # – significant difference with 2nd subgroup, + – significant difference with 3rd subgroup, ° – significant difference with 4th subgroup.

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури про взаємозв'язок рівня загального адипонектину з ІР, метаболічними характеристиками та з показниками вуглеводного обміну [6, 7, 24–28, 30, 37]. Проте особливої ваги набуває збільшення серцево-судинних ризиків при зниженні рівня загального адипонектину при ЦД 2 типу [42–48, 50, 51]. Такий стан істотно погіршує якість, тривалість життя і вартість лікування цих осіб у майбутньому.

Уточнення потенційних механізмів впливу адипонектину на процеси метаболізму, хронічного низькоградієнтного запалення в організмі, серцево-судинні ризику в УЛНА на ЧАЕС є перспективним напрямком наукових досліджень, особливо в обґрунтуванні перспективності їх застосування в рамках превентивної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Концентрація загального адипонектину в сироватці крові в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють ЦД 2 типу, з нормальною, надлишковою масою тіла та різними ступенями ожиріння була статистично значуще нижчою, порівняно з практично здоровими та УЛНА з нормальним глікемічним контролем. Виявлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем загального адипонектину і ступенем ожиріння в УЛНА, які хворіють на ЦД 2 типу ($t = -0,367$; $p < 0,05$).
2. Встановлено зниження концентрації загального адипонектину в сироватці крові в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють ЦД 2 типу та в групі нозологічного контролю зі збільшенням тривалості захворювання.
3. В УЛНА йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, з дозами опромінення в діапазоні 10–860 мЗв має місце достовірне зниження рівня загального адипонектину в 2–5-й дозових підгрупах по відношенню до групи порівняння.
4. Проведений аналіз показав відсутність достовірних відмінностей рівня адипонектину в дозових підгрупах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas - Seventh edition, 2015. URJ: <http://www.diabetesatlas.org/> (cited 16.03.2017). ISBN: 978-2-930229-81-2.
2. Демографічна та соціальна статистика. Охорона здоров'я: Захворюваність населення 1990-2015 pp. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua.-01>.
3. Камінський О. В., Копилова О. В., Афанасьєв Д. Є., Пронін О. В., Домбровська Н.С. Незлоякісні захворювання ендокринної системи че-

Our results are in agreement with the literature data on the relationship between the level of general adiponectin and IR, metabolic characteristics and carbohydrate metabolism indices [6, 7, 24–28, 30, 37]. However, an increase in cardiovascular risk increases with a decrease in the level of general adiponectin in Type 2 diabetes is of especial concern [42–48, 50, 51]. Such a situation significantly impairs the quality of life, life expectancy, and costs of treatment for these individuals in the future.

Clarification of the potential mechanisms of the influence of adiponectin on metabolic processes, chronic low-gradient inflammation, and cardiovascular risk in the ChNPP ACUW is a promising area of the scientific research, especially in substantiation of a promising use of them in the framework of preventive therapy.

CONCLUSIONS

1. Concentration of total serum adiponectin in the ChNPP ACUW of a iodine period suffering type 2 DM with normal body mass, in those overweight and having different grades of obesity was significantly lower compared to the healthy subjects and ACUW with normal glycemic control data. A moderately strong correlation was found between the level of total adiponectin and the degree of obesity in the ACUW with type 2 DM ($t = -0.367$; $p < 0.05$).
2. Decrease of concentration of total serum adiponectin was found in the ChNPP ACUW of a iodine period suffering type 2 DM and in the group of nosological control with an increase in disease duration.
3. There is a significant decrease in the total adiponectin level in the 2–5 dose subgroups of the ACUW of a iodine period suffering type 2 DM exposed to radiation doses in a range of 10–860 mSv relative to the comparison group.
4. The conducted research showed no significant differences in the level of adiponectin in dose subgroups.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th ed.. 2015. URJ: <http://www.diabetesatlas.org/> (cited 16.03.2017). ISBN: 978-2-930229-81-2.
2. [Demographic and social statistics]. Healthcare: population morbidity in 1990-2015. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua.-01>. Ukrainian.
3. Kaminsky OV, Kopylova OV, Afanasyev DE, Pronin OV, Dombrovska NS. [Non-malignant diseases of endocrine system in

рез 30 років після аварії на ЧАЕС. Проблеми ендокринної патології. 2016. № 3 (57). С. 22-32.

4. Домбровська Н. С. Оцінка частоти порушень вуглеводного обміну в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС йодного періоду у вікових підгрупах за даними клініко-епідеміологічного реєстру. Клінічна ендокринологія та ендокринна хвороба. 2017. № 3 (58). С. 29-33.

5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. М. : МИА, 2011. 801 с.

6. Зак К. П., Тронько Н. Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины. Киев : Книга-плюс, 2015. 488 с.,

7. Шварц В. Адипонектин: патофизиологические аспекты. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2009. № 3. С. 34-38.

8. Donath M. Y., Shoelson S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat. Rev. Immunol. 2011. Vol. 11 (2). P. 98-107.

9. Визначити патогенетичні механізми розвитку цукрового діабету в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання у діапазоні доз від 0,25 до 7,1 Гр в результаті аварії на ЧАЕС : звіт про НДР (закл.) І.05.03 /Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук» ; керівник О.М. Коваленко ; викон. І.Г. Чікалова та ін. 2012. 147 с.

10. Cherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. P. 26746-26749.

11. Horakova D., Azeem K., Benesova R., Dumbrovska L., Pastucha D., Horak V. et al. Total and high molekular weight adiponektin levels and prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. Int. J. Endocrinol. 2015. P. 545068. doi: 10.1155/2015/545068

12. Choquette A.C., Lemieux S., Tremblay A., Chagnon Y. C., Bouchard C., Vohl M. C., Perusse L. Evidence of aquantitative trait locus for energy and macronutrient intakes on chromosome 3q27.3: the Quebec Family Study. Am. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 88(4). P. 1142-1148.

13. Гончарова О. А., Парцхаладзе В. И., Ильина И. М. Адипонектин у больных сахарным диабетом 2-го типа при нормальной массе тела. Международный эндокринологический журнал. 2015. № 1 (65). С. 23-26.

14. Бабак О. Я., Клименко Н. Н. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Укр. терапевтический журнал. 2010. № 2. С. 94-99.

15. Tao C., Sifuentes A., Holland W. L. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: Effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 28 (1). P. 43-58.

16. Xu A., Vanhoutte P.M. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2012. - Vol. 302. - P. 1231-1240.

17. Wolf A. M., Wolf D., Rumpold H., Enrich B., Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 323. P. 630-635.

18. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279(2). P. 1304-1309.

30 years after the Chornobyl accident]. Problemy endocrinnnoi patologii. 2016;(3):22-32. Ukrainian.

4. Dombrovska NS. [Estimation of the incidence of carbohydrate metabolism disorders in the ChNPP accident clean-up work participants of iodine period in age groups according to the clinical and epidemiological registry]. Clinichna endocrinologiya ta endocrinna hirurgiya. 2017;(3):29-33. Ukrainian.

5. Dedov II, Shestakova MV. [Diabetes mellitus. Diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MIA; 2011. 801 p. Russian.

6. Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. [Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines]. Kyiv: Kniga-plus; 2015. 488 p. Russian.

7. Schwartz V. [Adiponectin: pathophysiological aspects]. Pathologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2009;(3):34-8. Russian.

8. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):98-107.

9. State institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences»; Kovalenko OM head Department; Chikalova IG, et al., report executives. [Determine the pathogenetic mechanisms of development of diabetes mellitus in persons exposed to ionizing radiation in the dose range from 0.25 to 7.1 Gy due to the Chornobyl accident]: R&D report (concl.) І.05.03. 2012. 147 p. Ukrainian.

10. Cherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995;270:26746-9.

11. Horakova D, Azeem K, Benesova R, Dumbrovska L, Pastucha D, Horak V, et al. Total and high molekular weight adiponektin levels and prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. Int J Endocrinol. 2015;545068. doi: 10.1155/2015/545068.

12. Choquette AC, Lemieux S, Tremblay A, Chagnon YC, Bouchard C, Vohl MC, Perusse L. Evidence of aquantitative trait locus for energy and macronutrient intakes on chromosome 3q27.3: the Quebec Family Study. Am J Clin Nutr. 2008;88(4):1142-8.

13. Goncharova OA, Partzhaladze VI, Ilyina IM. [Adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus with normal body mass]. International Endocrinology Journal. 2015;(1):23-6. Russian.

14. Babak OYa, Klivenko NN. [Physiological and pathophysiological role of adiponectin in complex regulation of metabolism and development of cardiovascular diseases]. Ukrainian therapevtychnyi zhurnal. 2010;(2):94-9.

15. Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: Effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;28(1):43-58.

16. Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302:1231-40.

17. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2004;323:630-5.

19. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. Diabetes. 2008. Vol. 57(7). P. 1824-1833.

20. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP activated protein kinase. Nature Med. 2002. Vol. 8. P. 1288-1295.

21. Ярмыш Н. В., Кравченко Н. А., Войтенко Е. И. Адипоцитокіни в розвитку інсулінорезистентності при ожиренні. Проблеми ендокринної патології. 2010. № 3. С. 110-121.

22. Turer A. T., Scherer P. E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. Diabetologia. 2012. Vol. 55 (9). P. 2319-2326.

23. Li S., Shin H. J., Ding E. L., van Dam R. M. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009. Vol. 302(2). P. 179-188.

24. Turer A. T., Khera A., Ayers C. R., Turer C. B., Grundy S. M., Vega G. L. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. Diabetologia. 2011.Vol. 54. P. 2515-2524.

25. Tabak A. G., Brunner E. J., Miller M. A., Karanam S., McTernan P. G., Cappuccio F. P., Witte D. R. Low serum adiponectin predicts 10-year risk of type 2 diabetes and HbA1c independently of obesity, lipids, and inflammation: Whitehall II study. Horm. Metab. Res. 2009. Vol. 41 (8). P. 626-629.

26. Marques-Vidal P., Schmid R., Bochud M., Bastardot F., von Kanel R., Paccaud F. et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study. PLoS One. 2012. Vol. 7 (12). P. e51768.

27. Ong K.L., Tso A.W., Xu A., Law L. S., Li M., Wat N. M. et al. Evaluation of the combined use of adiponectin and C-reactive protein levels as biomarkers for predicting the deterioration in glycaemia after a median of 5,4 years. Diabetologia. 2011. Vol. 54 (10). P. 2552-2560.

28. Singer J. R., Palmas W., Teresi J., Weinstock R., Shea S., Luchsinger J. A. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012. Vol. 35. P. 1858-1863.

29. Lamounier-Zepter V., Look C., Alvarez J. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. Circ Res. 2009. Vol. 105. P. 326-334.

30. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K., Ouchi N., Ohishi M., Sugimoto K. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension. 2004. Vol. 43. P. 1318-1323.

31. Cote M., Cartier A., Reuweret A. Q., Arsenault B. J., Lemieux I., Despres J. P. al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk prospective population study). Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 108. P. 367-373.

32. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V., Yanamadala S., Eng C., Clark L. T., Pinsky D. J., Marmur J. D. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 2300-2309.

33. Frystyk J., Berne C., Beglund L., Jensen K., Flyvbjerg A., Zethelius B. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 571-576.

18. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(2):1304-9.

19. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. Diabetes. 2008;57(7):1824-33.

20. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP activated protein kinase. Nature Med. 2002;8:1288-95.

21. Yarmysh NV, Kravchenko NA, Voitenko EI. Adipocytokins in the development of insulin resistance in obesity. Problemy endocrinnoi patologii. 2010;(3):110-21. Russian.

22. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. Diabetologia. 2012;55(9):2319-26.

23. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;302(2):179-88.

24. Turer AT, Khera A, Ayers CR, Turer CB, Grundy SM, Vega GL. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. Diabetologia. 2011;54:2515-24.

25. Tabak AG, Brunner EJ, Miller MA, Karanam S, McTernan PG, Cappuccio FP, Witte DR. Low serum adiponectin predicts 10-year risk of type 2 diabetes and HbA1c independently of obesity, lipids, and inflammation: Whitehall II study. Horm Metab Res. 2009;41(8):626-9.

26. Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, von Kanel R, Paccaud F, et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study. PLoS One. 2012;7(12):e51768.

27. Ong KL, Tso AW, Xu A, Law LS, Li M, Wat NM, et al. Evaluation of the combined use of adiponectin and C-reactive protein levels as biomarkers for predicting the deterioration in glycaemia after a median of 5,4 years. Diabetologia. 2011;54(10):2552-60.

28. Singer JR, Palmas W, Teresi J, Weinstock R, Shea S, Luchsinger JA. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35:1858-63.

29. Lamounier-Zepter V, Look C, Alvarez J. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. Circ Res. 2009;105:326-34.

30. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension. 2004;43:1318-23.

31. Cote M, Cartier A, Reuweret AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk prospective population study). Am J Cardiol. 2011;108:367-73.

32. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial

34. Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S., Rifai N., Hu F. B., Rimm E. B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004. Vol. 291. P. 1730-1737.
35. Shibata R., Sato K., Pimentel D. R., Takemura Y., Kihara S., Ohashi K. et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. Nature Medicine. 2005. Vol. 11. P. 1096-1103.
36. Ghanbari A., Dorr R., Spitzer S., Stumpf J., Britz A., Amann-Zalan I. et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance. Diab. Vasc. Dis. Res. 2013. Vol. 10 (5). P. 452-458.
37. Teoh H., Strauss M. H., Szmitko P. E., Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: A paradox or a paradigm? Eur. Heart J. 2006. Vol. 27(19). P. 2266-2268.
38. Debard C. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of type 2 diabetes patients. Diabetologia. 2004. Vol. 53. P. 917-925.
39. Wannamethee S. G. Adiponectin and cardiovascular risk. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 18(9). P. 581-584.
40. Fisman E. Z., Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? Cardiovasc. Diabetol. 2014. Vol. 23. P. 13-103.
41. Hossain M. M., Mukheem A., Kamarul T. The prevention and treatment of hypoadiponectinemia-associated human diseases by up-regulation of plasma adiponectin. Life Sci. 2015. Vol. 15, no. 135. P. 55-67. doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.010.
42. Lim S., Quon M. J., Koh K. K. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. Atherosclerosis. 2014. Vol. 233, no. 2. P. 721-728. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.051.
43. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giugliano G., Masella M., Marfella R., Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA. 2004. Vol. 291. P. 1730-1737.
44. von Frankenberg A. D., Silva F. M., de Almeida J. C., Piccoli V., do Nascimento FV., Sost MM. et al. Effect of dietary lipids on circulating adiponectin: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. Br. J. Nutr. 2014. Vol. 112, no. 8. P. 1235-1250. doi: 10.1017/S000711451402013.
45. Markofski M. M., Carrilla A. E., Timmerman K. L., Jennings K., Coen P. M., Pence B. D., Flynn M. G. Exercise training modifies grelin and adiponectin concentrations and is related to inflammation in older adults. J. Gerontol. A Biol. Med. Sci. 2014. Vol. 69, no. 6. P. 675-681.
46. Yau S. Y., Li A., Hoo R. L., Christie B. R., Lee T. M., Xu A., So K. F. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111, no. 44. P. 15810-15815.
47. Li W., Tonelli J., Kishore P., Owen R., Goodman E., Scherer P. E. Insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones are not linked to adiponectin receptor expression in human fat or muscle. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292(5). E1301-1307.

- infarction in patients presenting with chest pain. Eur Heart J. 2006;27:2300-9.
33. Frystyk J., Berne C., Beglund L., Jensevik K., Flyvbjerg A., Zethelius B. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:571-6.
34. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004;291:1730-7.
35. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. Nature Medicine. 2005;11:1096-103.
36. Ghanbari A, Dorr R, Spitzer S, Stumpf J, Britz A, Amann-Zalan I, et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance. Diab. Vasc. Dis. Res. 2013;10(5):452-8.
37. Teoh H, Strauss MH, Szmitko PE, Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: A paradox or a paradigm? Eur Heart J. 2006;27(19):2266-8.
38. Debard C. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of type 2 diabetes patients. Diabetologia. 2004;53:917-25.
39. Wannamethee SG. Adiponectin and cardiovascular risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18(9):581-4.
40. Fisman EZ., Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? Cardiovasc Diabetol. 2014;23:13-103.
41. Hossain MM, Mukheem A, Kamarul T. The prevention and treatment of hypoadiponectinemia-associated human diseases by up-regulation of plasma adiponectin. Life Sci. 2015;15(135):55-67. doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.010.
42. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. Atherosclerosis. 2014;233(2):721-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.051.
43. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA. 2004;291:1730-7.
44. von Frankenberg AD, Silva FM, de Almeida JC, Piccoli V, do Nascimento FV, Sost MM, et al. Effect of dietary lipids on circulating adiponectin: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2014;112(8):1235-50. doi: 10.1017/S000711451402013.
45. Markofski MM, Carrilla AE, Timmerman KL, Jennings K, Coen PM, Pence BD, Flynn MG. Exercise training modifies grelin and adiponectin concentrations and is related to inflammation in older adults. J Gerontol A Biol Med Sci. 2014;69(6):675-81.
46. Yau SY, Li A, Hoo RL, Christie BR, Lee TM, Xu A, So KF. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(44):15810-5.

48. Takagi H., Umemoto T. Telmisartan increases adiponectin levels: a meta-analysis and meta-regression of randomized head-to-head trials. Int. J. Cardiol. 2012. Vol. 155(3). P. 448-451.
49. Viveros M. P., de Fonseca F. R., Bermudez-Silva F. J., McPartland J. M. Critical role of the endocannabinoid system in the regulation of food intake and energy metabolism, with phylogenetic, developmental, and pathophysiological implications. Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets. 2008. Vol. 8, no. 3. P. 220-230.
50. Wu J. H., Cahill L. E., Mozaffarian D. Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, no. 6. P. 2451-2459. doi: 10.1210/jc.2012-3899.
51. Sahebkar A., Watts G. F. Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Atherosclerosis. 2013. Vol. 230, no. 1. P. 110-120. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.026.
52. Ponemone V., Fayad R., Gove M. E., Pini M., Fantuzzi G. Effect of adiponectin deficiency on intestinal damage and hematopoietic responses of mice exposed to gamma radiation. Mutat. Res. 2010. Vol. 690 (1-2). P. 102-107
53. Frisk P., Rossner S. M., Norgren S., Arvidson J., Gustafsson J. Glucose metabolism and body composition in young adults treated with TBI during childhood. Bone Marrow Transplant. 2011. Vol. 46. P. 1303-1308.
54. Ozmen H. K., Erdemci B., Askin S., Sezen O. Carnitin and adiponectin levels in breast cancer after radiotherapy. Open Med. 2017. Vol. 12. P. 189-194.
55. Ye R., Scherer P. E. Adiponectin driver or passenger on the road to insulin sensitivity? Mol. Metabol. 2013. Vol. 2, no. 3. P. 133-141.

47. Li W, Tonelli J, Kishore P, Owen R, Goodman E, Scherer PE. Insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones are not linked to adiponectin receptor expression in human fat or muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;292(5):E1301-7.
48. Takagi H, Umemoto T. Telmisartan increases adiponectin levels: a meta-analysis and meta-regression of randomized head-to-head trials. Int J Cardiol. 2012;155(3):448-51.
49. Viveros MP, de Fonseca FR, Bermudez-Silva FJ, McPartland JM. Critical role of the endocannabinoid system in the regulation of food intake and energy metabolism, with phylogenetic, developmental, and pathophysiological implications. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2008;8(3):220-30.
50. Wu JH, Cahill LE, Mozaffarian D. Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2451-9. doi: 10.1210/jc.2012-3899.
51. Sahebkar A, Watts GF. Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Atherosclerosis. 2013;230(1):110-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.026.
52. Ponemone V, Fayad R, Gove ME, Pini M, Fantuzzi G. Effect of adiponectin deficiency on intestinal damage and hematopoietic responses of mice exposed to gamma radiation. Mutat Res. 2010;690(1-2):102-7.
53. Frisk P, Rossner SM, Norgren S, Arvidson J, Gustafsson J. Glucose metabolism and body composition in young adults treated with TBI during childhood. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1303-8.
54. Ozmen HK, Erdemci B, Askin S, Sezen O. Carnitin and adiponectin levels in breast cancer after radiotherapy. Open Med. 2017;12:189-94.
55. Ye R, Scherer PE. Adiponectin driver or passenger on the road to insulin sensitivity? Mol Metabol. 2013;2(3):133-41.

Стаття надійшла до редакції 17.08.2017

Received: 17.08.2017

УДК: 616.98:612.112:616-001.28

І. М. Ільєнко✉, О. В. Лясківська, О. А. Беляєв, О. Я. Плєскач, В. І. Шинкаренко, Д. А. Бази́ка
Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії
медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ДОВЖИНУ ТЕЛОМЕР ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

Мета. Оцінити вплив хронічної вірусної інфекції на показник відносної довжини теломер лімфоцитів периферичної крові (ПК) учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС у віддалений період після опромінення (30 років потому) та визначити роль вірусного носійства у розвитку прискореного клітинного старіння.

Матеріали і методи. Основна група обстеження включала 70 учасників ЛНА на ЧАЕС чоловічої статі, у віддаленому періоді після опромінення – 30 років потому {доза зовнішнього опромінення складала $(602,67 \pm 114,19)$ мЗв ($M \pm m$), вік $(59,75 \pm 0,82)$ років}. Аналіз проводили залежно від наявності або відсутності антитіл до хронічної фази вірусної інфекції. Визначення відносної довжини теломер (relative telomere length – RTL) лімфоцитів ПК проводили за допомогою flow-FISH методу (проточно-цитометрична флуоресцентна гібридизація *in situ*), субпопуляції імункомпетентних клітин досліджували з використанням проточної цитометрії (FacsCalibur, BD) і стандартних комбінацій моноклональних антитіл (CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLADR, CD3/16/56, TCR $\gamma\delta$); визначення статусу протівірусного імунітету проводили за допомогою імуноферментного аналізу, зокрема визначали антитіла до хронічної фази захворювання, а саме до вірусу гепатиту С (ВГС), цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ), токсоплазми гондії (ТОКС), вірусу простого герпесу (ВПГ) та вірусу Епштейн-Барр (ВЕБ-VCA IgG та ВЕБ-NA IgG). Об'єкт дослідження – ПК учасників ЛНА на ЧАЕС.

Результати. Скорочення відносної довжини теломер пов'язане з носійством вірусної інфекції на груповому рівні. Статистично достовірні зміни показника RTL було продемонстровано між дослідними групами ($M \pm SD$) (ВГС-негативна $15,27 \pm 3,35$, ВГС-позитивна $13,09 \pm 3,05$, $p < 0,08$, $n = 12/52$) та визначено тенденцію (ЦМВ-негативна $15,99 \pm 5,41$, ЦМВ-позитивна $14,86 \pm 3,46$ ($M \pm SD$), $p < 0,57$, $n = 11/53$; ВПГ-негативна $17,01 \pm 1,35$, ВПГ-позитивна $14,79 \pm 3,80$, $p < 0,33$, $n = 13/51$; ТОКС-негативна $15,94 \pm 3,41$, ТОКС-позитивна $14,30 \pm 3,81$ ($M \pm SD$), $p < 0,23$, $n = 27/37$). Ці односпрямовані зміни можуть бути пов'язані з передчасним старінням імункомпетентних клітин. Опозитні зміни було продемонстровано в групі учасників ЛНА на ЧАЕС з носійством ВЕБ-NA. Визначено статистично достовірне підвищення показника RTL порівняно з групою учасників ЛНА на ЧАЕС з відсутністю антитіл до хронічної фази ВЕБ-NA (EBV-NA-негативна $11,25 \pm 3,02$ ($M \pm SD$), EBV-NA-позитивна $16,15 \pm 3,08$ ($M \pm SD$), $p < 0,001$, $n = 15/49$).

Висновки. Дослідження підтвердило припущення про зв'язок між довжиною теломер лімфоцитів периферичної крові, хронічною вірусною інфекцією та пізніми радіоіндукованими ефектами в імункомпетентних клітинах. Зміни довжини теломер на тлі імунної дисфункції можуть бути ознакою клітинного старіння, а супутня хронічна вірусна інфекція, така як вірус гепатиту С і вірус Епштейн-Барр, може створювати підґрунтя для «помилкової» репарації ДНК, створюючи умови для злоякісної трансформації.

Ключові слова: радіація, відносна довжина теломер, хронічні вірусні інфекції.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 372–381.

✉ Ільєнко Ірина Миколаївна, e-mail: ilyenko@ukr.net

І. М. Ільєнко✉, О. В. Лясківська, О. А. Беляєв, О. Я. Плєскач, В. І. Шинкаренко, Д. А. Бази́ка

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine

Impact of chronic blood viral infection on lymphocyte telomere length in Chornobyl clean-up workers in a remote period after radiation exposure

Objective. To assess whether telomere length in lymphocytes of Chornobyl clean-up workers at a late period 30 years after the exposure to ionizing radiation is influenced by a chronic blood viral infection and to determine role of viral carriage in cellular senescence.

Patients and Methods. Study group included 70 Chornobyl cleanup male workers 30 years after exposure {doses of external exposure (602.67 ± 114.19) mSv ($M \pm m$); age (59.75 ± 0.82) yrs}. Relative telomere length (RTL) was analysed by fluorescence *in situ* hybridization and flow cytometry, immune cell subsets by standard combinations of monoclonal antibodies (CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLADR, CD3/16/56, TCR $\gamma\delta$) and flow cytometry; antiviral immunity was performed determining the chronic phase antibodies to viruses: Hepatitis C (HCV), Cytomegalovirus (CMV), Toxoplasma gondii (TOX), Herpes simplex (HSV) and Epstein-Barr virus (EBV-VCA IgG and EBV-NA IgG). The object of the study was peripheral blood (PB) of clean-up workers.

Results. RTL changes were associated at the group level with the carrier state of the viral infection. RTL shortening was demonstrated as a significant difference between the groups ($M \pm SD$) (HCV-negative 15.27 ± 3.35 , HCV-positive 13.09 ± 3.05 , $p < 0.08$, $n = 12/52$) or as a tendency (CMV-negative 15.99 ± 5.41 , CMV-positive 14.86 ± 3.46 ($M \pm SD$), $p < 0.57$, $n = 11/53$; HSV-negative 17.01 ± 1.35 , HSV-positive 14.79 ± 3.80 , $p < 0.33$, $n = 13/51$; TOX-negative 15.94 ± 3.41 , TOX-positive 14.30 ± 3.81 ($M \pm SD$), $p < 0.23$, $n = 27/37$). These unidirectional changes can be associated with premature early cell aging of immune cells. To the contrary the significant RTL elongation was demonstrated in the group of EBV-NA chronic carriers (EBV-NA-negative 11.25 ± 3.02 ($M \pm SD$), EBV-NA-positive 16.15 ± 3.08 ($M \pm SD$), $p < 0.001$, $n = 15/49$).

Conclusion. The study confirmed the assumption on a relationship existing between the telomere length, chronic viral infection and late effects in immune cells. The changes of telomeres length on the background of immune dysfunction may be a sign of cellular aging, and concomitant chronic blood viral infection such as Hepatitis C, Epstein-Barr viruses carriage could form a background for an error-prone DNA reparation system as a factor of accumulation of pathological conditions, including malignant transformation.

Key words: radiation, relative telomere length, chronic blood virus infections.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:372–381.

ВСТУП

Чорнобильська катастрофа спричинила низку ефектів для здоров'я людини, починаючи від молекулярних і клітинних до підвищення захворюваності населення, особливо в учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС, які є найбільшою групою опромінених осіб. Іонізуюче випромінювання може модифікувати функцію лімфоцитів через оксидативний стрес, розриви ДНК і, як наслідок, призводити до порушень проліферативної активності, апоптозу та клітинного старіння, в яких теломеро-теломеразний комплекс може відігравати вирішальну роль.

Теломери є ДНК-білковим комплексом у кінцевих ділянках хромосом, які скорочуються з кожним поділом клітини. У клітинах крові ранніх стадій диференціювання довжина теломер частково відновлюється за високої активності теломерази, спеціалізованого внут-

INTRODUCTION

The Chornobyl (Chernobyl) accident induced a set of different health effects starting from molecular and cellular to different pathological conditions among the population, especially in clean-up workers, who represent the largest group of exposed by the radiation doses. Ionizing radiation could modify lymphocyte function via oxidative damage, DNA breaks, and resulting changes of proliferation, apoptosis and cellular senescence, where telomere-telomerase complex may play a critical role.

Telomeres, the DNA-protein complexes at the end regions of chromosomes, decrease in length with every cell division. In primary blood cells, telomeres are partly reconstructed by the activity of telomerase, a specialized intracellular enzyme

рішньоклітинного ферменту, що додає певні повторювані фрагменти ДНК до теломер [1]. Незважаючи на активність теломераз, теломери продовжують скорочуватись з кожним поділом клітин, що призводить до порушення їх функціональності та клітинного старіння [2].

Вважається, що скорочення теломер лейкоцитів змінює імунну відповідь, що асоціюється з процесами синтезу прозапальних цитокінів та з більш слабкою реакцією антитіл на вакцини [3]. Продемонстровано, що коротша довжина теломер лейкоцитів пов'язана з розвитком захворювань, асоційованих зі старінням, а також з розвитком імунологічних патологій, включаючи інфекційні захворювання [4, 5], раком [6] і серцево-судинними захворюваннями [7].

Серологічні дослідження показали поширеність вірусних інфекцій у крові (ВГС, ЦМВ) серед різних груп постраждалих після Чорнобильської катастрофи в поєднанні з підвищеною частотою соматичних захворювань, наприклад, тиреоїдитом, зобом щитоподібної залози, артеріальною гіпертонією, діабетом I типу, хронічним гепатитом / гастритом. Найбільшою є частота носійства ЦМВ інфекції та її зв'язок з хронічними захворюваннями — гастритами, артритом, бронхітами у пацієнтів після гострої променевої хвороби. В учасників ЛНА на ЧАЕС частота менша, але перевищує показники неопроміненого контролю. Незважаючи на гостроту ЦМВ-інфекції, на думку деяких авторів, існує й чітка залежність між частотою захворювань та фактом опромінення в 1986 р. [8].

МЕТА

Метою дослідження було оцінити вплив носійства хронічної вірусної інфекції на довжину теломер у лімфоцитах периферичної крові (ПК) учасників ЛНА на ЧАЕС через 30-років після опромінення і визначити роль вірусного носійства у розвитку передчасного клітинного старіння.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Основна група обстеження включала 70 учасників ЛНА на ЧАЕС чоловічої статі, у віддаленому періоді після опромінення (30 років потому). Середні дози зовнішнього опромінення становили ($602,67 \pm 114,19$) мЗв ($M \pm m$), середній вік — ($59,75 \pm 0,82$) років ($M \pm m$). Група учасників ЛНА на ЧАЕС була розподілена та проаналізована залежно від наявності (1) та відсутності (0) антитіл до хронічної фази вірусної інфекції. Об'єкт дослідження — ПК учасників ЛНА на ЧАЕС.

that adds subunit repeats to telomeres [1]. Despite the activity of telomerase, telomeres continue to shorten with repeated cell divisions, leading to disrupted cell function and eventual cell senescence [2].

Leukocyte telomere shortening is supposed to have implications for immunocompetence and is associated with increased synthesis of proinflammatory cytokines and poorer antibody response to vaccines [3]. Shorter leukocyte telomere length also is demonstrated to be associated with aging-related morbidity and mortality from conditions with immune system involvement, including infectious diseases [4, 5], cancer [6], and cardiovascular disease [7].

Serological studies have shown prevalence of blood viral infections (HCV, CMV) among different groups of exposed after Chornobyl with association of a higher incidence with selected somatic diseases, for example, thyroiditis, goiter, arterial hypertension, type 1 diabetes, chronic hepatitis/gastritis, in the clean-up workers. A similar scenario with respect to CMV was also seen, i.e., lower prevalence rates relative to in ARS patients and «association» between CMV status and incidence of chronic gastritis, arthritis, and bronchitis, in the clean-up workers and IR-non-exposed controls. Further, irrespective of CMV status, to authors opinion there was a clear delineation between incidence rate(s) of each of the pathologies and whether or not the person was/was not exposed in 1986 [8].

OBJECTIVE

Aim of the study was to assess whether telomere length in lymphocytes of Chornobyl clean-up workers at a late period 30 years after the exposure to ionizing radiation is influenced by a chronic blood viral infection and to determine role of viral carriage in cellular senescence.

MATERIALS AND METHODS

Study group included 70 Chornobyl clean-up male workers in a remote period after exposure (30 years later). Doses of external exposure were available in patients with average external dose exposure of (602.67 ± 114.19) mSv ($M \pm m$) and mean age 59.75 ± 0.82 ($M \pm m$). Study group of Chornobyl clean-up workers was analyzed due to the presence (1) or absence (0) of antibodies to the chronic phase of viruses infection. The object of the study was PB of clean-up workers.

Дослідження відносної довжини теломер лімфоцитів ПК людини за допомогою flow-FISH методу. Визначення відносної довжини теломер RTL лімфоцитів ПК проводили за допомогою набору Telomere PNA Kit/FITC (Dako Cytometry, Denmark) і flow-FISH методу (проточно-цитометрична флуоресцентна гібридизація in situ). Набір рекомендовано для визначення теломер в ядерних гемопоетичних клітинах з використанням зв'язаних із флуоресцеїном зразків пептиду нуклеїнової кислоти (PNA). В якості контрольних клітин використана лінія лейкемічних клітин K562. Методика проведення flow-FISH аналізу складалась з декількох етапів, а саме: попередня обробка, денатурація, гібридизація (1-й день); промивання, фарбування ДНК, аналіз (2-й день). У результаті проведеної методики зразки, які гібридизуються із PNA кон'югованою з FITC, демонстрували флуоресцентний сигнал по FL1, який вищий ніж фоновий. Робочі гейти були виділені як для дослідних (лімфоцити ПК), так і для контрольних (лінія K562) клітин. Показник RTL був розрахований за формулою 1:

$$RTL = \frac{\text{середнє значення FL1 у дослідних клітин із PNA зондом} - \text{середнє значення FL1 у дослідних клітин без PNA зонду}}{\text{середнє значення FL1 у контрольних клітин із PNA зондом} - \text{середнє значення FL1 у контрольних клітин без PNA зонду}} \times 100$$

Проточна цитометрія. Аналіз субпопуляційного складу та поверхневого фенотипу імунокомпетентних клітин ПК учасників ЛНА на ЧАЕС досліджено методом проточної цитофлуориметрії у прямому імунофлуоресцентному тесті за допомогою панелі моноклональних антитіл (BD, США). Панель МКAT включала: CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLADR, CD3/16/56, TCRγδ (BD, США), які були мічені двома флуорохромами: флуоресцеїнізоціанатом (FITC) та фікоеритрином (PE). Аналіз проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі FACSCalibur (BD, США).

Імуноферментний аналіз. Визначення антивірусного імунітету проводили методом імуноферментного аналізу. Оптичну густину вимірювали за допомогою мікропланшетних рідерів «SUMAL», «Labline-22» і діагностичних систем Diaprof-Med, Vitrotest. Визначали антитіла до хронічної фази захворювання, а саме до вірусу гепатиту С (ВГС), цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ), токсоплазми (ТОКС), вірусу простого герпесу (ВПГ) та вірусу Епштейн-Барр (ВЕБ-VCA IgG та ВЕБ-NA IgG).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Попередніми дослідженнями в лабораторії імуноцитології ННЦРМ показаний зв'язок між RTL, клітинним імунітетом і віком учасників ЛНА на ЧАЕС, однак до-

Telomere analysis by fluorescence in situ hybridization and flow cytometry. The relative telomere length (RTL) was studied using the Telomere PNA Kit / FITC (DakoCytometry, Denmark) for hematopoietic cells using PNA probe labeled with FITC. The kit is recommended for determination of telomeres in nuclear hematopoietic cells using fluorescein-bound nucleic acid peptide samples (PNA). As control cells, the line of leukemic cells K562 was used. FISH stage included several stages, more specifically the preprocessing, denaturation, hybridization (the 1st day), washing, DNA staining, and analysis (the 2nd day). The K562 cell line with long and determined telomere length was used as control cells. Hybridized samples with FITC-labelled PNA were counted at FACSCalibur cytometer. RTL was calculated by the equation as follows:

Формула 1 / Equation 1

$$RTL = \frac{\text{mean FL1 sample cells with probe PNA} - \text{mean FL1 sample cells without probe PNA}}{\text{mean FL1 control cells with probe PNA} - \text{mean FL1 control cells without probe PNA}} \times 100$$

Flow cytometry study. Investigation of the state of cellular immunity of the Chornobyl nuclear power plant accident clean-up workers was performed by flow cytometry by standard protocol for surface flow cytometry technology using a combination of monoclonal antibodies: CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLADR, CD3/16/56, TCRγδ (BD, USA), which were labeled with two fluorochromes, namely the fluorescein isocyanate (FITC) and phycoerythrin (PE). Analysis was performed on laser flow cytometer FACSCalibur (BD, USA).

Enzyme immunoassay. Determination of antiviral immunity was performed by the enzyme immunoassay. The optical density was measured using microplate readers «SUMAL» and «Labline-22» and diagnostic systems (Diaprof-Med, Vitrotest). We determined the chronic phase antibodies to viruses: hepatitis C (HCV), cytomegalovirus (CMV), toxoplasma (TOX), herpes simplex (HSV) and Epstein-Barr virus (EBV-VCA IgG and EBV-NA IgG).

RESULTS AND DISCUSSION

As previous studies have demonstrated connection between the RTL, cellular immunity and age a descriptive analysis of possible dependencies was

Таблиця 1
Вікова характеристика груп обстеження.

Table 1
Mean age by study groups.

Групи обстеження / Groups		Вік, роки / Age, years (M ± SD)
ВГС / HCV	0 – негативна / negative	60,66 ± 6,45
	1 – позитивна / positive	56,66 ± 6,02
ТОКС / TOX	0 – негативна / negative	60,07 ± 6,73
	1 – позитивна / positive	59,74 ± 6,45
ЦМВ / CMV	0 – негативна / negative	57,45 ± 6,37
	1 – позитивна / positive	60,39 ± 6,50
ВПГ / HV	0 – негативна / negative	61,0 ± 6,68
	1 – позитивна / positive	59,62 ± 6,52
ВЕБ-VCA / EBV-VCA	0 – негативна / negative	57,0 ± 7,54
	1 – позитивна / positive	61,80 ± 6,34
ВЕБ-NA / EBV-NA	0 – негативна / negative	60,20 ± 8,54
	1 – позитивна / positive	59,78 ± 5,84

слідження таких залежностей з показниками гуморального імунітету не проводились. На першому етапі дослідження, був проведений аналіз середніх значень віку у групах обстеження (антитіло-позитивних по відношенню до антитіло-негативних пацієнтів) з метою виключення впливу вікового фактору. Не визначено статистично значущої різниці між середніми значеннями віку у групі вірус-позитивних учасників ЛНА на ЧАЕС порівняно з групою вірус-негативного контролю (табл. 1).

Дослідження стану клітинного імунітету в учасників ЛНА на ЧАЕС показало ряд статистично достовірних змін (табл. 2). Виявлено підвищення середніх значень показників відносної кількості CD3⁺19⁺ та CD4⁺8⁺ лімфоцитів ПК у групі учасників ЛНА на ЧАЕС із встановленою хронічною фазою ВПГ у порівнянні з учасниками ЛНА на ЧАЕС, які не контактували з цим

performed. To exclude the influence of the age factor, a descriptive analysis of the mean age by groups was conducted regarding the virus positive related to virus negative patients. There was no statistically significant difference between the mean age values in the group of virus positive clean-up workers of the Chernobyl nuclear power plant accident and the group of virus negative control (Table 1).

A study of the status of cellular immunity in the clean-up workers showed a number of statistically confirmed changes (Table 2). The increase the relative number of CD3⁺19⁺ and CD4⁺8⁺ PB lymphocytes was determined in the group clean-up workers with the established chronic phase of the HCV virus in comparison with clean-up workers

Таблиця 2
Характеристика показників клітинного імунітету учасників ЛНА на ЧАЕС залежно від носійства хронічної вірусної інфекції.

Table 2
Changes in cellular immunity of Chernobyl clean-up workers, depending on the presence of a chronic viral infection.

Показники / Indices	Групи обстеження / Groups	
	0 – ВГС негативна / 0 – HCV negative	1 – ВГС позитивна / 1 – HCV positive
CD3-19+ (%)	8,29 ± 4,51 [#]	11,67 ± 5,35 ^{**}
CD4-8+ (%)	28,04 ± 8,13 [#]	34,95 ± 7,65 ^{***}
	0 – ТОКС негативна / 0 – TOX negative	1 – ТОКС позитивна / 1 – TOX positive
CD3-16+56+ (%)	7,65 ± 5,60 [#]	13,47 ± 9,55 ^{***}
	0 – ЦМВ негативна / 0 – CMV negative	1 – ЦМВ позитивна / 1 – CMV positive
CD3-19+ (%)	12,47 ± 5,97 [#]	8,20 ± 4,27 ^{**}
	0 – ВЕБ-NA негативна / 0 – EBV-NA negative	1 – ВЕБ-NA позитивна / 1 – EBV-NA positive
TCRγδ (%)	6,60 ± 3,84 [#]	3,43 ± 2,47 ^{***}

Примітки. * – p < 0,05; ** – p < 0,001; # – (M ± SD).
Notes. * – p < 0.05; ** – p < 0.001; # – (M ± SD).

вірусом. Імунна дисфункція виявлена в групі учасників ЛНА на ЧАЕС з носійством ТОКС, що проявлялось у підвищенні функціональної активності CD3⁺16⁺56⁺ природних кілерів. Група учасників ЛНА на ЧАЕС, позитивних на ЦМВ-інфекцію, характеризувалась депресією В-клітинної ланки імунітету (табл. 2).

Наявність анти-ВЕБ-NA IgG асоціювалась зі зниженням рівня експресії рецептора TCRγδ. Попередні дослідження продемонстрували зменшення кількості Т-клітин і пригнічення CD3-опосередкованої проліферативної відповіді. Ці дані демонструють зміни по відношенню до попереднього етапу імунологічних досліджень учасників ЛНА на ЧАЕС, які проводились через 15 років після опромінення і продемонстрували відсутність залежностей між носійством ВЕБ та активацією природних кілерів [9, 10].

Проведено порівняльний аналіз показників RTL лімфоцитів ПК у групах учасників ЛНА на ЧАЕС з носійством хронічної вірусної інфекції порівняно з групою вірус-негативного контролю (рис. 1). Було

who did not have contact with this virus. Immune dysfunction manifested in the TOX positive group in increasing the functional activity of CD3⁺16⁺56⁺ natural killers. A group of clean-up workers with a chronic carriage of CMV infection was characterized by depression of the B-cell immunity.

Presence of the anti-EBV-NA IgG was associated with a decrease in the level of expression of the TCRγδ receptor. Previous studies have demonstrated decreased number of T-cells and CD3-antigen mediated proliferative immune response. These findings demonstrate the difference with previous our studies in clean-up workers 15 years after exposure, that have shown an absence of dependencies between EBV and natural killer cells activation [9, 10].

A comparative analysis of RTL indexes of lymphocytes was performed in groups of clean-up workers with chronic viral carriage vs. clean-up workers without a viral infection (Figure 1). It was estab-

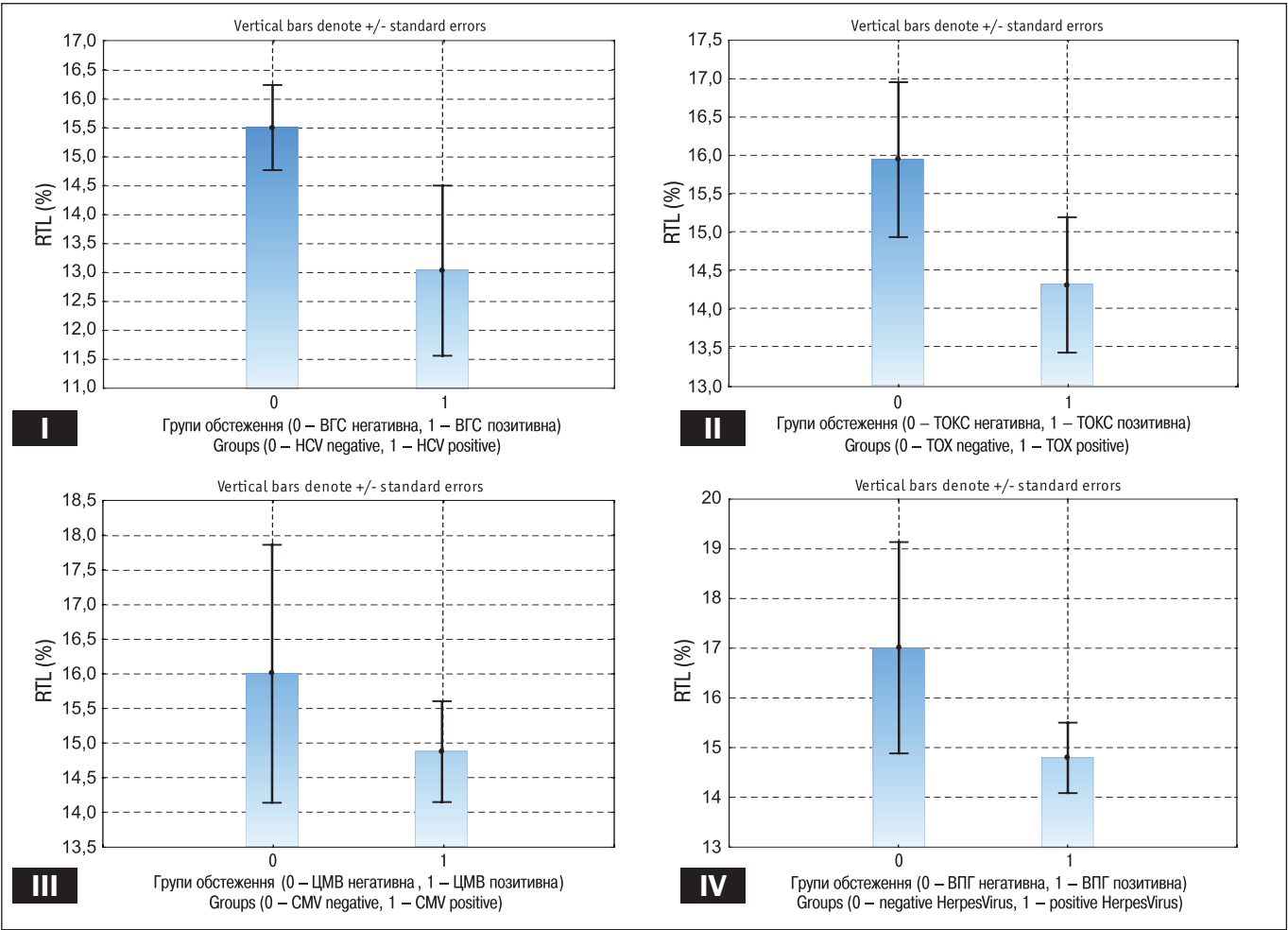


Рисунок 1. Скорочення відносної довжини теломер у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС залежно від носійства хронічної вірусної інфекції (I – ВГС; II – ТОКС; III – ЦМВ; IV – ВПГ).

Figure 1. Shortening of the RTL of PB lymphocytes in Chernobyl clean-up workers, depending on the carrier of the viral infection (I – HCV; II – TOX; III – CMV; IV – HV).

встановлено скорочення відносної довжини теломер лімфоцитів ПК в учасників ЛНА на ЧАЕС залежно від статусу носійства вірусної інфекції. Такі зміни були односпрямованими та показані у групах осіб з хронічним носійством вірусів ВГС, ТОКС, ЦМВ, ВПГ, що може бути пов'язаним з передчасним старінням імунотетних клітин. Не виявлено подібного характеру змін показника RTL у групі учасників ЛНА на ЧАЕС з носійством хронічної ВЕБ-ВСА інфекції.

Протилежні зміни показника RTL визначено у групі учасників ЛНА на ЧАЕС з носійством хронічної ВЕБ-НА IgG інфекції (рис. 2), а саме показано збільшення середнього значення RTL в даній групі. Інфекція вірусу Епштейн-Барр призводить до широкого спектру проліферативних розладів, від інфекційного мононуклеозу до агресивної проліферації, наприклад, гемофагоцитарного синдрому, а також до злоякісної трансформації клітин лімфоїдної та епітеліальної тканин [11]. Імунодефіцитні стани при Епштейн-Барр інфекції можуть супроводжуватися підвищеною частотою розвитку вірус-лімфоцитарної лімфоми. Частота лімфопроліферативних синдромів відповідає ступеню імуносупресії. Інгібування функції Т-лімфоцитів, безсумнівно, дозволяє вірусу уникнути імунного нагляду [12, 13].

Відомо, що тривалу елонгацію теломерних послідовностей вважають однією з ознак злоякісно трансформованих клітин. Виявлене подовження теломер лімфоцитів ПК учасників ЛНА на ЧАЕС, асоційоване з носійством хронічної ВЕБ-НА IgG інфекції на тлі зниженої експресії TCR $\gamma\delta$ рецептора, може бути основою для злоякісного трансформації, і, ймовірно, що хронічне носійство цього вірусу може збільшити ризик онкологічних перетворень у

lished shortening of the relative telomeres length of PB lymphocytes in Chornobyl clean-up workers, depending on the carrier state of the viral infection. Such changes are shown for groups of individuals with HCV, TOX, CMV, HSV and were unidirectional, that can be associated with premature cell aging of immune cells. There is no similar character of changes in the index of RTL in the group of clean-up workers with EBV-VCA chronic carriers.

Opposite to the directional changes in the index of RTL are established in the group of clean-up workers with chronic carrier of the EBV-NA IgG (Figure 2). It was shown the increase of mean value of RTL in this group. Epstein-Barr virus infection leads to a wide spectrum of proliferative disorders, from usually self-healing benign diseases such as infectious mononucleosis, to aggressive non-tumor proliferation, such as hemophagocytic syndrome, and to malignant tumors from lymphoid and epithelial tissues [11]. A number of immunodeficiencies are accompanied by an increased frequency of neoplasms associated with the Epstein virus-lymphocytic lymphoma. Frequency of lymphoproliferative syndromes corresponds to the degree of immunosuppression. Inhibition of T-lymphocyte function undoubtedly allows the virus to evade immune surveillance [12, 13].

It is known that a permanent elongation of telomeres' sequences — a sign of malignantly transformed cells. That fact that telomeres are lengthened in the PB lymphocytes clean-up workers with a chronic form of the EBV-NA IgG against a background of reduced expression of the TCR $\gamma\delta$ can be the basis for malignant transformation and it is likely that the carrier of the virus can increase the risk of oncological transformation in

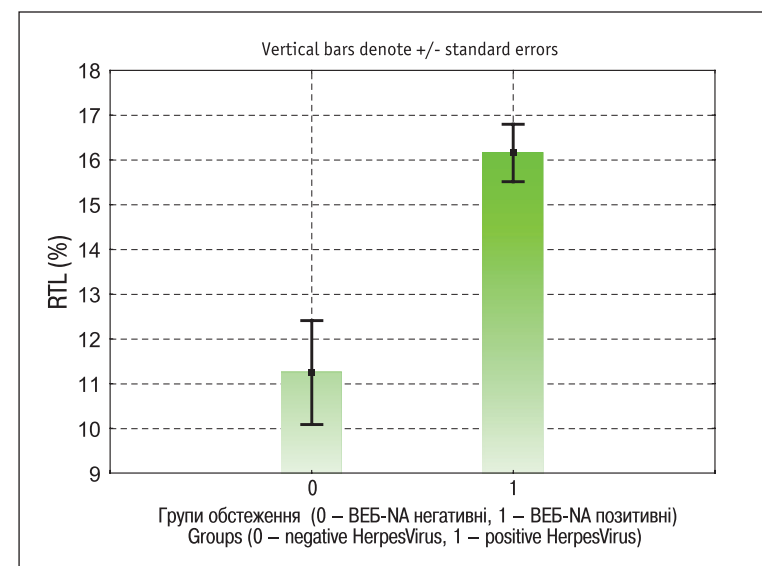


Рисунок 2. Відносна довжина теломер у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС залежно від носійства хронічної ВЕБ-НА IgG вірусної інфекції.

Figure 2. RTL of PB lymphocytes in Chornobyl clean-up workers, depending on the carriage of the EBV-NA IgG.

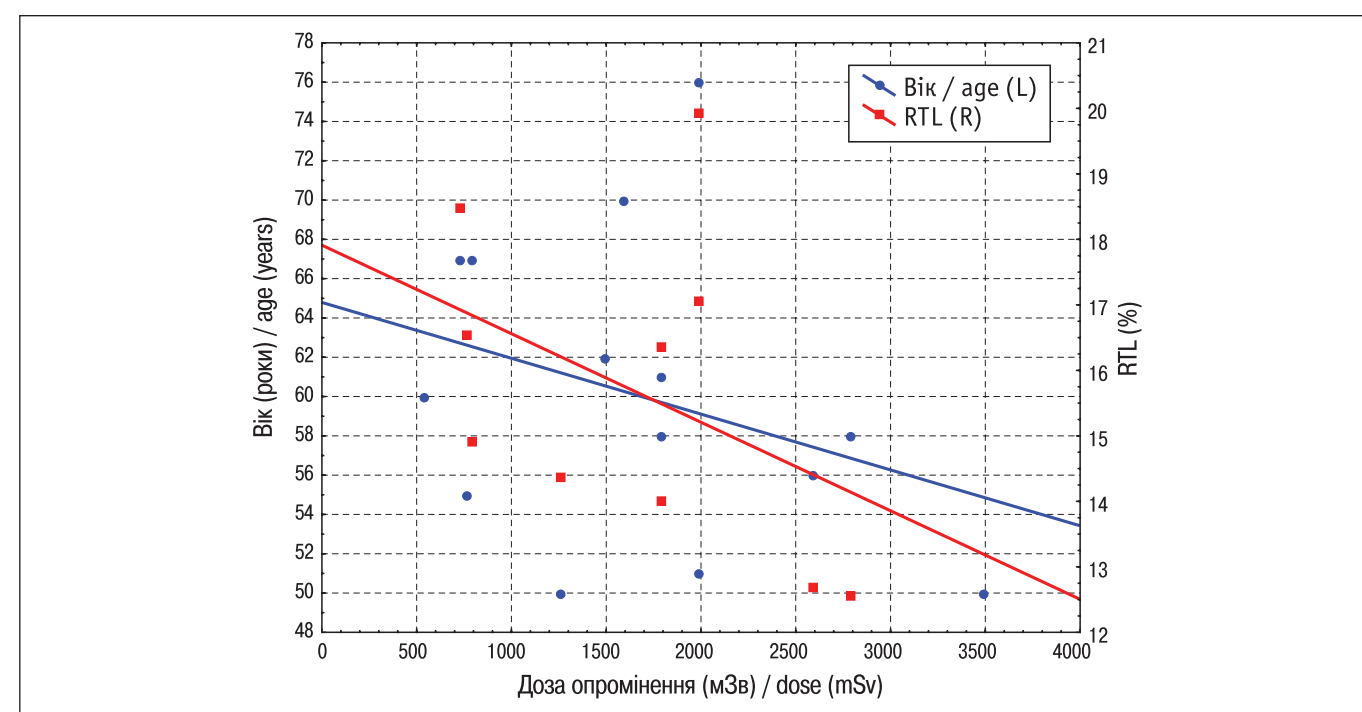


Рисунок 3. Кореляційна залежність між віком, відносною довжиною теломер і дозою зовнішнього опромінення в групі учасників ЛНА на ЧАЕС, опромінених у дозах понад 500 мЗв.

Figure 3. Correlation between age of clean-up workers, lymphocytes RTL and dose of external irradiation in group of Chornobyl clean-up workers with dose more than 500 mSv.

віддаленому періоді після опромінення в широкому діапазоні доз.

Проведене дослідження також продемонструвало залежність між віком, відносною довжиною теломер та дозою зовнішнього опромінення у групі учасників ЛНА з носійством хронічної вірусної інфекції у віддаленому періоді після опромінення у дозах > 500 мЗв (рис. 3). Клітинне старіння відноситься до найбільш контраверсійних процесів, оскільки, з одного боку, в таких клітинах зменшується метаболічна активність і клітина не бере активну участь в імунній відповіді. З іншого боку, така клітина може стати місцем зберігання мутацій і на тлі зменшення імунного нагляду зростає ризик розвитку злоякісного перетворення. Опромінення, особливо в інтервалі високих доз, є додатковим фактором ризику, який впливає як на довжину теломер імунотетних клітин, так і на показники гуморального та клітинного імунітету.

ВИСНОВКИ

Отримані результати частково підтвердили наше припущення про зв'язок між зміною довжини теломер лімфоцитів ПК, хронічною вірусною інфекцією та дозою зовнішнього опромінення в учасників ЛНА на ЧАЕС через 30 років після катастрофи. Зміни довжини теломер на фоні імунної дисфункції можуть бу-

the long-term period after irradiation in a wide range of doses.

The study shows the influence of radiation factor in the dose more than 500 mSv on telomere length of PB lymphocytes and human aging in remote period after exposure in persons with chronic virus infection (Figure 3). Multicomponent confirmed in the development of cellular senescence and aging in general. Cellular aging refers to the most controversial processes, because on the one hand in such cells decreases metabolic activity and the cell does not take an active part in the immune response. On the other hand, such cell can become a storage of mutations and on the background of a decrease in immune surveillance, the risk of malignant transformation increases. An additional risk factor that affects both the length of telomeres and on the indices of humoral and cellular immunity is irradiation, especially high-dose.

CONCLUSIONS

Results partly confirmed our assumption about a relationship between the telomeres length changes, chronically viral infection and radiation dose more than 30 years after the exposure. The changes of telomere length on the background of immune dysfunction may be a signal to start cell

ти сигналом для прискореного клітинного старіння, блокування системи репарації ДНК. Також це може призвести до патологічних станів, включаючи зло-якісні перетворення, і не останню роль у цих проце-сах відіграє носійство хронічних вірусних інфекцій, таких як гепатит С. Такі асоціації були виявлені лише як тенденції у випадку носійства цитомегаловірусної інфекції, токсоплазмозу та вірусу простого герпесу і повинні бути підтверджені у майбутньому. Вплив носійства хронічної Епштейн-Барр вірусної інфекції на довжину теломер є протилежним і може стати відправною точкою для трансформації клітин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kipling D., Wynford-Thomas D., Jones C.J., Akbar A., Aspinall R., Bacchetti S. et al. Telomere-dependent senescence. Nat. Biotechnol. 1999. Vol. 17. no. 4. P. 313-314.
2. Effros R. B. Ageing and the immune system. Novartis Found Symp. 2001. Vol. 235. P. 130-139.
3. Cohen S., Janicki-Deverts D., Turner R. B., Casselheldonbrant M. L., Ha-Sheng Li-Korotky, Epel E. S., Doyle W. J. Association between telomere length and experimentally induced upper respiratory viral infection in healthy adults. JAMA. 2013. Vol. 30, no. 7. P. 699-705.
4. Cawthon R. M., Smith K. R., O'Brien E., Sivatchenko A., Kerber R. A. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. Lancet. 2003. Vol. 361(9355). P. 393-395.
5. Fitzpatrick A. L., Kronmal R. A., Kimura M., Gardner J. P., Psaty B. M., Jenny N. S. et al. Leukocyte telomere length and mortality in the Cardiovascular Health Study. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66, no.4. - P. 421-429.
6. Willeit P., Willeit J., Mayr A., Weger S., Oberhollenzer F., Brandstatter A., et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. JAMA. 2010. Vol. 304, no. 1. P. 69-75.
7. Weischer M., Bojesen S. E., Cawthon R. M., Freiberg J. J., Freiberg J. J., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Short telomere length, myocar-dial infarction, ischemic heart disease, and early death. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012. Vol. 32, no. 3. P. 822-829.
8. Chumak A. A., Abramenko I. V., Bilous N. I., Filonenko I. A., Kostin O. V., Pleskach O. Y., Pleskach G. V., Efremova N., Yanko J. Persistent infections and their relationship with selected oncologic and non-tumor pathologies. J. Immunotoxicol. 2010. Vol. 7, no. 4. P. 279-288.
9. Chumak A. A., Abramenko I. V., Belous N. I., Bazyka D. A., Azarskova M. V. [The presence of the genome of the Epstein-Barr virus in peripheral blood mononuclear cells of Chernobyl clean-up workers does not correlate with the proliferation of natural killer cells]. International Journal of Radiation Medicine. 2001. No. 3-4. P. 97-105. Russian.
10. Chumak A. A., Bazyka D. A., Abramenko I. V., Belyaeva N. V., Pleskach O. Ya., Boychenko P. K. [Flow cytometry in assessing cellular immunity in persons affected by the Chernobyl disaster with chronic viral infections]. Interdistrict Collection «Hematology and Blood Transfusion». 2004. Iss. 32. P. 92-96. Russian.

aging, closed to violations DNA reparation sys-tem in the remote period after irradiation can lead to pathological conditions, including malig-nant transformation, and the possible contribu-tive role in these processes of chronic viral infec-tions such as Hepatitis C. For Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii and Herpes Simplex such associations were revealed only as tendencies and have to be confirmed in future. The influence of Epstein-Barr virus carriage on telomere length is the opposite and could be a starting point for cell transformation.

REFERENCES

1. Kipling D, Wynford-Thomas D, Jones CJ, Akbar A, Aspinall R, Bacchetti S, et al. Telomere-dependent senescence. Nat Biotechnol. 1999;17(4):313-4.
2. Effros RB. Ageing and the immune system. Novartis Found Symp. 2001;235:130-9.
3. Cohen S, Janicki-Deverts D, Turner RB, Casselheldonbrant ML, Ha-Sheng Li-Korotky, Epel ES, Doyle WJ. Association between telomere length and experimentally induced upper respiratory viral infection in healthy adults. JAMA. 2013;30(7):699-705.
4. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in peo-ple aged 60 years or older. Lancet. 2003;361(9355):393-5.
5. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Kimura M, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, et al. Leukocyte telomere length and mortality in the Cardiovascular Health Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011;66(4):421-9.
6. Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Brandstatter A, et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. JAMA. 2010;304(1):69-75.
7. Weischer M, Bojesen SE, Cawthon RM, Freiberg JJ, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(3):822-9.
8. Chumak AA, Abramenko IV, Bilous NI, Filonenko IA, Kostin OV, Pleskach OY, Pleskach GV, Efremova N, Yanko J. Persistent infec-tions and their relationship with selected oncologic and non-tumor pathologies. J Immunotoxicol. 2010;7(4):279-88.
9. Chumak AA, Abramenko IV, Belous NI, Bazyka DA, Azarskova MV. [The presence of the genome of the Epstein-Barr virus in peripher-al blood mononuclear cells of Chernobyl clean-up workers does not correlate with the proliferation of natural killer cells]. International Journal of Radiation Medicine. 2001;(3-4):97-105. Russian.
10. Chumak AA, Bazyka DA, Abramenko IV, Belyaeva NV, Pleskach O.Ya., Boychenko PK. [Flow cytometry in assessing cellular immu-nity in persons affected by the Chernobyl disaster with chronic viral infections]. Interdistrict Collection «Hematology and Blood Transfusion». 2004;32:92-6. Russian.

11. Avdeenko T. V., Matveenko O. A. [Characteristics of humoral immune response to epstein-barr virus and helicobacter pylori infection in patients with gastric epithelial dysplasia and gastric cancer]. In: Choynzonov E. L., Galazhinskiy E. V., Cherdyntseva N. V., editors. [Current issues in experi-mental and clinical oncology: Proceedings of the All-Russian Conference of young scientists in memory of Academician N.V. Vasilyev]; 2016 May 13; Tomsk, Russia. Tomsk: Tomsk University press; 2016. p. 11-13. Russian.
12. Albanese M., Tagawa T., Bouvet M., Maliqi L., Maliqi L., Lutter D., Hoser J., et al.. Epstein-Barr virus microRNAs reduce immune surveillance by virus-specific CD8+ T cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113, no. 42. P. E6467-E6475.
13. Kayamba V., Monze M., Asombang A. W., Zyambo K., Kelly P. Serological response to Epstein-Barr virus early antigen is associated with gastric cancer and human immunodeficiency virus infection in Zambian adults: a case-control study. Pan. Afr. Med. J. 2016. doi: 10.11604

Стаття надійшла до редакції 31.08.2017

Received: 31.08.2017

УДК: 612.4: 616-008.9:616-001.28

О. В. Камінський✉, О. В. Копилова, Д. Є. Афанасьєв, О. В. Мазуренко, С. Я. Березовський

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

ПЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ОСІБ, ОПРОМІНЕНИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС ДОРОСЛОГО ТА ДИТЯЧОГО ВІКУ, МЕТОДОЛОГІЯ ЇХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета. Визначення поширеності гіперплазій прищитоподібних залоз у опроміненних внаслідок аварії на ЧАЕС дорослих та їх нащадків при скринінговому ультразвуковому дослідженні та відпрацювати його методологію.

Матеріали та методи. Пілотне проспективне дослідження поширеності гіперплазії ПЩПЗ серед осіб, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) дорослого віку (686 осіб) та їх нащадків (54 дітей) проведено УЗД ЩПЗ та ПЩПЗ, з яких 339 відносилися до учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, 32 особи – евакуйовані з 30-км зони відчуження та 224 осіб з групи контролю. Проведено ультразвукове дослідження щитоподібної та прищитоподібних залоз за стандартною методикою. Додатково у дітей з гіперплазією прищитоподібних залоз проводилось вибіркове дослідження рівня 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові. При розрахунку статистичної значущості, її рівень $p \leq 0,05$ вважали статистично достовірним.

Результати. Прищитоподібні залози – це декілька невеликих але впливових ендокринних залоз, що синтезують паратгормон, регулюють, головним чином, фосфорно-кальцієвий обмін. Недостатня (гіпопаратиреоз) або надлишкова (гіперпаратиреоз) функція прищитоподібних залоз є шкідливими для пацієнтів, впливає на стан нервової та серцево-судинної системи. Прищитоподібні залози можуть накопичувати ізотопи цезію, стронцію і радіоактивного йоду. Отримані дані свідчать про підвищення частоти клінічно значущих гіперплазій прищитоподібних залоз (понад 9 мм у дорослих, більше 5 мм у дітей) серед опроміненних осіб внаслідок аварії на ЧАЕС (28,64 %) та їх нащадків (23,8–70,6 %), перш за все тих, які мешкають на забруднених територіях дорослого віку в порівнянні з контрольною групою (неопромінені – 24,15 %). Іншою групою ризику були евакуйовані з 30-км зони відчуження – категорія осіб, яка зазнала дії поглинутих ізотопів йоду в перші дні аварії на ЧАЕС.

Ці дані демонструють чутливість прищитоподібних залоз до дії інкорпорованих ізотопів (йоду, цезію і стронцію), що у віддалені терміни опромінення створюють умови для структурно-функціональних змін у системі регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, є підґрунтям для значної поширеності остеопенії та остеопорозу у опроміненних осіб та їх нащадків. Необхідно провести низку досліджень для подальшого уточнення отриманих даних та розкриття гормональних механізмів впливу іонізуючого випромінювання на прищитоподібних залоз.

Висновки. Прищитоподібні залози є радіаційно чутливими до дії ізотопів стронцію, цезію та йоду, які обумовлюють їх опромінення та наступні структурно-функціональні зміни, що є передумовою розвитку остеопенії та остеопорозу в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС та їх нащадків. Висока частота гіперплазії прищитоподібних залоз виявлена в мешканців радіаційно забруднених територій (довготривале опромінення ізотопами цезію), а також у евакуйованих з 30 км зони відчуження (опромінення ізотопами йоду в перші дні аварії).

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, опромінення, постраждалі внаслідок аварії, учасники ліквідації наслідків аварії, іонізуюче випромінювання, діти, прищитоподібні залози, гіперплазія.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 382–394.

✉ Камінський Олексій Валентинович, e-mail: KaminskyiOleksii@gmail.com

O. V. Kaminskyi✉, O. V. Kopylova, D. Ye. Afanasyev, O. V. Mazurenko, S. Ya. Berezovskyi

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine

Pilot study of parathyroid glands in adult and pediatric subjects exposed to ionizing radiation after the ChNPP accident, methodology of parathyroid diagnostic ultrasound

Objective. Estimation of the parathyroid hyperplasia prevalence after the ChNPP accident in adults exposed to ionizing radiation and their descendants using the diagnostic ultrasound and its methodology elaboration.

Materials and methods. The pilot prospective study of the prevalence of parathyroid hyperplasia among the Chornobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) accident adult survivors (n=686) and their descendants (54 children) was performed using diagnostic ultrasound examination of thyroid and parathyroids. Among the study subjects there were 339 ChNPP accident clean-up workers (ACUW), 32 persons were evacuated from the 30-km exclusion zone and 224 ones were included to the control group. Diagnostic ultrasound of thyroid and parathyroids was performed according to the standard method. Additionally, in children with parathyroid hyperplasia an additional assay of 25-hydroxyvitamin D levels in serum was performed. In calculating the statistical significance, its level $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results. Parathyroids are a few small but critically important endocrine glands that synthesize parathyroid hormone, regulating mainly phosphoric-calcium metabolism. Insufficient (hypoparathyroidism) or excessive (hyperparathyroidism) function of parathyroids is harmful to the patients affecting the state of nervous and cardiovascular system. Parathyroidss can accumulate isotopes of cesium, strontium and radioactive iodine. The available data testify to an increased incidence of clinically significant hyperplasia of parathyroids (more than 9 mm in adults and more than 5 mm in children) among persons exposed to ionizing radiation as a result of the accident at the ChNPP (28.64%) and their descendants (23.8–70.6%). First of all are concerned those adults who live in contaminated areas in comparison with the control group (24.15% in not irradiated). Evacuees from the 30-km exclusion zone being the category of people who were exposed to the absorbed iodine isotopes in the first days of the Chernobyl accident are the another risk group. These data demonstrate sensitivity of parathyroidss to the impact of incorporated isotopes (iodine, cesium and strontium), which in the long-term exposure create conditions for structural and functional changes in regulation of phosphorous-calcium metabolism being the basis for a significant prevalence of osteopenia and osteoporosis in irradiated individuals and their descendants. A number of further studies are required to clarify the findings and to disclose the hormonal mechanisms of radiation effects on parathyroids.

Conclusions. Parathyroid glands are radiosensitive and susceptible to effects of strontium, cesium and iodine isotopes, which cause parathyroid irradiation and subsequent structural and functional changes, being a prerequisite for development of osteopenia and osteoporosis in the ChNPP accident survivors and their descendants. High incidence of parathyroid hypertrophy is found in the inhabitants of the radiation-contaminated territories (long-term irradiation by cesium isotopes), as well as in evacuated from the 30-km exclusion zone (irradiation by iodine isotopes in the early days of the accident).

Key words: accident at ChNPP, irradiation, accident survivors, accident clean-up participants, ionizing radiation, children, parathyroid glands, hyperplasia.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:382–394.

Прищитоподібні залози (ПЩПЗ) – це декілька невеликих але впливових ендокринних залоз, які за розміром та формою нагадують рисове зернятко, що синтезують паратгормон (ПРГ), регулюють, головним чином, фосфорно-кальцієвий обмін. Недостатня (гіпопаратиреоз) або надлишкова (гіперпаратиреоз) функція ПЩПЗ є шкідливими для пацієнтів. Дія цих залоз значно ширша, впливає на

Parathyroids are a few small (resembling by size and shape a rice grain) but critically important endocrine glands that synthesize parathyroid hormone (PTH), regulating mainly phosphoric-calcium metabolism. Insufficient (hypoparathyroidism) or excessive (hyperparathyroidism) function of parathyroids is harmful to the patients. Role of these glands is much wider, as they make

стан нервової та серцево-судинної систем (артеріальний тиск, серцевий ритм), шлунково-травний тракт та інше.

При дисбалансі функціонального стану ПЩПЗ завжди страждає опорно-руховий апарат, виникає висока ймовірність розвитку остеопенії або остеопорузу, пов'язаних з ними переломів навіть при незначному навантаженні, може виникати дискінезія жовчних шляхів, гіпотонія жовчного міхура, утворення конкрементів в ньому та/або у нирках, кальцифікація судин і клапанів серця, утворення ерозій і виразки слизової шлунку, дванадцятипалої кишки, та т.п. При порушеннях засвоєння кальцію або вітаміну D розмір ПЩПЗ може змінюватись. Частіше спостерігається збільшення їх розмірів (гіперплазія) або з них формуються доброякісні (аденоми), рідко злоякісні пухлини (рак), виникає первинний або третинний гіперпаратиреоз, які потребують хірургічного лікування.

Діяльність ПЩПЗ безпосередньо залежить від рівня в крові вітаміну D, який здійснює активний транспорт поглиненого кальцію до крові, а також засвоєння фосфору та магнію. Головною функцією ПЩПЗ є регуляція нормальної концентрації кальцію в крові в межах вузького фізіологічного діапазону та структурного вмісту у кістках (депонування). Існує особливе зворотне сігмоїдальне співвідношення між концентрацією кальцію і ПТГ — незначна зміна концентрації кальцію призводить до значного підвищення секреції ПТГ [1].

Кальцій поглинається з тонкого кишечника за рахунок двох механізмів. Активний транспорт — стимулюється 1,25-гідроксивітаміном D та відбувається через епітеліальний канал кальцію TRPV6. Пасивний транспорт здійснюється через парацелюлярний дифузний процес, який виявляє лінійну залежність. Поглинання кальцію з кишечника знижується з віком [1].

Нирки також діють як регулятор рівня кальцію в плазмі крові. Під контролем ПТГ відбувається реабсорбція кальцію, натрію і калію в проксимальних канальцях, підвищуючи трансепітеліальну різницю потенціалів. При підвищенні реабсорбції натрію, збільшується затримка кальцію. Зменшення в сироватці крові кальцію викликає пригнічення CASR і стимулює швидку секрецію ПТГ і тривалий ріст клітин ПЩПЗ.

На поверхні клітин ПЩПЗ знаходяться рецептори, які здатні визначати концентрацію фосфору і кальцію в сироватці крові. Функція ПЩПЗ регулюється зворотним біологічним зв'язком: спеціалізовані рецептори реагують на рівень кальцію в

effect on the state of nervous and cardiovascular systems (modulation of arterial pressure and heart rate), gastrointestinal tract, etc.

With imbalance in the functional state of parathyroids the locomotor system is always affected with high probability of developing osteopenia or osteoporosis associated with fractures, even upon insignificant load. Moreover the biliary dyskinesia may occur, gallstone hypotension, formation of concrements in it and/or in the kidneys, calcification of blood vessels and heart valves, erosion and ulceration of the mucous membrane of stomach, duodenum, etc. In case of abnormal calcium or vitamin D assimilation the size of parathyroids may change, more often there is an increase in their size (hyperplasia), otherwise benign (adenomas) or malignant tumors (cancer) develop from them. Also if primary or tertiary hyperparathyroidism arises the surgical treatment is required.

Parathyroid activity depends directly on serum level of vitamin D, which controls an active transport of absorbed calcium to the blood, as well as absorption of phosphorus and magnesium. Regulation of normal serum calcium concentration within the narrow physiological range and structural content in the bones (depositing) are the main function of parathyroids. There is a specific reverse sigmoidal relationship between the concentration of calcium and PTH, namely a slight change in calcium concentration leads to a significant increase in secretion of PTH [1].

Calcium is absorbed from the small intestine by the two mechanisms. Active transport is stimulated by the 1,25-hydroxyvitamin D and occurs through the epithelial calcium channel TRPV6. Passive transport is carried out through a paracellular diffuse process featuring a linear dependence. Intestinal calcium absorption is decreased with age [1].

Kidneys are also involved in regulation of plasma calcium level. Under the control of PTH a reabsorption of calcium, sodium and potassium occurs in proximal tubules, increasing the transepithelial potential difference. With increased sodium reabsorption retention of calcium increases. Reduced serum calcium level leads to inhibition of calcium-sensing receptor (CaSR) and stimulates rapid secretion of PTH and prolonged growth of parathyroid cells.

There are receptors on the surface of parathyroid cells that can determine serum concentration of phosphorus and calcium. Parathyroid function is regulated by the inverse biological linkage, namely the specialized receptors react to the plasma level of cal-

плазмі, синтезуючи і викидаючи в кров при необхідності лише ПТГ, або кальцитонін —гормон С-клітин щитоподібної залози (ЩПЗ), які є антагоністами один до одного. В попередніх дослідженнях показано, що в Україні існує висока частота остеопеній і остеопорузу, патології ПЩПЗ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення поширеності гіперплазій прищитоподібних залоз у опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС дорослих та їх нащадків при скринінговому ультразвуковому дослідженні (УЗД) та відпрацювати його методологію.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пілотне проспективне дослідження поширеності гіперплазії ПЩПЗ серед осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС дорослого віку (686 осіб) та їх нащадків (54 дітей) проведено УЗД ЩПЗ та ПЩПЗ, з яких 339 відносилися до учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), 32 особи — евакуйовані з 30-км зони відчуження та 224 осіб з групи контролю (табл. 1).

Було обстежено 71 дитину у віці 12-16 років, народжених від осіб, які були опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС, з яких 12 — діти батьків евакуйованих з м. Прип'ять, 42 — від батьків, які мешкають на радіоактивно забруднених терито-

cium synthesizing and releasing the PTH if necessary, otherwise the calcitonin that is a hormone thyroid gland C-cells is secreted. Both hormones are antagonists to each other. It has been shown in previous studies that there is a high incidence of osteopenia, osteoporosis, and parathyroid disorders in Ukraine.

OBJECTIVE

Estimation of the parathyroid hyperplasia prevalence after the ChNPP accident in adults exposed to ionizing radiation and their descendants using the screening diagnostic ultrasound (DUS) and its methodology elaboration.

MATERIALS AND METHODS

The pilot prospective study of parathyroid hyperplasia prevalence in the Chornobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) accident adult survivors (n=686) and their descendants (54 children) was performed using diagnostic ultrasound examination of thyroid and parathyroids. Among the study subjects there were 339 ChNPP accident clean-up workers (ACUW), 32 evacuees from the 30-km exclusion zone and 224 persons were included to the control group (Table 1).

There were examined 71 children aged 12–16 years old born of persons who were exposed as a result of the ChNPP accident, of which 12 were children of parents evacuated from the city of Prypiat, 42 were of parents living in radioactive

Таблиця 1

Чисельна характеристика розподілу пацієнтів (дорослих і дітей) за групами, яким проведено ультразвукове дослідження щитовидної та прищитоподібних залоз.

Table 1

Numerical characteristics of patients (adults and children) distribution in groups that have undergone diagnostic ultrasound of thyroid and parathyroids.

Категорія обстежених осіб / category of examined persons	Кількість / number
Учасники наслідків аварії на ЧАЕС / ChNPP accident clean-up workers	339
Евакуйовані з 30-км зони відчуження / evacuees from the 30-km exclusion zone	32
Мешканці радіоактивно забруднених територій / population of contaminated territories	185
Потерпілі внаслідок аварії на ЧАЕС / ChNPP accident survivors	129
Робітники ядерної промисловості / nuclear industry workers	1
Всього опромінених осіб (дорослих) / exposed adults total	686
Нашадки опромінених осіб (діти) / descendants of the exposed persons (children):	54
> народжені від батьків, евакуйованих з 30-км зони / born of evacuees from the 30-km zone	12
> мешканці радіоактивно забруднених територій / living on contaminated territory	42
Контрольна група / control group:	
> дорослі / adults	17
> діти / children	207
Всього обстежено / examined persons total:	
> дорослих / adults	893
> дітей / children	71

Таблиця 2
Чисельний склад груп дітей, які пройшли ультразвукове дослідження щитовидної та прищитоподібних залоз.

Групи дослідження / study groups	Кількість / number
Нашадки осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, з них / descendants of the ChNPP accident survivors, including:	
➢ діти, народжені від батьків, евакуйованих з 30-км зони відчуження / children of evacuees from the 30-km exclusion zone	12
➢ діти, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях / children living on contaminated territories	42
Діти, мешканці м. Києва (група порівняння) / children living in Kyiv (comparison group)	17
Всього / total:	71

ріях, 17 — мешканці м. Києва (група порівняння) (табл. 2).

Проведено ультразвукове дослідження щитоподібної та прищитоподібних залоз за стандартною методикою. Додатково у дітей з гіперплазією ПЩПЗ проводилось вибіркове дослідження рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH) D) у сироватці крові. При розрахунку статистичної значущості, її рівень $p \leq 0,05$ вважали статистично достовірним.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані свідчать про незначне підвищення частоти всіх гіперплазій ПЩПЗ серед мешканців забруднених територій дорослого віку (28,64 %) в порівнянні з контрольною групою (неопромінені — 24,15 %). Встановлено статистично вірогідне ($p < 0,05$) збільшення об'ємів ПЩПЗ розміром понад 9 мм у опроміненних внаслідок аварії на ЧАЕС в категоріях евакуйованих з 30-км зони відчуження, мешканців радіоактивно забруднених територій та потерпілих внаслідок цієї аварії, по відношенню до групи контролю (табл. 3).

Таблиця 3
Частота виявлення гіперплазії прищитоподібних залоз у дорослих осіб, встановленої при проведенні ультразвукового дослідження.

Категорія обстежених осіб Category of examined persons	Гіперплазія ПЩПЗ Parathyroid hyperplasia	Збільшення > 9 мм Enlargement >9 mm
Учасники наслідків аварії на ЧАЕС / ChNPP accident clean-up workers, n = 339	16,81 % (57)	5,3 % (18)
Евакуйовані з 30-км зони відчуження / Evacuees from the 30-km exclusion zone, n = 32	15,62 % (5)	9,4 (3)*
Мешканці радіоактивно забруднених територій / population of contaminated territories, n = 185	28,64 % (53)	9,2 (17)*
Потерпілі внаслідок аварії на ЧАЕС / ChNPP accident survivors, n = 129	20,93 % (27)	20,9 (10)*
Робітники ядерної промисловості / nuclear industry workers, n = 1	1	1
Всього опромінених осіб / exposed total, n = 686	20,84 % (143)	7,14 (49)
Контрольна група / control group, n = 207	24,15 % (50)	6,76 (14)

Примітка. * — $p < 0,05$.
Note. * — $p < 0,05$.

Це можна пояснити відомим фактом про можливий негативний вплив іонізуючого випромінення (ІВ) на стан ПЩПЗ [2–6]. Відомо, що ізотопи цезію (^{137}Cs) і стронцію (^{90}Sr) є тропними до системи регуляції фосфорно-кальцієвого обміну та кісткової тканини, безпосередньо накопичуються у ПЩПЗ, обумовлюють їх опромінення, наслідком чого можуть бути зміна структури або функції, порушення в системі фосфорно-кальцієвого обміну. Ізотопи цезію діють подібно калію, накопичуються переважно у м'яких тканинах (легенях, серці, клітинах крові та ін.), а стронцію — як антагоністи кальцію. ^{90}Sr тропний до кісткової тканини та ПЩПЗ [11, 12], а ^{137}Cs і ^{134}Cs — безпосередньо до ПЩПЗ [13–15].

Враховуючи, що мешканці радіоактивно забруднених територій (десятиліттями) проживають в місцевостях (2293 населених пунктів, (~ 1,54 млн. осіб)), забруднених переважно ^{137}Cs , ^{134}Cs і ^{90}Sr , що обумовили дози опромінення в межах 10–50 мЗв [7]. Ці категорії людей щоденно довготривало поглинають культивовані, лісові та тваринні продукти харчування (картоплю, гриби, молоко та інші), які накопичили тропні до ПЩПЗ ізотопи з ґрунтів. Такий альтеруючий ланцюг «ґрунт-рослини-продукти харчування» обов'язково повинен впливати на систему регуляції фосфорно-кальцієвого обміну з наступним формуванням остеопенії та остеопорозу [7].

Переконливі дані про підвищений вміст у крові ПТГ та надлишковий ризик гіперпаратиреозу свого часу були опубліковані японськими авторами за результатами тривалих досліджень у осіб, які пережили атомні бомбардування [8]. Згодом, підвищений рівень ПТГ був виявлений у пацієнтів після променевої терапії областей голова-шия із латентним періодом 20–45 років [9]. Низка подальших досліджень підтвердила вплив ІВ на ПЩПЗ після лікуванням радіоактивним йодом захворювань ЩПЗ з наступним розвитком гіпопаратиреозу [10–16]. Зовнішня променева терапія у дитячому віці була пов'язана з набагато коротшим латентним періодом — менше 20 років у ~80% випадків [14–15].

Встановлено, що через 25 років після опромінення у високих дозах внаслідок аварії ЧАЕС виявили первинний гіперпаратиреоз у ~25% УЛНА ($p < 0,001$) [16], що проявлявся підвищеним вмістом у крові ПТГ та іонізованого кальцію. Він не був вторинним ефектом нестачі вітаміну, оскільки, поряд із гіперкальціємією, спостерігався нормальний вміст у крові 25-гідроксिवітаміну D.

Таким чином можна припустити, що вперше були отримані клінічні дані, які свідчать про існування

This can be explained by the well-known fact of possible hazardous effect of ionizing radiation (IR) on parathyroid [2–6]. It is known that isotopes of cesium (^{137}Cs) and strontium (^{90}Sr) being tropic to the system of regulation of phosphorous-calcium metabolism and bone tissue are directly accumulates in parathyroid. Resulting parathyroid irradiation may result in changes in parathyroid structure or function with disorders in the system of phosphoric-calcium metabolism. Isotopes of cesium ^{137}Cs and ^{134}Cs resembling the potassium accumulate mainly in soft tissues, i.e. lungs, heart, blood cells etc., and directly in parathyroid [13–15]. Strontium in its turn being an antagonist of calcium with its isotope ^{90}Sr is tropic to bone tissue and parathyroid [11, 12].

Inhabitants of radioactive contaminated territories (2293 settlements, ~ 1.54 million people) for decades live in areas contaminated mainly by ^{137}Cs , ^{134}Cs and ^{90}Sr with resulted radiation doses in the range of 10–50 mSv [7]. These categories of people daily consume cultivated food products, wood products and animal food including potatoe, mushrooms, milk, etc., which accumulate from soil the radioactive isotopes tropic to parathyroid. Such an altering chain of «soil-plants-food» must necessarily influence the regulation of phosphorous-calcium metabolism with subsequent formation of osteopenia and osteoporosis [7].

Convincing data on elevated serum PTH levels and excessive risk of hyperparathyroidism in due time were published by the Japanese authors on the basis of long-term studies in survivors of the atomic bombardments [8]. Subsequently the elevated PTH levels were detected after the radiation therapy on the head and neck with a latent period of 20–45 years [9]. A number of further studies have confirmed the effect of IR on parathyroid after radioiodine active of thyroid disease with subsequent development of hypoparathyroidism [10–16]. External radiation therapy in childhood was associated with a much shorter latent period — less than 20 years in ~ 80% of cases [14–15].

It was established that 25 years after irradiation in high doses due to the ChNPP accident the primary hyperparathyroidism was detected in ~ 25% of the ACUW ($p < 0.001$) [16], which was manifested by elevated PTH and ionized calcium levels in the blood. It was not a secondary effect of vitamin deficiency, since, along with hypercalcaemia, the normal blood levels of 25-hydroxyvitamin D were observed.

Thus, we can assume that clinical data were first obtained, which testifies to existence of a possible

можливого негативного впливу на стан ПЩПЗ мешканців радіоактивно забруднених територій за рахунок довготривалого накопичення ними ізотопів, перш за все цезію, а також внаслідок минулої дії іонізуючого випромінювання за рахунок аварійної інкорпорації радіоактивного йоду. Встановлення підвищеної частоти гіпертрофій ПЩПЗ є наслідком існуючого довготривалого напруження у системах регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, що пояснює значну поширеність остеопенії та остеопорозу в осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, дані, які були отримані в попередніх дослідженнях.

В інших категоріях постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (УЛНА), які отримували більші дози опромінення (короткочасно або довготривало) в цілому не встановлено вагомих змін у ПЩПЗ, однак такі свідчення отримані при порівнянні груп дослідження з контрольною групою для ПЩПЗ розміром понад 9 мм, які є найбільш клінічно значимими. Відомо, що гіперплазія ПЩПЗ не рідко супроводжується збільшенням синтезу і секреції до крові ПТГ, який уповільнено призводить до активації остеокластів та збільшення концентрації оксіпроліну у крові, до пригнічення рівня остеокальцину, та, як наслідок, до зниження щільності кісткової тканини — до остеопенії (Т-критерій $\geq -1,0$) та остеопорозу (Т-критерій $> -2,5$).

Стан прищитоподібних залоз дітей, які народилися від батьків з опроміненою щитоподібною залозою
Вивчення стану ПЩПЗ дітей, які народилися від батьків з опроміненою ЩПЗ є вкрай актуальним враховуючи, що ці особи на момент аварії перебували в дитячому та підлітковому віці та зазнали їх опромінення (0,15–0,75 Гр), є на даний час дітьми першого покоління, народжених після аварії на ЧАЕС.

При УЗД ПЩПЗ 71 дитини пубертатного віку, які народилися від батьків, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, збільшення об'єму, що перевищує вікові нормативи, визначено у 23 (32,4 %). Зниження ехогенності тканини відмічалось у 8 (11,3 %) дітей. Найчастіше гіперплазія ПЩПЗ виявлялась у дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях (табл. 4).

Серед дітей, народжених від мешканців радіоактивно забруднених територій, значно частіше виявляється гіперплазія ПЩПЗ 45,2 % проти 33,3 % в групі дітей народжених від батьків евакуйованих з 30-км зони. Особливо відмічається різниця між гру-

unfavorable parathyroid effect in inhabitants of radioactively contaminated territories due to the long-term accumulation of isotopes, especially cesium, as well as due to the past effects of ionizing radiation due to accidental incorporation of radioactive iodine Identification of elevated incidence of parathyroid hypertrophy is a consequence of the existing long-term strain in regulation systems of phosphorus-calcium metabolism. The mentioned above explains a significant prevalence of osteopenia and osteoporosis in subjects exposed after the ChNPP accident, according to the data obtained in previous studies.

In other categories of the ChNPP accident survivors, namely in the ACUW who had received higher radiation doses from the short-term or long-term exposure there was as a whole no significant parathyroid abnormalities. Such evidence however was obtained by comparing the study groups with a control group for the parathyroids larger than 9 mm which are most clinically significant. It is known that parathyroid hyperplasia is rarely accompanied by an increase in PTG synthesis and secretion, which slowly leads to activation of osteoclasts and an increase in concentration of oxyproline in the blood, to decrease of osteocalcin level and consequently to decrease of bone tissue density i.e. osteopenia (T-criterion ≥ -1.0) and osteoporosis (T-criterion > -2.5).

Parathyroids in children born of parents with thyroid exposed to ionizing radiation
Study of parathyroids in children's of parents with irradiated thyroid is very important given that these persons at the time of accident were children and adolescents exposed to ionizing radiation at 0.15–0.75 Gy doses. Nowadays they are children of first generation born after the ChNPP accident.

Diagnostic parathyroid ultrasound in 71 children at the age of puberty who were born of parents irradiated as a result of the ChNPP accident revealed an increase in volume exceeding the age limits was in 23 (32.4%) cases. Decreased tissue echogenicity was noted in 8 (11.3%) children. Most commonly the parathyroid hyperplasia was found in children living in radioactive contaminated areas (Table 4).

Among children born of residents of contaminated territories the parathyroid hyperplasia is much more frequent (45.2%) versus in a group of children born of parents evacuated from the 30-km zone (33.3%). Particular attention is paid to the difference between

Таблиця 4
Частота виявлення гіперплазії прищитоподібних залоз у нащадків опромінених осіб при проведенні ультразвукового дослідження.

Показники Parameters	Гіперплазія ПЩПЗ 4 мм	Гіперплазія ПЩПЗ 5–9 мм	Гіперплазія ПЩПЗ >9 мм
	Parathyroid hyperplasia 4 mm	Parathyroid hyperplasia 5–9 mm	Parathyroid hyperplasia >9 mm
Діти, народжені від батьків, евакуйованих з 30-км зони відчуження, n=12 Children of parents evacuated from the 30-km exclusion zone, n=12	66,7 % (8)	25,0 % (3)	8,3 % (1)
Діти, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, n=42 Children living on contaminate territories, n=42	54,8 % (23)	21,4 % (9)	23,8 % (10)
Діти, мешканці м. Києва (група порівняння), n=17 Children living in Kyiv (comparison group), n=17	70,6 % (12)	17,6 % (3)	11,8 % (2)

пами при виявленні гіперплазії ПЩПЗ понад 9 мм — 23,8 % проти 8,3 % в контролі.

Серед залучених в дослідження пацієнтів була досліджена супутня патологія: гіпоталамічний синдром пубертатного періоду виявлено у 28 дітей (39,4 %). Захворювання ЩПЗ, а саме: дифузний нетоксичний зоб І ст. діагностовано у 48 (67,6 %), хронічний аутоімунний тиреоїдит — у 9 (12,7 %), вузловий зоб — у 4 (5,7 %). Найчастіше виявлялась соматична патологія у вигляді вегето-судинної дистонії — у 25,3 % дітей, дискінезії жовчовивідних шляхів — у 39,4 %, хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів — у 33,8 %, ознаки остеохондрозу хребта — у 16,9 %.

У обстежених дітей виявлені різні клінічні прояви дисфункції високочутливих структур гіпоталамо-гіпофізарно системи: ожиріння у 25,3 % дітей, множинні стрії шкірі грудей, плечей, живота та стегон, асиметрія артеріального тиску між правою і лівою рукою (до 10–15 мм рт. ст.) — у 4 осіб, розлади оваріально-менструального циклу — 5 дівчаток, пубертатна гінекомастія — у 6 хлопчиків. Діти скаржились на підвищений апетит (29,6%), втомлюваність (39,4%), погіршення пам'яті (12,6%), дратівливість (16,9 %), головний біль (31,0%).

Нами здійснено порівняння виявлених супутніх змін з випадками діагностування гіперплазії ПЩПЗ. Не виявлено вірогідного взаємозв'язку між наявністю дифузного нетоксичного зобу, вузлового зобу і гіперплазією ПЩПЗ. Однак, такий взаємозв'язок встановлений між гіперплазією ПЩПЗ та хронічним аутоімунним тиреоїдитом у 9 дітей, народжених від батьків, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях (табл. 5).

the groups when considering parathyroid hyperplasia over 9 mm, i.e. 23.8% versus 8.3% in control.

Concomitant diseases were accounted among patients involved in the study. Hypothalamic syndrome of puberty period was detected in 28 children (39.4%), thyroid diseases namely a diffuse nontoxic goiter grade I was diagnosed in 48 (67.6%) cases, chronic autoimmune thyroiditis was detected in 9 (12.7%) and nodular goiter was found in 4 (5.7%) subjects. Most frequently such somatic diseases were revealed as vegetative-vascular dystonia (25.3% of children), biliary tract dyskinesia (39.4%), chronic diseases of the upper respiratory tract (33.8%), and signs of spinal osteochondrosis (16.9%).

A spectrum of clinical manifestations of dysfunction of the highly sensitive structures of hypothalamo-pituitary system were revealed in the examined children, namely the obesity in 25.3% of them, multiple stretch marks on breast, shoulders, stomach and thigh, right-left asymmetry of blood pressure (up to 10–15 mm Hg.) in 4 cases, disorders of ovarian-menstrual cycle in 5 girls, and pubertal gynecomastia in 6 boys. Children complained of the increased appetite (29.6%), fatigue (39.4%), deterioration of memory (12.6%), irritability (16.9%), and headache (31.0%).

We compared the detected concomitant disorders with cases of diagnosed parathyroid hyperplasia. There was no significant association between the presence of diffuse nontoxic goiter, nodular goiter, and parathyroid hyperplasia. However, such a relationship was established between parathyroid hyperplasia and chronic autoimmune thyroiditis in 9 children born of parents living in radioactive contaminated areas (Table 5).

Таблиця 5

Частота виявлення гіперплазії прищитоподібних залоз у нащадків опромінених осіб при проведенні ультразвукового дослідження в залежності від патології щитоподібної залози.

Table 5

Incidence of parathyroid hyperplasia diagnosed during ultrasound examination depending on thyroid disease in descendants of persons exposed to ionizing radiation.

Показники	Діти, народжені від батьків, евакуйованих з 30-км зони відчуження	Діти, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях	Діти, мешканці м. Києва (група порівняння)
Parameters	Children of parents evacuated from the 30-km exclusion zone	Children living on contaminated territories	Children living in Kyiv (comparison group)
	n=12	n=42	n=17
Хронічний аутоімунний тиреоїдит / chronic autoimmune thyroiditis	2 (16,7 %)	5 (11,9 %)	2 (11,8 %)
Вузловий зоб / nodular goiter	1 (8,3 %)	2 (4,8 %)	1 (5,9 %)
Нетоксичний дифузний зоб / non-toxic diffuse goiter	9 (75,0 %)	29 (69,0 %)	10 (58,8 %)
Без патології ЩПЗ / no thyroid disease	-	6 (14,3 %)	4 (23,5 %)

У частини обстежених дітей (12 осіб), в яких встановлено гіперплазію ПЩПЗ був вивчений вміст 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові. Його рівень становив в середньому $12,76 \pm 2,04$ нмоль/л, що свідчить про дефіцит споживання, вимагає необхідність усунення за рахунок щоденного довгострокового вживання вітаміну D в лікувальних дозах.

Можна припустити, що виявлені структурні зміни в ПЩПЗ у дітей можуть у майбутньому трансформуватися до клінічно значних патологічних змін з маніфестацією захворювань ПЩПЗ. Найбільший такий ризик існує в дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях.

Методологія ультразвукового дослідження прищитоподібних залоз

Велика кількість проведених УЗД ПЩПЗ при виконанні поточного дослідження дозволила вдосконалити цю методику. УЗД (сонографія) є базовим діагностичним неінвазивним тестом, який використовує високочастотні звукові хвилі для візуалізації тканин та органів в реальному часі. Частіше за все УЗД використовують за для діагностики первинних аденом ПЩПЗ. З'являється все більше аргументів на користь виконання УЗД, в т.ч. в якості скринінгу нормальних або малозмінених ПЩПЗ — при їх гіперплазії та вторинному гіперпаратиреозі з метою ранньої діагностики і контролю динаміки лікування, запобігання формування третинного гіперпаратиреозу. Дослідження у динаміці важливе для контролю ефективності медикаментозного або хірургічного лікування. При скануванні використовують датчики частотою 10–15 МГц.

In some examined children (n=12) in whom parathyroid hyperplasia was determined the content of 25-hydroxyvitamin D in blood serum was assayed. Its level averaged 12.76 ± 2.04 nmol / L, indicating a lack of its consumption, requiring therefore daily long-term taking of vitamin D preparations in therapeutic doses.

It can be assumed that the revealed structural parathyroid abnormalities in children can in future be transformed into the clinically significant pathological changes with occurrence of parathyroid disease. The greatest risk of such a kind is inherent to the children living in radioactive contaminated areas.

Methodology of parathyroid diagnostic ultrasound

A lot of parathyroid diagnostic ultrasound sessions conducted in a routine way had made it possible to improve this technique. Diagnostic ultrasound (sonography) is a basic non-invasive diagnostic test with the use of high-frequency sound waves to visualize tissues and organs in a real time. Usually the diagnostic ultrasound is used for diagnosis of primary parathyroid adenomas. There are more and more arguments in favor of diagnostic ultrasound, e.g. as a screening tool of normal or changed a little parathyroids in case of their hyperplasia and secondary hyperparathyroidism aiming the early diagnosis and proper survey of treatment effect, along with prevention of the tertiary hyperparathyroidism. Study in due course is important for controlling the effectiveness of medical or surgical treatment. Sensors with frequency of 10–15 MHz are used in diagnostic ultrasound.

ПЩПЗ — епітеліальні тіลця розміром до $5 \times 3 \times 1,5$ мм, масою 0,3–0,5 г. Зазвичай у людини є чотири ПЩПЗ (у 3–5% випадків може бути одна, або більше — від 5 до 12), по дві на кожній стороні ЩПЗ: 2 верхні (розташовані, як правило, на кордоні між верхньою і середньою третиною частки ЩПЗ) і 2 нижні (знаходяться у нижнього полюса частки ЩПЗ).

ПЩПЗ розташовані по задній стінці капсули часток щитоподібної залози (ЩПЗ). ПЩПЗ розвиваються у ембріоні з 3–4 зябрових карманів, можуть бути розташовані атипово. Подекуди зустрічається атипова локалізації ПЩЗ (ектопія). Існує дуже багато можливих місць розташування цих залоз — вони можуть також знаходитися у вилочковій залозі, поруч з основним судинно-нервовим пучком шиї, за стравоходом, на передній поверхні хребта. Виняткова варіабельність розташування є важливою особливістю, яку зобов'язані враховувати хірурги при проведенні операцій.

На цей час УЗД ПЩПЗ не стандартизовано, відсутні єдині клініко-діагностичні підходи. Тому нами проведено дослідження, яке дозволило стандартизувати цей тест та розробити вдосконалений протокол (експертний висновок) з УЗД ЩПЗ та ПЩПЗ. Відділом радіаційної ендокринології ІКР впроваджено скринінговий підхід у відділенні діагностики клініці ННЦРМ з 2015 р. з візуалізації ПЩПЗ у всіх пацієнтів, яким проводиться УЗД ЩПЗ. В пересічного населення гіперплазія ПЩПЗ зазвичай виявляється при УЗД у 5–7% осіб, дорослого віку.

Локалізація нижніх ПЩЗ дуже варіабельна, однак найбільш часто вони візуалізуються біля нижніх полюсів ЩПЗ. Збільшені ПЩПЗ можуть бути діагностовано нижче, в т.ч. в трахеоезофагеальному каналі (ектопія в 3–5%). При збільшенні нижні ПЩЗ можуть виявлятися в тканини ЩПЗ (3–10%) або тимусу (рис. 1).

В нормі ехогенність ПЩПЗ зазвичай співпадає з ехогенністю ЩПЗ та оточуючих тканин, тому коли вони незбільшені їх неможна візуалізувати. При розвитку ХАТ знижується ехогенність обох цих залоз. При виявленні більшої гіпо ехогенності ПЩПЗ ніж ЩПЗ, такі залози слід вважати патологічно зміненими, в більшості таких випадків діагностується гіперпаратиреоз та/або дефіцит вітаміну D. Якщо ПЩПЗ розташована у тканині ЩПЗ, її не можливо відрізнити від вузлового зоба.

При відсутності патології ПЩПЗ, вони не візуалізуються. Збільшення ПЩПЗ відбувається в разі

Parathyroids are the epithelial cells up to $5 \times 3 \times 1.5$ mm in size, weighing 0.3–0.5 g. Usually there are four parathyroids in a person. However in 3–5% of cases there can be one or more — from 5 to 12 glands. Usually two of glands are located on each side of thyroid, specifically 2 upper located usually on a border between the upper and middle third of thyroid lobe and 2 lower located at the lower pole of thyroid lobe.

Parathyroids are located on the back wall of the capsule of thyroid. Parathyroids develop in an embryo from the 3rd–4th branchial pouch and may be located atypically. Occasionally there is an atypical parathyroid localization (ectopia). There is a lot of possible placement of these glands, as they can also be located in thymus, next to major vascular-nerve bundle of the neck, at esophagus, on the front surface of the spine. Exceptional variability of location is an important feature that should be taken into account when conducting parathyroid surgery.

Currently the parathyroid diagnostic ultrasound is not a standardized procedure with no common clinical-diagnostic approaches. We have conducted a study to standardize this test and to elaborate an improved protocol (an expert opinion) on the ultrasound examination of thyroid and parathyroids. A screening approach to diagnostic visualization of parathyroids in all patients undergoing ultrasound examination was implemented at the Department of Radiation Endocrinology of the NRCPM Clinic since 2015. In the general population parathyroid hyperplasia is usually found on diagnostic ultrasound in 5–7% of adults.

Localization of the lower parathyroids is very variable, but most often they are visualized near the lower poles of thyroid lobes. The increased parathyroids can be diagnosed in a lower localization, e.g. in the tracheoesophageal channel (ectopia in 3–5%). If increases the lower parathyroids can be revealed in thyroid tissue (3–10%) or in thymus (Fig. 1).

Normally, the echogenicity of parathyroids is similar to that of thyroid and surrounding tissues, therefore, when not enlarged, they are not visualized. In case of autoimmune thyroiditis the echogenicity of both glands is decreased. But when parathyroid echogenicity appears lower vs. thyroid one the first should be considered abnormal. In most of such cases the hyperparathyroidism and/or vitamin D deficiency are diagnosed. If parathyroid is located in thyroid tissue it can not be distinguished from the nodal goiter.

In the absence of parathyroid disease these glands are not visualized. Parathyroid enlargement occurs

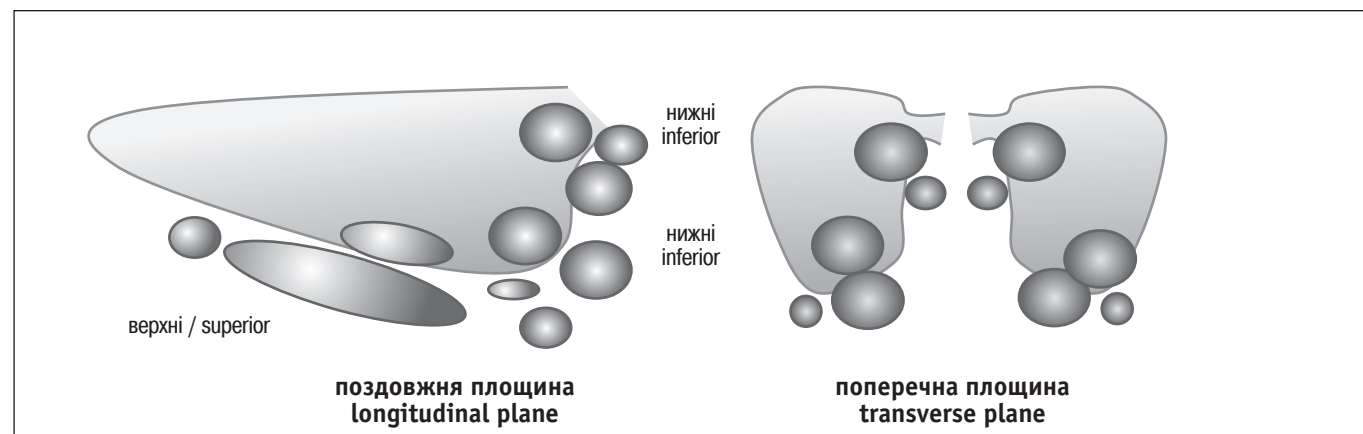


Рисунок 1. Схематичне зображення типового розташування прищитоподібних залоз (верхніх і нижніх) по відношенню до щитоподібної залози при ультразвуковому дослідженні (Камінський О.В.[®]).

Figure 1. Schematic representation of the typical location of parathyroids (upper and lower) relatively to thyroid under diagnostic ultrasound (Kaminskyi O.V.[®]).

нестачі вітаміну D, розвитку первинного або вторинного гіперпаратиреозу. Далі, за відсутності лікування, ці зміни прогресують у дифузну поліклональну гіперплазію, в подальшому трансформуються до моноклональної. Вузлова (аденоматозна) гіперплазія супроводжується дуже високими рівнями ПТГ і ознаками тяжкої поразки кісток, майже не реагує на медикаментозну терапію, вимагає хірургічного лікування. Аденоми ПЩПЗ майже завжди є однорідними і гіпоехогенними.

Сонографічно не є можливим відрізнити аденоми ПЩПЗ від їх гіперплазії, якщо відсутні додаткові включення (кістозна порожнина, кальцинація, дольковість або інші).

Додатково застосовують, при потребі, кольорову доплерографію. При первинному гіперпаратиреозі з аденомою виявляють гіперваскуляризацію.

Таким чином, отримані дані свідчать про підвищення частоти клінічно значущих гіперплазій ПЩПЗ (понад 9 мм у дорослих і 4 мм у дітей) серед опромінених осіб внаслідок аварії на ЧАЕС (28,64 %) та їх нащадків (23,8–70,6 %), перш за все тих, які мешкають на забруднених територіях дорослого віку в порівнянні з контрольною групою (неопромінені – 24,15 %). Іншою групою ризику були евакуйовані з 30-км зони відчуження – категорія осіб, яка зазнала дії поглинутих ізотопів йоду в перші дні аварії на ЧАЕС.

Ці дані демонструють чутливість ПЩПЗ до дії інкорпорованих ізотопів (йоду, цезію і стронцію), що у віддалені терміни опромінення створюють умови для структурно-функціональних змін у системі регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, є підґрунтям

in the absence of vitamin D or in primary or secondary hyperparathyroidism. Further, in the absence of treatment, these abnormalities progress to diffuse polyclonal hyperplasia, subsequently transformed to monoclonal one. Nodular (adenomatous) hyperplasia is accompanied by a very high level of PTH and signs of severe bone abnormalities with almost no response to drug therapy. Surgical treatment is required in that case. Parathyroid adenomas are almost always homogeneous and hypoechoic.

It is not possible to distinguish parathyroid adenoma from hyperplasia at diagnostic ultrasound if there are no additional inclusions in parathyroid tissue, such as cystic cavity, calcination, dilation, etc.

Additionally the color Doppler imaging is used if necessary. In the primary hyperparathyroidism with adenoma a hypervascularisation is typically detected.

Obtained data testify to an increase in the incidence of clinically significant parathyroid hyperplasia (>9 mm in adults and >4 mm in children) among persons exposed to ionizing radiation after the ChNPP accident (28.64%) and their descendants (23.8–70.6%), especially in adults living in contaminated areas vs. the control group (incidence 24.15% in the non-irradiated). Evacuees from the 30-km exclusion zone are the another risk group being a category of people who were exposed the absorbed radioiodine isotopes in the first days of the ChNPP accident.

These data demonstrate the sensitivity of parathyroids to the impact of incorporated radioactive iodine, cesium and strontium isotopes, which in the long term exposure create predisposition to the structural and functional abnormalities in regulation of phos-

для значної поширеності остеопенії та остеопорозу у опромінених осіб та їх нащадків. Необхідно провести низку досліджень для подальшого уточнення отриманих даних та розкриття гормональних механізмів впливу іонізуючого випромінювання на ПЩПЗ.

ВИСНОВКИ

1. Прищитоподібні залози є радіаційно чутливими до дії ізотопів стронцію, цезію та йоду, які обумовлюють їх опромінення та наступні структурно-функціональні зміни, що є передумовою розвитку остеопенії та остеопорозу в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС та їх нащадків. Висока частота гіперплазії прищитоподібних залоз виявлена в мешканців радіаційно забруднених територій (довготривале опромінення ізотопами цезію), а також у евакуйованих з 30 км зони відчуження (опромінення ізотопами йоду в перші дні аварії).

2. Встановлено підвищення частоти клінічно значущих гіперплазій ПЩПЗ (понад 9 мм у дорослих, більше 5 мм у дітей) серед опромінених осіб внаслідок аварії на ЧАЕС (28,64 %) та їх нащадків (23,8–70,6 %), перш за все тих, які мешкають на забруднених територіях дорослого віку в порівнянні з контрольною групою. Іншою групою ризику були евакуйовані з 30-км зони відчуження – категорія осіб, яка зазнала дії поглинутих ізотопів йоду в перші дні аварії на ЧАЕС.

3. Ці дані демонструють чутливість ПЩПЗ до дії інкорпорованих ізотопів (йоду, цезію і стронцію), що у віддалені терміни опромінення створюють умови для структурно-функціональних змін у системі регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, є підґрунтям для значної поширеності остеопенії та остеопорозу у опромінених осіб та їх нащадків. Необхідно провести низку досліджень для подальшого уточнення отриманих даних та розкриття гормональних механізмів впливу іонізуючого випромінювання на ПЩПЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної та прищитоподібних залоз в умовах дії негативних чинників довкілля / за ред. О. В. Камінського. Вид. 3-тє. Харків: Юрайт, 2017. 310 с.
2. Comparison of parathyroid hormone and strontium ranelate in combination with whole-body vibration in a rat model of osteoporosis / D. B. Hoffmann, S. Sehmisch, A. M. Hofmann et al. J. Bone Miner. Metab. 2017. Vol. 35 (1). P. 31-39.

phorous-calcium metabolism. Finally the basis for a significant prevalence of osteopenia and osteoporosis in irradiated individuals and their descendants emerges. A number of studies are required to further clarify the available findings and to disclose the hormonal mechanisms of parathyroid radiation effects.

CONCLUSIONS

1. Parathyroid glands are sensitive to radiation impact from the isotopes of strontium, cesium and iodine. Exposure from these isotopes leads to subsequent structural and functional abnormalities being a prerequisite for the development of osteopenia and osteoporosis in the ChNPP accident survivors and their descendants. High incidence of parathyroid hyperplasia is found in the inhabitants of the radiation-contaminated territories exposed to a long-term irradiation with cesium isotopes, as well as in evacuees from the 30-km exclusion zone exposed to radiation from iodine isotopes in the early days of the accident.

2. Increase in the incidence of clinically significant parathyroid hyperplasia (>9 mm in adults and >5 mm in children) was found among irradiated persons as a result of the ChNPP accident (28.64%) and their descendants (23.8–70.6%). First of all are involved those adults who live in contaminated areas compared with the control group. Evacuees from the 30-km exclusion zone are the another risk group being a category of people exposed to absorbed radioiodine isotopes in the first days of the ChNPP accident.

3. These data demonstrate the sensitivity of parathyroids to the effect of incorporated iodine, cesium and strontium isotopes, which in the long term exposure create a background for structural and functional abnormalities in regulation of phosphorous-calcium metabolism. Finally the basis for a significant prevalence of osteopenia and osteoporosis in irradiated individuals and their descendants emerges. A number of studies are required to further clarify the available findings and to disclose the hormonal mechanisms of parathyroid radiation effects.

REFERENCES

1. Kaminskyi OV, editor. [Standards for the provision of medical care to the patients with thyroid and parotid disease under the impact of unfavorable environmental factors]. 3rd ed. Kharkiv: Yurait; 2017. 310 p. Ukrainian.
2. Hoffmann DB, Sehmisch S, Hofmann AM, Eimer C, Komrakova M, Saul D, et al. Comparison of parathyroid hormone and strontium ranelate in combination with whole-body vibration in a rat model of osteoporosis. J Bone Miner Metab. 2017;35(1):31-9.

3. Nguyen H. H., Milat F., Ebeling P. R. A new contralateral atypical femoral fracture despite sequential therapy with teriparatide and strontium ranelate. Bone Rep. 2017. Vol. 7, no. 6. P. 34-37.
4. Winzelberg G., Hydovitz J. Radionuclide imaging of parathyroid tumors: historical perspectives and newer techniques. Semin. Nucl. Med. 1985. Vol. 15(2). P. 161-170.
5. Parathyroid scintigraphy with ¹³¹Cs and ²⁰¹Tl / G. Ferlin, N. Conte, N. Borsato et al. J. Nucl. Med. Allied Sci. 1981. Vol. 25(3). P. 119-123.
6. Ferlin G., Borsato N., Perelli R. Positive ¹³¹cesium scanning in parathyroid adenoma. Eur. J. Nucl. Med. 1977. Vol. 30, no. 2(3). P. 153-154.
7. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки : Національна доповідь України. Київ : Верховна Рада України, 2016. 177 с.
8. Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors / S. Fujiwara, R. Sposto, M. Shiraki et al. Radiat. Res. 1994. Vol. 137. P.96-103.
9. Rosen I. B., Strawbridge H. G., Bain J. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area. Cancer. 1975. Vol. 36. P.1111-1114.
10. The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation / A. E. Stephen., K. T. Chen, M. Milas, A. E. Siperstein. Surgery. 2004. Vol. 136(6). P. 1143-1153.
11. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy / S. M. Colaco, M. Si, E. Reiff, O. H. Clark. Am. J. Surg. 2007. Vol. 194(3). P. 323-327.
12. Gomez D. L., Shulman D. I. Hyperparathyroidism two years after radioactive iodine therapy in an adolescent male. Case Rep. Pediatr. 2014. Vol. 2014. Art. ID 163848, 3 p.
13. Shankaran V., Murray R. Radioactive iodine-induced hyperparathyroidism. Endocrine Abstracts. 2013. Vol. 31. P.130.
14. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy / T. McMullen, G. Bodie, A. Gill et al. Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys. 2009. Vol. 73 (4). P. 1164-1168.
15. Effect of radiotherapy on thyroid and parathyroid gland functions / S. Avinash, R. Gupta, N. K. Mohindroo, Awad A. Sch. J. App. Med. Sci. 2017. Vol. 5(4D). P. 1499-1503.
16. The parathyroid as a target for radiation damage / B. O. Boehm, S. Rosinger, D. Belyi, J. W. Dietrich. N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365(7). P. 676-678.

3. Nguyen HH, Milat F, Ebeling PR. A new contralateral atypical femoral fracture despite sequential therapy with teriparatide and strontium ranelate. Bone Rep. 2017;7(6):34-7.
4. Winzelberg G, Hydovitz J. Radionuclide imaging of parathyroid tumors: historical perspectives and newer techniques. Semin Nucl Med. 1985;15(2):161-70.
5. Ferlin G, Conte N, Borsato N, Perelli R, Fioretti P, Gasparoni P, Camerani M. Parathyroid scintigraphy with ¹³¹Cs and ²⁰¹Tl. J Nucl Med Allied Sci. 1981;25(3):119-23.
6. Ferlin G, Borsato N, Perelli R. Positive ¹³¹cesium scanning in parathyroid adenoma. Eur J Nucl Med. 1977;2(3):153-4.
7. [Thirty years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences]: National report of Ukraine. Kyiv: Verkhovna Rada of Ukraine; 2016. 177 p. Ukrainian.
8. Fujiwara S, Sposto R, Shiraki M, Yokoyama N, Sasaki H, Kodama K, Shimaoka K. Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors. Radiat Res. 1994;137:96-103.
9. Rosen IB., Strawbridge HG, Bain J. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area. Cancer. 1975;36:1111-4.
10. Stephen AE, Chen KT, Milas M, Siperstein AE. The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation. Surgery. 2004;136(6):1143-53.
11. Colaco SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. Am J Surg. 2007;194(3):323-7.
12. Gomez DL, Shulman DI. Hyperparathyroidism two years after radioactive iodine therapy in an adolescent male. Case Rep Pediatr. 2014;2014:163848. doi: 10.1155/2014/163848.
13. Shankaran V, Murray R. Radioactive iodine-induced hyperparathyroidism. Endocrine Abstracts. 2013;31:130.
14. McMullen T, Bodie G, Gill A, Ihre-Lundgren C, Shun A, Bergin M, Stevens G, Delbridge L. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73(4):1164-8.
15. S. Avinash, R. Gupta, N.K. Mohindroo, Awad A. Effect of radiotherapy on thyroid and parathyroid gland functions. Sch J App Med Sci. 2017;5(4D):1499-503.
16. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. N Engl J Med. 2011;365(7):676-8.

Стаття надійшла до редакції 2.08.2017

Received: 2.08.2017

УДК 616.831.8-009.17: 616-009.17: 616-08: 613.648.4

В. І. Кравченко, А. А. Чумак✉, . М. Логановський, І. С. Дягіль, В. Ф. Кузьменко

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

МІАСТЕНІЯ І МАЛІ ДОЗИ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ: ДОСВІД УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РИТУКСИМАБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПРОМІНЕНОГО З *MYASTHENIA GRAVIS*

Описано клінічний випадок застосування ритуксимабу для лікування постраждалого внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС зі злоякісною резистентною формою міастенії у поєднанні з хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу. У динаміці дворічного спостереження показана клінічна ефективність моноклональних антитіл у вигляді стабілізації основних симптомів і зниження доз антихолінергетичної і глюкокортикоїдної терапії. Позитивний ефект відмічався в найближчий і віддалений періоди. Враховуючи ефективність, безпечність і добру переносимість ритуксимабу, його доцільно рекомендувати для лікування осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації і захворіли на міастенію, асоційовану з хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу.

Ключові слова: міастенія, ритуксимаб, міастенічний криз, Чорнобильська катастрофа, малі дози іонізуючої радіації, персистуючі інфекції.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 395–405.

V. I. Kravchenko, A. A. Chumak✉, K. M. Loganovsky, I. S. Diagil, V. F. Kuzmenko

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine

Myasthenia and small doses of ionizing radiation: experience of successful use of rituximab for treatment of an irradiated with *myasthenia gravis*

A clinical case of the rituximab («Rituxim», «Mabthera») use to treat a man affected by the Chernobyl NPP accident with malignant resistant form of myasthenia gravis in conjunction with chronic mixed infection by Toxoplasma, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus is described. In the dynamics of two-year's observation the clinical efficacy of monoclonal antibodies was shown as the main symptoms stabilization and reducing doses of glucocorticoid and anticholinergic therapy. The positive effect was marked in the nearest and remote periods. Taking to account the efficacy, safety and good tolerability of rituximab, it is advisable to recommend treatment for people exposed to ionizing radiation and developing myasthenia associated with chronic mixed infection by Toxoplasma, Epstein-Barr, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus.

Key words: myasthenia gravis, rituximab, monoclonal antibody, myasthenic crises, Chernobyl disaster, small doses of ionizing radiation, persistent infection.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:395–405.

✉ Чумак Анатолій Андрійович, e-mail: ananch@ukr.net

ВСТУП

Міастенія (МКХ-10 G70.0. *Myasthenia gravis*) — аутоімунне нервово-м'язове захворювання, що характеризується слабкістю і патологічним стомленням поперечно-смугастих м'язів. Стомлюваність поперечно-смугастих м'язів посилюється після фізичного навантаження і зменшується після відпочинку.

Відповідно до сучасних уявлень міастенію розглядають як класичне органоспецифічне, індуковане антитілами Т-клітинно-залежне нервово-м'язове аутоімунне захворювання, що характеризується зменшенням числа функціональних рецепторів ацетилхоліну (AChR) в зоні кінцевої пластинки нервово-м'язового з'єднання [1, 2]. Припускають, що в рамках аутоімунного процесу антитіла вступають в конкурентну взаємодію з ацетилхоліном за постсинаптичну пластинку і блокують нервово-м'язову передачу. Крім того, антитіла, блокуючи постсинаптичні рецептори, впливають безпосередньо не тільки на їхні активні центри, а й на білковий компонент, викликаючи прискорену деградацію рецепторів. Зараз *myasthenia gravis* розглядається як аутоімунне прототипічне, антитіло-опосередковане захворювання. Хоча патофізіологія AChR-опосередкованої міастенії широко вивчалася протягом останніх 40 років, менше відомо про недавно описану міастенію, опосередковану м'язово-специфічною кіназою (muscle-specific kinase antibody-mediated *myasthenia gravis*, MuSK-MG). MuSK-MG має особливості, клінічно відмінні від AChR-MG, а також іншу схему реакції на лікування і унікальний імунопатогенез [3].

Відомо, що вплив іонізуючої радіації призводить до аутоімунної відповіді [4, 5]. Показано, що професійне опромінення є чинником ризику класичного аутоімунного захворювання — розсіяного (множинного, multiple sclerosis) склерозу [6]. Підвищена кількість рентгенологічних процедур (особливо на ділянку голови) і радіаційна доза асоційовані з розсіяним склерозом. Це дослідження підтверджує роль малих доз іонізуючого випромінювання як фактору ризику аутоімунних захворювань, а саме: розсіяного склерозу [7].

В наших дослідженнях показано, що захворюваність на розсіяний склероз в Україні найвища на територіях найбільшого радіоактивного забруднення в результаті аварії на Чорнобильській АЕС [8]. Крім того, постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС з розсіяним склерозом мають характерний когнітивний (вербальний) дефіцит і афективні (апат-депресивні) розлади [9], а також певні біохімічні особливості [10, 11].

Після Чорнобильської катастрофи в Республіці Білорусь значно зросла частота класичного ау-

INTRODUCTION

Myasthenia (ICD-10 G70.0. *Myasthenia gravis*) is an autoimmune neuromuscular disease characterized by the weakness and abnormal fatigue of striated muscles. The fatigue of striated muscles increases after physical exertions and relieves by rest.

According to current knowledge myasthenia is considered as classical organ-specific antibodies-induced T-cell-dependent autoimmune neuromuscular disease characterized by a decrease in the number of functional acetylcholine receptors (AChR) in the area of end-plate of the neuromuscular connection [1, 2]. It is supposed that in the frame of autoimmune process antibodies come in competitive interaction with acetylcholine for postsynaptic plate and block neuromuscular transmission. In addition, antibodies blocking postsynaptic receptors directly influence not only on their active centers, but also on the protein component, causing accelerated degradation of receptors. Now *myasthenia gravis* is regarded as prototypic autoimmune antibody-mediated disease. Although the pathophysiology of AChR-mediated myasthenia was widely studied for the past 40 years, less is known about the newly described myasthenia mediated by muscle-specific kinase (MuSK-MG). MuSK-MG has features clinically different from AChR-MG, as well as other circuit response to treatment and unique immunopathogenesis [3].

It is known that exposure to ionizing radiation causes an autoimmune response [4, 5]. It was shown that occupational exposure was a risk-factor of classical autoimmune diseases — multiple sclerosis [6]. Increased number of radiological procedures (especially in the area of the head) and radiation dose associated with multiple sclerosis. This study confirms the role of low doses of ionizing radiation as a risk factor of autoimmune diseases, namely multiple sclerosis [7].

It was shown in our studies that the incidence of multiple sclerosis in Ukraine is the highest in the territories of the most intense radioactive contamination resulting from the Chernobyl accident. [8] Also people with multiple sclerosis affected by the Chernobyl accident have a characteristic cognitive (verbal) deficit and affective (apato-depressive) disorders [9], as well as certain biochemical characteristics [10, 11].

After the Chernobyl disaster in Belarus significantly increased the incidence of classic autoim-

тоімунного захворювання — міастенії з одночасним підвищенням частоти тимом. Існує ряд доказів, які припускають, що персистуючі вірусні інфекції відіграють ключову роль в розвитку і патогенезі аутоімунних захворювань та інших віддалених наслідків опромінення [12].

Лікування міастенії включає в себе застосування інгібіторів ацетилхолінестерази, стероїдів і імундепресантів. Останнім часом в зарубіжній літературі з'явилися повідомлення про успішне застосування химерних моноклональних антитіла до CD20 антигену В-лімфоцитів (ритуксимабу) для лікування резистентних MuSK-MG форм міастенії [13].

Моноклональні антитіла, як Rituximab, Eculizumab, Belimumab та ін. відкривають нові терапевтичні можливості при аутоімунних захворюваннях. Ритуксимаб представляє особливий інтерес у антитіло-позитивних хворих на міастенію, опосередковану м'язово-специфічною тирозинкіназою. Спочатку препарат використовувався для лікування В-клітинної неходжкінської лімфоми, проте останнім часом він знаходить застосування в лікуванні аутоімунних захворювань, у тому числі міастенії.

МЕТА

Метою роботи були описати клінічний випадок з нашої практики з успішним застосуванням ритуксимабу та противірусної терапії для лікування постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС хворого на тяжку форму міастенії.

ОПИС КЛІНІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Пацієнт О., 1970 року народження. Не працює. Інвалід І групи. Переселений у 1993 році з селища міського типу Народичі Житомирської області — території, що зазнала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи, а саме зони безумовного (обов'язкового) відселення. Страждає на міастенію з 2010 року. У 2013 році було проведено хірургічне видалення тимоми і вилючкової залози (тимом-тимектомія). Постійно приймав калімін по 60 мг 3—4 рази на добу.

Третього липня 2014 року в зв'язку зі зростанням м'язової слабкості, утрудненням при ковтанні, задишкою, двоїнням в очах і птозом обох повік був госпіталізований до відділення радіаційної психоневрології клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України (ННЦРМ) (медична карта стаціонарного хворого № 3721). Встановлено клінічний діагноз: міастенія, генералізована форма, клас IVб, з помірно вираженим бульбарним синдромом

mune disease — myasthenia while increasing the frequency of thymomas. There is some evidence to suggest that persistent viral infections play a key role in the development and pathogenesis of autoimmune diseases and other long-term effects of exposure [12].

Threatment of myasthenia gravis involves the use of acetylcholinesterase inhibitors, steroids and immunosuppressants. Recently, in foreign literature appeared reports about successful use of chimeric monoclonal antibody to CD20 antigen B lymphocytes (rituximab) for the treatment of resistant forms of MuSK-MG [13].

Monoclonal antibodies like rituximab, eculizumab, belimumab and others do open up new therapeutic possibilities in the management of autoimmune diseases. Rituximab is of particular interest in antibody-positive patients with myasthenia mediated muscle-specific tyrosine kinase. First, the drug used to treat B-cell non-Hodgkin's lymphoma, but recently it is used in the treatment of autoimmune diseases, including myasthenia gravis.

OBJECTIVE

The objective of this work was to describe a clinical case from our practice with the successful use of rituximab and antiviral therapy to treat patient affected by the Chernobyl accident with severe form of myasthenia gravis.

DESCRIPTION OF CLINICAL OBSERVATION

Patient O., born in 1970. Does not work, disabled of 1st group. Relocated in 1993 from Narodychi urban-type village of Zhytomyr region — the area contaminated by the Chernobyl disaster, namely the zone of unconditional (obligatory) resettlement. He is being suffering from myasthenia since 2010. In 2013 surgical removal of thymoma and thymus. Constantly taking kalimin 60 mg 3—4 times a day.

On July 3, 2014 in connection with the growing of muscle weakness, swallowing difficulty, shortness of breath, double vision and ptosis of both eyelids was hospitalized in the Department of Radiation Neuropsychiatry of SI «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NRCRM) (inpatient medical record # 3721). The clinical diagnosis established as Myasthenia gravis, generalized form, class IVb with moderately severe

на тлі неповної медикаментозної компенсації антихолінестеразними препаратами. Стан після міастенічного кризу (29.04.2014) з вираженням верхнім парепарезом і помірним нижнім парепарезом. Стан після перенесеної часткової стернотомії і тимом-тимектомії (2012). Отримав курс стандартного стаціонарного лікування: калімін, нейромідин, нейрорубін, цитофлавін, гептрал, рибоксин, тіотриазолін, тромбонет, імуран, метіпред, флуоксетин. Виписаний з покращенням: зменшилася м'язова слабкість, покращилося ковтання. Рекомендований постійний прийом каліміну в добовій дозі 210 мг і нейромідину в дозі 20 мг тричі на добу протягом місяця.

Через півроку, наприкінці 2014 року, у хворого значно погіршилося ковтання, з'явилася диплопія, суттєво зменшилася м'язова сила в кінцівках. Після звертання до поліклініки радіаційного реєстру ННЦРМ пацієнт був направлений на стаціонарне лікування до відділення радіаційної психоневрології, але через тяжкий стан 05.01.2015 р. був госпіталізований безпосередньо до відділення інтенсивної терапії клініки ННЦРМ (медична карта стаціонарного хворого №63): зазначалося обмеження руху очних яблук в усі сторони, слабкість у проксимальних відділах рук до 2–3 балів, розгиначів кистей — до 3 балів, слабкість у нижніх кінцівках до 2–3 балів, у стопах рухи обмежені, самотійно пересуватися не міг, спостерігалась дисфагія. За класифікацією Американського фонду міастенії (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) тяжкість стану була оцінена як клас IVb.

Хворому було призначено інгаляцію зволоженим киснем, внутрішньовенні інфузії через інфузомат: дексаметазон 16 мг на добу, аспаркам, прозерин, атропіну сульфат на тлі продовження прийому каліміну в дозі до 210 мг на добу і верошпірону 75 мг на добу; проводилася корекція серцевої діяльності, електролітного балансу, рівня глікемії, гастропротективна і гепатопротективна терапія. Застосовувалися профілактичні заходи щодо тромботичних та інфекційних ускладнень.

З другого дня був призначений імуноглобулін (біовен) внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів, ретаболіл внутрішньом'язово. Через 5 днів був скасований дексаметазон і призначений метилпреднізолон у вигляді «пульс-терапії» по 1000 мг на добу протягом 5 днів, з подальшим призначенням преднізолону у дозі 20 мг на добу. Через 11 днів після лікування доданий гліатилін в дозі 1000 мг на добу.

На 12-ту добу з дня госпіталізації через відсутність позитивної динаміки від призначеного ліку-

bulbar syndrome against the background of partial compensation by anticholinesterase drug therapy. State after myasthenic crisis (29/04/2014) with severe upper and moderate lower paraparesis. State after undergone partial sternotomy and thymomastectomy (2012). Patient got a standard course of treatment: kalimin, neiromidin, neurorubine, cytoflavin, geptral, riboxin, thiotriazolin, trombonet, imuran, metipred, fluoxetine. Discharged with improvement, decreased muscle weakness and improved swallowing. Constant intake of kalimin at a daily dose of 210 mg and neiromidin 20 mg three times a day for a month were recommended.

Six months later, at the end of 2014, the patient's swallowing worsened considerably, diplopia appeared, muscle strength in the limbs significantly reduced. After the visit to the NRCRM Outpatient Clinic of Radiation Register patient was sent to hospital treatment in the Department of Radiation Neuropsychiatry, but due to serious condition 01/05/2015 was admitted directly to the intensive care department of NRCRM (inpatient medical record #63). There were restriction of the eyeballs movement in all directions, weakness in the proximal parts of arms to 2–3 points, extensors of hands to 3 points, weakness in the lower extremities to 2–3 points, limitation in the feet movements, walking inability, observed dysphagia. According to the classification of the Myasthenia Gravis Foundation of America, (MGFA) severity of the state was rated as class IVb.

The patient was scheduled by moist oxygen inhalation, intravenous infusion through infusomat: dexamethasone 16 mg per day, asparcam, neostigmine, atropine sulfate against the background of continuing kalimin receiving at a dose of 210 mg per day and veroshpiron 75 mg per day; correction was performed of cardiac function, electrolyte balance, and glucose level, gastro- and hepatoprotective therapy. Preventive measures against thrombotic and infectious complications were applied.

Since the second day intravenous immunoglobulin (Bioven) was appointed for 5 days, retabolil intramuscularly. After 5 days was dexamethasone canceled and methylprednisolone prescribed as a «pulse therapy» of 1000 mg per day for 5 days, followed by the prescription of prednisolone at a dose of 20 mg per day. After 11 days of treatment gliatilin was added at a dose of 1000 mg per day.

On the 12th day from the day of admission because of a lack of positive dynamics from pre-

вання і враховуючи дані сучасної зарубіжної літератури, що свідчать про ефективність анти-B-клітинної терапії при злоякісних, резистентних формах міастенії, та після отримання згоди хворого, було прийнято рішення про проведення курсу терапії ритуксимабом («Ритуксим») в дозі 500 мг в три прийоми з інтервалом 10 днів через інфузомат. У подальшому двічі проводилося введення ритуксимабу з інтервалом в 10 днів, з одночасним прийомом преднізолону в дозі 10 мг на добу і каліміну 180 мг на добу.

Вже через три дні після першої інфузії ритуксимабу стан хворого став поліпшуватися, збільшився обсяг рухів очних яблук, наросла загальна активність. Через п'ять днів (17-й день з дня госпіталізації) хворий почав самотійно підніматися з ліжка і ходити за допомогою ходунків. На тлі терапії відзначалися стабілізація стану хворого, збільшувалася м'язова сила в кінцівках, зберігалася невелике обмеження рухів очних яблук вгору. Тяжкість стану зменшилася і відповідала III класу за MGFA.

Після другої інфузії ритуксимабу пацієнт був переведений з відділення інтенсивної терапії до відділення радіаційної психоневрології, проводилася лікувальна фізкультура. На 42-й день госпіталізації хворий був виписаний у задовільному стані: нормалізувалося ковтання, відновився обсяг рухів у кінцівках та м'язова сила, став самотійно ходити. На момент виписки зберігалася лише легка м'язова стомлюваність глотково-лицьової і скелетної мускулатури. За класифікацією MGFA тяжкість стану оцінювалася як клас IIa.

Були виявлені такі *відхилення результатів лабораторних досліджень*:

Результати імунологічного дослідження периферичної крові методом проточної цитометрії (15.01.2015): лімфоцити CD 45⁺14⁻ — 4,55% (↓↓↓); Т-лімфоцити CD 3⁺19⁻ — 60,14% (İ); Т-лімфоцити активовані CD 3⁺DR⁺ — 3,48% (İ); В-лімфоцити активовані CD 3⁻DR⁺ — 30,43% (↑↑↑); В-лімфоцити CD 3⁻19⁺ — 33,57% (↑↑↑); В-лімфоцити CD 10⁻19⁺ — 26,92% (↑↑); Т-лімфоцити CD 5⁺19⁻ — 49,49% (↓↓); моноцити CD 45⁺14⁺ — 2,14% (↓↓); гранулоцити CD 45⁺14⁻ — 93,32% (↑↑↑). Гуморальний імунітет: IgA — 1,28 г · л⁻¹ (↓); IgG — 6,78 г · л⁻¹ (↓).

Результати дослідження антиінфекційного імунітету (16.01.2015): антитіла IgG до токсоплазм — 85,42 МО (↑↑↑); антитіла IgG до цитомегаловірусу — 7,525 (↑↑↑); антитіла IgG до герпесвірусів 1/2 типів — 10,99 (↑↑↑); антитіла IgG до капсидного антигену (VCA) вірусу Епштейна-Барр — 9,205 (↑↑↑); антитіла

scribed treatments and taking into account the data of modern foreign literature that demonstrate effectiveness of anti-B-cell therapy for malignant resistant forms of myasthenia gravis, and after obtaining the consent of the patient, it was decided to use rituximab («Rytuksym») at a dose of 500 mg three times through infusomath. Subsequently twice Infusions of rituximab were conducted at intervals of 10 days while taking prednisolone 10 mg per day and kalimin 180 mg per day.

Within three days after the first rituximab infusion the patient's condition began to improve, increased both range of motion of the eyeballs and total activity. After five days (17th day after admission) the patient began to climb himself out of bed and walk with the help of walkers. Against the background of therapy stabilization of patient was observed, increased muscle strength in the limbs, left slight limitation of the eyeballs movement upward. The severity of state decreased and corresponded to class III for MGFA.

After the second infusion of rituximab patient was transferred from intensive care to the Department of Radiation Neuropsychiatry, was held physiotherapy. After 42 days of hospitalization the patient was discharged in satisfactory condition: normalized swallowing, renewed range of motion in the limbs and muscle strength, began to walk independently. At the time of discharge only slight pharyngeal muscle fatigue, facial and skeletal muscles remained. According to the MGFA classification the severity was assessed as class IIa.

The following *deviations laboratory results were revealed*:

The results of peripheral blood immune cells quantitation by flow cytometry (01/15/2015): lymphocytes CD 45⁺14⁻ — 4.55% (↓↓↓); T-lymphocytes CD 3⁺19⁻ — 60.14% (İ); T-lymphocytes activated CD 3⁺DR⁺ — 3.48% (↓); B-lymphocytes activated CD 3⁻DR⁺ — 30.43% (↑↑↑); B-lymphocytes CD 3⁻19⁺ — 33.57% (↑↑↑); B-lymphocytes CD 10⁻19⁺ — 26.92% (↑↑); T-lymphocytes CD 5⁺19⁻ — 49.49% (↓↓); monocytes CD 45⁺14⁺ — 2.14% (↓↓); granulocytes CD 45⁺14⁻ — 93.32% (↑↑↑). Humoral immunity: IgA — 1.28 g · L⁻¹ (↓); IgG — 6.78 g · L⁻¹ (İ).

Results of the anti-infective immunity study (16/01/2015): anti-Toxoplasma gondii IgG antibodies — 85.42 MO (↑↑↑); anti-cytomegalovirus IgG — 7.525 (↑↑↑); IgG antibodies to Herpesviruses of type 1/2 — 10.99 (↑↑↑); IgG antibodies to the capsid antigen of Epstein-Barr virus (VCA) — 9,205 (↑↑↑);

IgG до нуклеарного антигену (EBNA) вірусу Епштейна-Барр — 16,18 (↑↑↑).

Консультативний висновок клінічного імунолога: хронічна мікст-інфекція токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу.

Було встановлено такий заключний клінічний діагноз: міастенія, генералізована форма з бульбарним синдромом, псевдотетрапарезом у стадії декомпенсації. Хронічна мікст-інфекція токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу. Органічний емоційно-лабільний розлад.

Пацієнту було рекомендовано продовжувати приймати преднізолон за спадною схемою, калімін до 210 мг щодня і препарати калію, курс протівірусної терапії, а також спостереження у невролога для корекції доз антихолінестеразних препаратів і можливої відміни глюкокортикоїдів. Було запропоновано розглянути питання про можливість лікування ритуксимабом. В амбулаторних умовах проведено лікування токсоплазмозу (аміноглікозидний антибіотик, сульфаніламід і антигістамінний препарат трьома 5-денними курсами з 7-денним інтервалом) і герпесвірусних інфекцій (аномальними нуклеозидами та стимуляторами продукції ендogenous інтерферону).

При огляді через 4 місяці стан хворого був стабільним і відповідав II класу за MGFA, відзначалася значна компенсація захворювання. Підтримуюча терапія становила 180–240 мг каліміну і 5 мг преднізолону на добу через день.

Двадцять першого вересня 2015 року пацієнт О. був госпіталізований до відділення радіаційної психоневрології ННЦРМ на планове лікування (медична карта стаціонарного хворого №4873) зі скаргами на швидку втомлюваність, м'язову слабкість, утруднення при ковтанні. Додатково виявлено стеатогепатоз.

Проведено дві внутрішньовенної інфузії ритуксимабу (по 500 мг). Хворий також отримував преднізолон, калімін, мілдронат, метонат, зофран, діаліпон, лікарніт, верошпірон, лікувальну фізкультуру. Виписаний з покращенням — зменшилися м'язова слабкість, порушення ковтання і стомлюваність.

Одинадцятого квітня 2016 року пацієнт О. був госпіталізований до відділення радіаційної психоневрології ННЦРМ на планове лікування (медична карта стаціонарного хворого №2527) зі скаргами на труднощі при ковтанні, швидку втомлюваність, слабкість у м'язах після фізичного навантаження, біль у міжлопатковій і поперековій ділянках.

Додатково виявлені: аденома паращитоподібної залози та ультразвукові ознаки хронічного аутоімун-

anti-nuclear antigen of Epstein-Barr virus IgG antibodies(EBNA) — 16,18 (↑↑↑).

Advisory opinion of clinical immunologist: chronic mixed infection by Toxoplasma, Epstein-Barr, cytomegalo and herpes simplex viruses.

The final clinical diagnosis was determined as: *Myasthenia gravis, generalized form with bulbar syndrome pseudotetraparesis in the stage of decompensation. Chronic mixed infection by Toxoplasma, Epstein-Barr, cytomegalo and herpes simplex viruses. Organic emotionally labile disorder.*

The patient was recommended to continue taking Prednisolone by decreasing pattern, Kalimin 210 mg daily and potassium medications course of antiviral therapy, and observation of the neurologist for correction doses of anticholinesterase drugs and the possible withdrawal of glucocorticoids. It was proposed to consider the possibility of Rituximab treatment. In the outpatient setting persisting infections were treated: toxoplasmosis (aminoglycoside antibiotics, sulfonamides and antihistamine three 5-day course with a 7-day interval) and herpes infections (abnormal nucleosides and stimulators of endogenous interferon production).

When viewed in 4 months the patient's condition was stable and corresponding to class II MGFA, a significant disease compensation was marked. Maintenance therapy was 180–240 mg of Kalimin and 5 mg of prednisone every other day.

On September 21, 2015 patient O. was hospitalized to the Department of Radiation Neuropsychiatry for planned treatment (inpatient medical record №4873) complaining of fatigue, muscle weakness, difficulty in swallowing. Steatohepatosis was found additionally.

The patient received two intravenous infusions of 500 mg rituximab, also prednisolone, kalimin, mildronat, metonat, zofran, dialipon, lekarnit, veroshpiron, exercise therapy. Discharged with improvement — decreased muscle weakness, swallowing difficulties and fatigue.

On April 11, 2016 patient O. was admitted to the Department of Radiation Neuropsychiatry of the NRCRM for planned treatment (inpatient medical record №2527) complaining of difficulty in swallowing, fatigue, weakness in muscles after exercise, pain in the interscapular and lumbar regions.

Parathyroid gland adenoma and ultrasound signs of chronic autoimmune thyroiditis; presbyopia,

ного тиреоїдиту; пресбіопія, ангіоспазм судин сітківки; вертеброгенна цервікоторакалгія.

Були виявлені такі відхилення результатів лабораторних досліджень:

Результати дослідження антиінфекційного імунітету (15.04.2016): антитіла IgG до цитомегаловірусу — 5,045 (↑↑); антитіла IgG до герпесвірусів 1/2 типів — 4,085 (↑); антитіла IgG до капсидного антигену (VCA) вірусу Епштейна-Барр — 3,515 (↑); антитіла IgG до нуклеарного антигену (EBNA) вірусу Епштейна-Барр — 7,6 (↑↑). *Очевидна позитивна динаміка показників антиінфекційного імунітету.*

Проведено лікування, що містило: преднізолон, калімін, калію оротат, ретаболіл, верошпірон, армадин, тіотриазолін, лікувальну фізкультуру. Виписаний з покращенням — зменшилися м'язова слабкість, порушення ковтання і стомлюваність. Рекомендована підтримуюча терапія і динамічне спостереження у відділенні радіаційної психоневрології ННЦРМ.

Таким чином, наведене клінічне спостереження свідчить про ефективність і безпечність застосування ритуксимабу для лікування хворих на злоякісну резистентну міастенію, асоційовану з хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу, які зазнали впливу іонізуючої радіації.

ОБГОВОРЕННЯ І ВИСНОВКИ

Вперше позитивний ефект ритуксимабу у хворих міастенію був відмічений А. Gajra і співавторами у 2004 році [14]. У наведеному авторами клінічному випадку поєднання неходжкінської лімфоми і резистентної міастенії був відзначений значний регрес міастенічних симптомів і зниження титру антитіл до AChR після двох курсів імуносупресії ритуксимабом. Після цього різними дослідницькими колективами також були наведені приклади застосування ритуксимабу у хворих на міастенію, які показали високу ефективність препарату при резистентних формах міастенії в найближчому і віддаленому періодах, з можливістю значного зниження доз глюкокортикоїдів і імунодепресантів [15, 16].

R. J. Nowak та співавтори (2011) [17] опублікували результати дослідження 14 пацієнтів з резистентною міастенією, які отримали три цикли введення ритуксимабу. Один цикл тривав 4 тижні і включав щотижневе внутрішньовенне введення ритуксимабу в дозі 375 мг·м⁻², інтервали між циклами склали 6 місяців. В результаті автори відзначають у всіх пацієнтів стійке клінічне поліпшення, а також зниження доз

angiospasm of retinal vessels; vertebral cervicothoraxalgia were additionally found.

The following *deviations laboratory results were revealed:*

Results of the study of anti-infective immunity (04/15/2016): IgG antibodies to cytomegalovirus — 5,045 (↑↑); IgG antibodies to herpesvirus type 1/2 — 4,085 (↑); IgG antibodies to the capsid antigen (VCA) of Epstein-Barr virus — 3,515 (↑); IgG antibodies to nuclear antigen (EVNA) Epstein-Barr virus — 7,6 (↑↑). *The positive dynamics of anti-infective immunity is obvious.*

For the treatment were used prednisolone, kalimin, potassium orotate, retabolil, veroshpiron, armadin, thiotriasolin, exercise therapy. Patient was discharged with improvement — decreased muscle weakness, swallowing difficulties and fatigue. A maintenance therapy was recommended and dynamic monitoring the Department of Radiation Neuropsychiatry.

Thus, the clinical observation presented here demonstrates the efficacy and safety of rituximab for the treatment of malignant refractory myasthenia associated with chronic persisting mixed infection by Toxoplasma Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and herpes simplex in a patient exposed to ionizing radiation.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

A positive effect of rituximab in patients with myasthenia was marked for the first time by A. Gajra et al. in 2004 [14]. In the case presented by authors, clinical combination of non-Hodgkin's lymphoma and refractory myasthenia gravis was marked by a significant regression of myasthenic symptoms and reduction in antibody titer to AShR after two courses of rituximab immunosuppression. After that different research groups have also given examples of rituximab use in patients with myasthenia gravis, which showed high efficacy in refractory forms of myasthenia in the near and remote periods, with the possibility of significant reduction in doses of corticosteroids and immunosuppressive drugs [15, 16].

R. J. Nowak et al. (2011) [17] published a study of 14 patients with refractory myasthenia, receiving three cycles of rituximab administration. One cycle lasted 4 weeks and included weekly intravenous rituximab at a dose of 375 mg o m⁻², the intervals between cycles were 6 months. As a result, the authors noted in all patients sustained clinical improvement and

або скасування імуносупресивної терапії. Доза преднізолону зменшилася в середньому на 65,1; 85,7 і 93,8 % після 1, 2 і 3-го циклу терапії ритуксимабом, відповідно. Також відмічено достовірне зниження титру антитіл до ацетилхолінових рецепторів в середньому на 52,1 % після другого циклу терапії ритуксимабом.

P. Maddison та співавтори (2011) [18] наводять дані дослідження 10 хворих з тяжкою резистентною формою міастенії з вираженими бульбарними порушеннями і 2 хворих з синдромом Лемберта-Ітона (Lambert-Eaton), які отримали ритуксимаб за тією ж схемою, що і в попередньому дослідженні. За даними цих авторів, через 4–18 місяців у 3 (25 %) пацієнтів відзначалася повна ремісія. Через 12–48 місяців позитивний ефект у вигляді регресу міастенічних симптомів і зниження доз імунодепресантів відзначався ще у 5 (42 %) хворих, одному з яких вдалося повністю відмовитися від щомісячних курсів внутрішньовенного імуноглобуліну. Найкращі результати були досягнуті у хворих з антитілами до м'язової тирозинкінази (MuSK-позитивна міастенія). У хворих з синдромом Лемберта-Ітона відзначалася позитивна динаміка, але досягти ремісії не вдалося. Погіршення зазначалося в одного хворого.

Дані про віддалені результати застосування ритуксимабу були опубліковані J. Diaz-Manera та співавторами (2012) [19]. Було показано, що з 17 пацієнтів, які отримували ритуксимаб, через 31 місяць поліпшення відзначалося у 16. Однак для 6 з них знадобилася повторна терапія. Автори відзначають переважне поліпшення у хворих з MuSK-позитивною міастенією порівняно з хворими, які мали антитіла тільки до AChR. Іншими авторами наводяться схожі результати на менших за складом групах або у поодиноких пацієнтів [15, 16].

Тобто, більшість дослідників сходяться на думці про досить високу ефективність застосування ритуксимабу в найближчому і віддаленому періодах у хворих з резистентними формами міастенії. При цьому частина авторів відзначає кращі результати у хворих на MuSK-позитивну міастенію [19, 20].

Набуває загального визнання ефективність і перспективність застосування моноклональних антитіл, ретуксимабу зокрема, для лікування пацієнтів з хронічними вірусними захворюваннями [21].

Дані про застосування ритуксимабу для лікування осіб, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання і в яких виникла терапевтично резистентна міастенія, наводяться вперше. Особливістю цього хворого є поєднання міастенії з

reduction of dose or withdrawal of immunosuppressive therapy. Prednisolone dose reduced at the average of 65.1; 85.7 and 93.8% after 1st, 2nd and 3rd cycle of rituximab therapy, respectively. Also showed a significant reduction in antibodies titer to acetylcholine receptors on the average by 52.1% after the second cycle of rituximab therapy.

P. Maddison et al. (2011) [18], presented the study results of 10 patients with severe resistant form of myasthenia gravis with severe bulbar disorders and 2 patients with the Lambert-Eaton syndrome, receiving rituximab in the same way as in the previous study. According to these authors, after 4–18 months a complete remission was observed in 3 (25%) myasthenia patients. After 12–48 months positive effects in the form of regression of myasthenic symptoms and doses reduction of immunosuppressive drugs was observed in 5 (42%) patients, one of which managed to completely abandon the monthly courses of intravenous immunoglobulin. The best results were achieved in patients with antibodies to muscle tyrosine kinase – MuSK-MG. Patients with the Lambert-Eaton syndrome showed positive dynamics, but remission was not achieved. The worsening was noted in one patient.

Data on long-term results of rituximab treatment were published by J. Diaz-Manera et al. (2012) [19]. It was shown that from 17 patients treated with rituximab, after 31 month improvement was noted in 16. However, 6 of them needed re-treatment. The authors note an overwhelming improvement in patients with MuSK-positive myasthenia compared with patients who had only anti-AShR antibodies. Other authors presented similar results in smaller groups or individual patients [15, 16].

That is, most researchers agree with the relatively high efficacy of rituximab in the near and remote periods in patients with resistant forms of myasthenia gravis. In this part the authors noted better results in patients with MuSK-positive myasthenia [19, 20].

Effectiveness and potential use of monoclonal antibodies, rituximab particularly for patients with chronic viral diseases acquires general recognition [21].

Data on the use of rituximab for the treatment of individuals exposed to low doses of ionizing radiation and which have a therapeutically refractory myasthenia gravis, are presented for the first time. The peculiarity of this patient is a combination of

хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу.

У представленому нами випадку відзначається виражений позитивний результат у вигляді зменшення ступеня тяжкості міастенічних симптомів і зниження обсягів підтримуючої медикаментозної терапії. Продемонстрована можливість застосування ритуксимабу у хворого з тяжким перебігом міастенії, резистентної до звичайної терапії. Показаний позитивний ефект у хворого зі злоякісною формою міастенії в найближчому і віддаленому періодах.

Беручи до уваги відсутність на даний час великих рандомізованих досліджень із застосування моноклональних антитіл при міастенії, ще не можна однозначно оцінювати ступінь ефективності ритуксимабу при лікуванні хворих з цією патологією. Водночас, можливо рекомендувати застосування ритуксимабу для лікування хворих з тяжкими резистентними формами міастенії, асоційованими з хронічними вірусними інфекціями.

Враховуючи отримані у нашому спостереженні ефективність, безпечність і добру переносимість ритуксимабу, його доцільно рекомендувати для лікування хворих на міастенію, асоційовану з хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы / А. Г. Санадзе. - Москва : Литтерра, 2012. - 260 с.
2. Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity / S. Berrih-Aknin // J. Autoimmun. - 2014. - Vol. 52. - P. 1-28.
3. Hurst R. L. Muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) myasthenia gravis / R. L. Hurst, C. L. Gooch // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. - 2016. - Vol. 16, no. 7. - P. 61. - doi: 10.1007/s11910-016-0668-z.
4. Radiation takes its Toll / J. A. Ratikan, E. D. Micewicz, M. W. Xie, D. Schae // Cancer Lett. - 2015. - Vol. 368(2). - P. 238-245.
5. Shubik V. M. The role of immunological changes in diseases in regions contaminated by radionuclides after the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station / V. M. Shubik, M. B. Zaitseva, L. S. Kositskaia // Радиц. биол. Радиэкол. - 1996. - Т. 36(3). - С. 332-337.
6. Axelson O. Multiple sclerosis and ionizing radiation / O. Axelson, A. M. Landtblom, U. Flodin // Neuroepidemiology. - 2001. - Vol. 20, no. 3. - P. 175-178.
7. X-ray radiation and the risk of multiple sclerosis: Do the site and dose of exposure matter? / M. R. Motamed, S. M. Fereshtehnejad, M. Abbasi, M. Sanei, M. Abbaslou, S. Meysami // Med. J. Islam. Repub. Iran. - 2014. - Vol. 28. - P. 145. eCollection 2014.

myasthenia with chronic mixed persisting infection by Toxoplasma, Epstein-Barr, cytomegalovirus and herpes simplex viruses.

In the present case, we noted a pronounced positive results in reducing the severity of myasthenic symptoms and reduction in maintenance drug therapy. Demonstrated the possibility of using rituximab in patients with severe myasthenia how resistant to conventional therapy. Showed a positive effect in patients with malignant form of myasthenia gravis in the near and distant periods.

Considering the currently lack of wide-scale randomized clinical studies using monoclonal antibodies in myasthenia, it is not possible to definitely assess the efficacy of Rituximab in patients with this disease. However, it is possible to recommend the use of Rituximab for treatment of patients with severe resistant form of myasthenia gravis, associated with chronic viral infections.

Taking into consideration good efficacy, safety and tolerability of Rituximab, obtained in our observation, it is reasonable to recommend it for the treatment of patients with myasthenia associated with chronic mixed infections by Toxoplasma gondii, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and herpes simplex exposed to low doses of ionizing radiation.

REFERENCES

1. Sanadze AG. [Myasthenia gravis and myastenic syndromes]. Moscow: Lytterra; 2012. 260 p. Russian.
2. Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity. J Autoimmun. 2014 Aug;52:1-28.
3. Hurst RL, Gooch CL. Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase (MuSK) Myasthenia Gravis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016 Jul;16(7):61.
4. Ratikan JA, Micewicz ED, Xie MW, Schae D. Radiation takes its Toll. Cancer Lett. 2015 Nov 28;368(2):238-45.
5. Shubik VM, Zaitseva MB, Kositskaia LS. [The role of immunological changes in diseases in regions contaminated by radionuclides after the accident at the Chornobyl Atomic Electric Power Station]. Radiats Biol Radioecol. 1996 May-Jun;36(3):332-7. Russian.
6. Axelson O, Landtblom AM, Flodin U. Multiple sclerosis and ionizing radiation. Neuroepidemiology. 2001 Aug;20(3):175-8.
7. Motamed MR, Fereshtehnejad SM, Abbasi M, Sanei M, Abbaslou M, Meysami S. X-ray radiation and the risk of multiple sclerosis: Do the site and dose of exposure matter? Med J Islam Repub Iran. 2014 Dec 9;28:145. eCollection 2014.
8. Loganovsky KM, Kolosynska OA. [The protocol of care for patients with multiple sclerosis, victims of the Chornobyl accident].

8. Логановський К. М. Протокол медичної допомоги хворим на розсіяний склероз, постраждалим внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС : методичні рекомендації / К. М. Логановський, О. О. Колосинська. - Київ : МОЗ, НАМН України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2012. - 24 с.
9. Колосинская Е. А. Характеристика когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом / Е. А. Колосинская, К. Н. Логановский // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування когнітивних порушень при старінні», Київ, 28-29 січня 2009 р. - Київ, 2009. - С. 39-40.
10. Біохімічні особливості в патогенезі демієлінізуючих та судинних захворювань ЦНС у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи / Л. М. Овсяннікова, А. В. Кубашко, С. М. Альохіна, О. В. Носач, О. О. Колосинська, С. А. Чумак, К. М. Логановський, А. А. Чумак, Л. М. Озеракіна // Проблеми радіаційної медицини і радіобіології. - 2012. - Вип. 17. - С. 258-266.
11. Особливості біохімічних змін при демієлінізувальних та судинних захворюваннях головного мозку в осіб, опромінених унаслідок Чорнобильської катастрофи / А. В. Кубашко, Л. М. Овсяннікова, С. М. Альохіна, С. А. Чумак, О. В. Носач, К. М. Логановський, А. А. Чумак // Український неврологічний журнал. - 2012. - № 4. - С. 53-61.
12. Myasthenia gravis accompanied by thymomas not related to foamy virus genome in Belarusian's patients / O. I. Kuzmenok, G. A. Dvoryanchikov, E. N. Ponomareva, A. A. Goncharov, I. K. Fomin, S. T. Lee, P. R. Sanberg, M. P. Potapnev // Int. J. Neurosci. - 2007. - Vol. 117, no. 11. - P. 1603-1610.
13. Silverman G. J. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy / G. J. Silverman, S. Weisman // Arthritis Rheum. - 2003. - Vol. 48, no. 6. - P. 1484-1492.
14. Gajra A. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma / A. Gajra, N. Vajpayee, S. J. Grethlein // Am. J. Hematol. - 2004. - Vol. 77, no. 2. - P. 196-197.
15. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab / B. Hain, K. Jordan, M. Deschauer, S. Zierz // Muscle Nerve. - 2006. - Vol. 33, no. 4. - P. 575-580.
16. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. / N. Zebardast, H. S. Patwa, S. P. Novella, J. M. Goldstein // J. Muscle Nerve. - 2010. - Vol. 41, no. 3. - P. 375-378.
17. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study / R. J. Nowak, D. B. Dicapua, N. Zebardast, J. M. Goldstein // Ther. Adv. Neurol. Disord. - 2011. - Vol. 4, no. 5. - P. 259-266.
18. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome / P. Maddison, J. McConville, M. E. Farrugia, N. Davies, M. Rose, F. Norwood, H. Jungbluth, S. Robb, D. Hilton-Jones // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2011. - Vol. 82, no. 6. - P. 671-673.
19. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia / J. Diaz-Manera, E. Martinez-Hernandez, L. Querol, R. Klooster, R. Rojas-Garcia, X. Suarez-Calvet, J. L. Munoz-Blanco, C. Mazia, K. R. Straasheijm, E. Gallardo, C. Juarez, J. J. Verschuuren, I. Illa // Neurology. - 2012. - Vol. 78, no. 3. - P. 189-193.
20. Guptill J. T. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts / J. T. Guptill, D. B. Sanders, A.

- Guidelines. Kyiv: Ministry of Health, NAMS of Ukraine, Ukrainian Center for Scientific Medical Information and Patent License Activities; 2012. 24 pp. Russian.
9. Kolosynskaya EA, Lohanovskyy KN. [Characteristics of cognitive violations in with multiple sclerosis patients]. In: Proceedings of the conference with international participation «Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairment in aging»; 2009 Jan 28-29; Kyiv. Kyiv; 2009. p. 39-40. Russian.
10. Ovsyannikova LM, Kubashko AV, Alekhina SM, Nosach OV, Kolosynska OO, Chumak SA, Loganovsky KM, Chumak AA, Ozerakina LM. [Biochemical characteristics in the pathogenesis of demyelinating disease and CNS affected by the Chornobyl disaster]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2012;17:258-66. Ukrainian.
11. Kubashko AV, Ovsyannikova LM, Alekhina SM, Chumak SA, Nosach OV, Loganovsky KM, Chumak AA. [Features of biochemical changes in demyelinating and vascular diseases of the brain in people exposed as a result of the Chornobyl disaster]. Ukrainian Neurology Journal. 2012;4:53-61. Ukrainian.
12. Kuzmenok OI, Dvoryanchikov GA, Ponomareva EN, Goncharov AA, Fomin IK, Lee ST, Sanberg PR, Potapnev MP. Myasthenia gravis accompanied by thymomas not related to foamy virus genome in Belarusian's patients. Int J Neurosci. 2007 Nov;117(11):1603-10.
13. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. Arthritis Rheum. 2003;48(6):1484-92.
14. Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2004;77(2):196-7.
15. Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. Muscle Nerve. 2006;33(4):575-80.
16. Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. J Muscle Nerve. 2010;41(3):375-8.
17. Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4(5):259-66.
18. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, Davies N, Rose M, Norwood F, Jungbluth H, Robb S, Hilton-Jones D. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Jun;82(6):671-3.
19. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, Klooster R, Rojas-Garcia R, Suarez-Calvet X, Munoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juarez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. Neurology. 2012 Jan 17;78(3):189-93.
20. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve. 2011 Jul;44(1):36-40.

- Evoli // Muscle Nerve. - 2011. - Vol. 44, no. 1. - P. 36-40. - doi: 10.1002/mus.22006.
21. Viral lymphomagenesis: from pathophysiology to the rationale for novel therapies / J. J. Castillo, J. L. Reagan, K. D. Bishop, E. Apor // Br. J. Haematol. - 2014. - Vol. 165, no. 3. - P. 300-315.

Стаття надійшла до редакції 6.02.2017

Received: 6.02.2017

УДК[^] 159.923.072.42:612.821:614.8.026.1:614.87

К. М. Логановський✉, М. В. Гресько

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

ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УЧАСНИКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ЕВАКУЙОВАНИХ ІЗ ЗОНИ ВІДЧУЖЕННЯ ТА УЧАСНИКІВ АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

Мета. Визначення взаємозв'язків психометричних показників з характеристиками спонтанної електричної активності головного мозку в учасників аварії на ЧАЕС, евакуйованих із зони відчуження та учасників Антитерористичної операції.

Об'єкт та методи. Проведено ретроспективний та порівняльний аналіз психометричних і нейрофізіологічних параметрів учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА), осіб, евакуйованих із 30-км зони відчуження з рандомізованої вибірки з когорти осіб, які знаходяться на обліку в клініко-епідеміологічному реєстрі ННЦРМ (загалом 316 осіб), учасників АТО (81 особа), які проходять реабілітацію у відділенні радіаційної психоневрології ННЦРМ, і групи порівняння (84 особи). Використовували методики діагностики характерологічних особливостей особистості Г. Шмишека – К. Леонгарда; особистісний опитувальник Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventor). Записували та аналізували комп'ютерну ЕЕГ на 16-канальному електроенцефалографі DX-4000 (Харків, Україна).

Результати. В післяаварійний період в УЛНА і постраждалих в результаті аварії на ЧАЕС відбувається деформація особистості, яка характеризується загостренням таких особистісних рис, як застрягання, емотивність, педантичність, тривожність, циклотимність, збудливість і дистимність, при зменшенні гіпертимності та демонстративності. В групі учасників АТО виявлено зростання застрягання, педантичності, циклотимності, збудливості та дистимності і зменшення гіпертимності. Біоелектрична активність головного мозку в УЛНА характеризується зростанням потужності дельта-активності, зменшенням бета- і тета-активності та домінуючої частоти у порівнянні з усіма групами постраждалих і групою контролю. Група учасників АТО відрізняється від груп постраждалих і групи контролю меншим рівнем потужності дельта-, тета- та бета-активності та більшою домінуючою частотою. Інтроверсія мала негативний зв'язок з індексом дельта- та тета-активності, позитивний – з індексом альфа-активності. Абсолютна спектральна потужність бета-, альфа- та тета-діапазону позитивно корелює з інтроверсією. Збільшення нейротизму характеризується зниженням індексу тета-активності, збільшенням індексу бета-активності та зниженням абсолютної спектральної потужності тета- і дельта-діапазону.

Висновки. В групах УЛНА на ЧАЕС, евакуйованих із зони відчуження та учасників АТО відбувається деформація особистості, яка корелює зі зміною в параметрах біоелектричної активності головного мозку.

Ключові слова: екстраверсія, нейротизм, акцентуації характеру, електро-енцефалографія (ЕЕГ), антитерористична операція, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 406–427.

✉ Логановський Костянтин Миколайович, e-mail: loganovsky@windowslive.com

K.M. Loganovsky✉, M.V. Gresko

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine

Psychophysiological characteristics in the ChNPP accident clean-up workers, exclusion zone evacuees and anti-terrorist operation servicemen

Objective. Evaluation of interdependencies between psychometric parameters and spontaneous cerebral electric activity in the ChNPP accident clean-up workers, evacuees from exclusion zone, and anti-terrorist operation servicemen.

Object and methods. Psychometric and neurophysiological parameters were reviewed in the study subjects retrospectively and in comparison. Study population included the ChNPP accident clean-up workers (ACUW), evacuees from the 30-kilometer exclusion zone, specifically in a sample from a cohort of the NRCRM Clinical-Epidemiological Register (n=316), and anti-terrorist operation servicemen (n=81) undergoing rehabilitation in the NRCRM Radiation psychoneurology department. A control group of persons (n=84) was also involved in the study. Diagnostic methodology for the characteristic personality features, namely the personality test of character accentuation by G. Shmishek and K. Leonhard, and Eysenck Personality Inventory (by H. J. Eysenck) were applied. Computer EEGs were registered and analyzed on the 16-channel electroencephalograph DX-4000 (Kharkiv, Ukraine).

Results. In the aftermath of the emergency period, a personality deformation occurs in the clean-up workers and survivors of the ChNPP accident, which is characterized by aggravation of such personality traits as jam (fixedness), emotiveness, pedantry, anxiety, cyclothymia, excitability and disthymia, with diminished hyperthymia and ostentation (demonstrability). Increased incidence of fixedness, pedantry, cyclothymia, affectability and disthymia with decreased hyperthymia were revealed in the group of ATO participants. Cerebral bioelectrical activity in the ChNPP ACUW was characterized by an increased delta activity power with decreased beta and theta activity power and dominant frequency in comparison with all groups of survivors and control group. The ATO group was different from groups of survivors and control group with a lower power of delta, theta and beta activity, and a higher dominant frequency. Introversion featured a negative correlation with delta and theta activity index along with positive correlation with alpha activity index. The absolute spectral power of beta, alpha and theta bands positively correlated with introversion. Increase in neuroticism featured a decrease in theta activity index and an increase in beta activity index along with decreased theta and delta band absolute spectral power.

Conclusions. There is a deformation of personality in the group of ChNPP ACUW, evacuees from the 30-kilometer zone and ATO servicemen. Deformation of personality correlates with abnormal cerebral bioelectrical activity.

Key words: extraversion, neuroticism, character accentuation, electroencephalography (EEG), anti-terrorist operation, ChNPP accident clean-up workers.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:406–427.

ВСТУП

Сучасна кризова соціально-політична ситуація в Україні актуалізує питання професійного відбору і надання медичної та психотерапевтичної допомоги учасникам Антитерористичної операції (АТО). Наявність на території проведення АТО об'єктів з іонізуючим випромінюванням та ризик виникнення аварійних ситуацій на них зобов'язують вдосконалювати критерії відбору військових. Принцип доказовості сучасної медицини, вимагає об'єктивізації результатів психодіагностичних обстежень.

Найбільший інтерес представляє дослідження індивідуально-типологічних особливостей особис-

INTRODUCTION

Because of current sociopolitical crisis in Ukraine the issues emerge of occupational selection (ability testing) and providing medical and psychotherapeutic aid to the participants of Anti-Terrorist Operation (ATO). Location of units and objects with ionizing radiation sources on the territory of ATO and the enough risk of emergencies at them are a reason to improve the selection criteria for military service personnel. Objectification of the results of psycho-diagnostic examinations is required through the principle of evidence-bases approach in contemporary health care system.

Study of individually typological features of the person is of a greatest interest here, since such fea-

тості, оскільки вони більш індивідуально стійкі та мають більше прогностичне значення. Індивідуально-типологічні особливості визначаються властивостями нервової системи і характером функціонування мозкових структур, що виражається в специфічності ритмічної активності ЕЕГ.

Вивчення Г. Айзенком нейрофізіологічних основ психологічних типів, призвели до формування теорії коркової активації. Він вважав, що інтроверти надмірно збудливі та чутливі до стимуляції і тому вони уникають ситуацій, які діють на них надто сильно. Для екстравертів характерний високий рівень реактивного гальмування, який швидко розвивається, тому вони нечутливі до стимуляції та постійно уникають ситуацій, що можуть їх збудити. Рівень нейротизму відображає силу реакцій автономної нервової системи на стимули та пов'язаний з лімбічною системою. Особи з високим рівнем нейротизму реагують на стимули швидше та мають довші реакції, які не припиняються після їх зникання [1]. В результаті впливу біологічної теорії Г. Айзенка, основні напрямки досліджень сконцентрувались на пошуку ЕЕГ-корелятив конструктів «інтроверсія-екстраверсія».

П. В. Сімонов вказує на специфіку різних структур мозку (лобових часток кори головного мозку, гіпокампа, мигдалеподібного тіла та гіпоталамуса) в організації поведінки. В своїх експериментах він оцінював поведінкові індикатори екстраверсії та нейротизму у щурів і досліджував вплив експериментальних уражень різних структур мозку на ці індикатори. Взаємодія між «інформаційною» (лобова частка кори-гіпокамп) та «мотиваційною» (мигдалеподібне тіло-гіпоталамус) системами створює основу для такого параметру індивідуальності, як екстраверсія-інтроверсія. Взаємодія між іншими двома системами (лобова частка кори-гіпоталамус, з одного боку, та мигдалеподібне тіло-гіпокамп — з іншого) визначає параметр індивідуальності — нейротизм [2].

Згідно з системним уявленням про механізми емоційного стресу (дистресу), реакції негативного характеру мають тривалу післядію та здатність до сумачії. П. К. Анохін в 1965 році писав, що при розвитку дистресу виникає гіпертензія, яка пов'язана з розвитком застійних негативних емоцій, що утворюються зрушеннями в гіпоталамусі та стовбурі мозку. Розвиваючи ці уявлення, К. В. Судаков відмічав, що при емоційному стресі формуються гіпоталамо-лімбіко-ретикулярні кола застійного збудження, що й викликає появу стійких патологічних станів [3].

tures are more individually stable and valuable for prognostication. Characteristics of nervous system and nature of functioning of brain structures that are expressed in the specificity of the EEG rhythmic activity just determine the individually typological features.

Theory of cortical activation emerged due to the study results of neurophysiological backgrounds of psychological types by G. Eysenck. He believed that the introverts were over-excitabile and sensitive to stimulation, and therefore avoided situations that were excessively strong on them. For extroverts a high level of reactive inhibition, which is rapidly evolving, is characteristic and they therefore are insensitive to stimulation and constantly avoid situations that can excite them. Level of neuroticism reflects the strength of autonomic nervous system's responses to stimuli and is associated with limbic system. Persons with a high level of neuroticism respond to stimuli faster and have longer reactions that do not stop after their disappearance [1]. As a result of the influence of biological theory by G. Eysenck, the main directions of research are focused now on searching the EEG correlates of «introversion — extraversion» constructs.

P.V. Simonov points to the specifics of various cerebral structures (i.e. frontal cortex, hippocampus, amygdala and hypothalamus) in the organization of behavior. In his experiments he assessed some behavioral indicators of extraversion and neuroticism in rats and investigated the effects of experimental lesions of various brain structures on these indicators. Interaction between «informational» system (frontal cortex — hippocampus) and «motivational» system (amigdala — hypothalamus) form the basis for such an individuality parameter as extraversion — introversion. Interaction between other two systems (frontal cortex — hypothalamus on the one hand and amygdala — hippocampus on the other) determines the individuality parameter i.e. neuroticism [2].

According to systematic concept of mechanisms of emotional stress (distress), the negative reactions have a long aftereffect and ability to summation. P.K. Anokhin wrote in 1965 that during the development of distress a hypertension evolves, which is associated with development of congestive negative emotions, formed by shifts in hypothalamus and brain stem. Developing these opinions K.V. Sudakov noted that hypothalamo-limbic-reticular rings of stagnant excitation are formed under the emotional stress, which just leads to appearance of stable pathological conditions [3].

Кажучи про роль мозкових макроструктур в індивідуальних особливостях поведінки, С. R. Cloninger виділяє емоційність, яка регулюється мигдалеподібним тілом, гіпоталамусом та іншими частинами лімбічної системи, і відображає темперамент. Під характером він розуміє індивідуальні особливості цілей та цінностей, які формуються гіпокампом і неокортексом [4].

Більшість дослідників нейрофізіологічних основ психологічних типів вивчали кореляційні зв'язки альфа-діапазону [5–9]. D. Hagemann і співавтори при спробі з'ясувати вплив товщини черепа на взаємозв'язок кортикального збудження та екстраверсії виявили позитивний зв'язок між альфа-активністю та екстраверсією, який не змінювався залежно від товщини черепа та зовнішніх факторів [10].

У дослідженні Y. Tran та співавторів, зв'язку між особистісними особливостями, які діагностують за допомогою 16-факторного опитувальника Кеттела та ЕЕГ, виявили зв'язок тільки між фронтальною корковою активністю в діапазоні 8–13 Гц і факторами другого порядку екстраверсії/інтроверсії. Результати також показали, що екстраверти мали в три рази більшу амплітуду альфа-активності [11].

Н. Н. Данілова пов'язує стійкі патерни фонові електроенцефалограми зі стійкими індивідуальними характеристиками людини та відмічає, що особи з вираженим і регулярним альфа-ритмом є емоційно врівноваженими, активними, стабільними в умовах стресу, проявляють низький рівень тривожності та демонструють адекватну самооцінку [12].

Однак дослідження індивідуально-типологічних особливостей студентів, виконані М. В. Яценко та Н. З. Кайгородовою, показали, що інтроверти мають більш високий рівень активації кори та більш високі значення частоти альфа-ритму, ніж екстраверти. Емоційно-нестабільні студенти характеризувались високими значеннями індексу альфа- та дельта-ритму та низькими значеннями частоти тета-ритму [13].

Дослідження взаємозв'язку показників когерентності з особливостями особистості, проведене О. М. Разумніковою, показало, що зв'язок нейротизму з когерентністю тета-1 та бета-2 ритмів більшою мірою проявляється у зміні взаємодії передніх ділянок кори мозку у чоловіків та задніх — у жінок. В бета-2 діапазоні у чоловіків знайдені позитивні кореляції, а у жінок — негативні. В тета-діапазоні у чоловіків відмічено посилення взаємодії коркових ділянок при підвищенні екстраверсії, та зниження — у жінок [14].

Speaking about the role of cerebral macrostructures in the individual behavior C.R. Cloninger emphasizes the emotionality that is regulated by amygdala, hypothalamus and other parts of the limbic system, and reflects the temperament. He means as a character the individual peculiarities of goals and values that are formed by hippocampus and neocortex [4].

Most studies of neurophysiological background of psychological types concerned the correlation of alpha bands [5–9]. D. Hagemann and co-authors when attempting to find out the role of skull thickness in correlation of cortical excitation and extraversion have found a positive association between alpha activity and extraversion, which did not change depending neither on skull thickness nor on external factors [10].

Only a correlation between frontal cortical activity in the range of 8–13 Hz and factors of the second order of extraversion/introversion were revealed in the study by Y. Tran and co-authors of relationship between the personality traits diagnosed using the 16-factor questionnaire by R. Cattell and EEG. It was also shown that extraverts had three times the amplitude of alpha activity [11].

N.N. Danilova links the patterns of background electroencephalogram with the stable individual characteristics of person and notes that individuals with pronounced and regular alpha rhythm are emotionally balanced, active, stable under the stress showing a low level of anxiety and demonstrating an adequate self-esteem [12].

However, the studies by M.V. Yatsenko and N.Z. Kaigorodova in students have shown that introverts have higher level of cortical activation and higher alpha-rhythm frequencies vs. extroverts. Emotionally unstable students were characterized by the high values of alpha and delta rhythm index and low values of theta-rhythm frequency [13].

Study of relationship of coherence parameters with personality traits was conducted by O.M. Razumnikova and showed that the connection of neuroticism with coherence of theta-1 and beta-2 rhythms to a greater extent manifests itself in a change of interaction of the anterior sections of cerebral cortex in men, and in the rear ones in women. Positive correlation was found in beta-2 band in men and negative one in women. An increased interaction of the cortical areas with increased extraversion was found in theta band in men, whereas a decreased interaction was revealed in women [14].

Особи з більш довгими альфа-веретенами мають емоційну стійкість, більшу дружелюбність і менше домінування в міжособистісному спілкуванні, а показник соціальної ергічності позитивно зв'язаний з показником середньої частоти альфа-ритму. Індивіди з більш високою потужністю тета-діапазону і меншим розподілом його середньої частоти мають більшу чутливість до невдач у соціальній діяльності та менший соціальний темп [15].

J. Dhinakaran, вивчаючи взаємозв'язок між нейротизмом, екстраверсією та обробкою інформації, виявив зв'язок екстраверсії з активністю в центральних ділянках мозку, а нейротизму – з активністю в потиличних ділянках мозку, стверджуючи, що ці риси особистості впливають на обробку візуальної інформації [16]. B. C. Poyraz при аналізі множинної лінійної регресії латентності показників P300 виявив значний позитивний кореляційний зв'язок з депресивним темпераментом і негативний – з циклотимічним темпераментом [17].

Змінам ЕЕГ при різних емоційних станах в нормі та при патології мозку присвячено багато літератури [18–20]. A. Ф. Ізнак та M. Б. Нікішова проаналізували спектральні характеристики ЕЕГ при психогенних розладах трьох типів: депресивному стані, істеричному і тривожному розладах. Загальним для всіх характеристик ЕЕГ виявилась переважна активація правої півкулі [21]. Однак R. J. Davidson відмічає, що при тривожних розладах спостерігається правостороння гіперактивація префронтальних і тим'яних відділів. Депресія ж супроводжується лівобічною гіпоактивацією префронтальної кори в поєднанні з ослабленням відповіді на стимули [22].

Дослідження психофізіологічних особливостей військовослужбовців з невротичними розладами, проведені B. B. Кальнишем та співаторами, виявили наявність інтроверсії, епілептоїдності, психастенічності, шизоїдності та нервово-психічної нестійкості у профілі особистості. За даними ЕЕГ, ця група військовослужбовців мала зниження середньої частоти разом із загальним зростанням амплітуди дельта-діапазону та достовірне зниження альфа-активності [23].

Активно досліджували ЕЕГ-кореляти посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [24–25]. F. Cook при аналізі особливостей ЕЕГ у осіб з ПТСР, отриманим в дитинстві та в дорослому віці, виявив значні розбіжності у фронтальній, центральній, скроневій та тим'яній ділянках мозку. Було доведено, що психологічна травма, отримана у дитинстві може спричинити більш тривалий вплив на нейронні зв'язки [26].

Individuals with longer alpha spindle events are emotionally resistant and stable, more friendly, and less dominant in the interpersonal communication. The rate of social aging at that is positively related to the average alpha rhythm rate. Study subjects with higher theta band power and a lower distribution of its mid-range frequency are more sensitive to failures in social activities and a lower social pace [15].

J. Dhinakaran studying the relationship between neuroticism, extraversion, and information processing has revealed a connection of extraversion with activity in central and parietal parts of the brain and a link of neuroticism with activity in occipital regions of the brain, arguing that these personality traits impacts on processing of visual information [16]. B.C. Poyraz analyzing the multiple linear regression of latency of P300 parameters has revealed a significant positive correlation with depressive temperament and negative correlation with cyclothymic temperament [17].

A lot of scientific publications are devoted to the EEG abnormalities in various emotional states in normal persons and in cases of cerebral disorders [18–20]. A.F. Iznak and M.B. Nikishova have analyzed the spectral characteristics of EEG in three types of psychogenic disorders, namely in anxiety one, depression, and hysteria. Predominant activation of the right hemisphere occurred being common for all EEG characteristics [21]. However, R.J. Davidson notes that a right-side hyperactivation of the prefrontal and parietal areas is observed in anxiety disorders. Depression at that is accompanied by a left-sided activation of prefrontal cortex in conjunction with a weakened response to stimuli [22].

Investigation by V.V. Kalnysh and co-authors in servicemen with neurotic disorders revealed the presence of introversion, epileptoid, psychasthenic, schizoid traits, and neuro-psychological instability in the profile of individual. According to EEG data, this group of servicemen had a decrease in the mean frequency of delta band together with general increase in amplitude of delta band both with a significant decrease in alpha activity [23].

The EEG correlates of post-traumatic stress disorder (PTSD) were actively investigated [24–25]. F. Cook analyzing the EEG features in individuals, who had got PTSD in childhood and adulthood, revealed some significant differences in frontal, central, temporal and parietal sections of the brain. It has been proven that a psychological trauma received in childhood may have a longer-lasting effect on neu-

Дослідження S. Rabe фронтальної асиметрії головного мозку, емоційного і мотиваційного компонентів, показали позитивні кореляційні зв'язки ПТСР, отриманого після важких автомобільних аварій, з підвищенням активації лівої лобної ділянки мозку [27]. I. B. Шадріна зі співавторами відмічають, що у найбільш вразливої категорії пацієнтів з ПТСР на ЕЕГ спостерігається зниження альфа-ритму, порушення зонального розподілу альфа-ритму – переважання в лобних відведеннях, порушення відновлення альфа-ритму після фотостимуляції та відсутність ефекту відміни [28].

Дослідження біоелектричної активності головного мозку у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з ПТСР виявили зменшення потужності бета-активності при деякому зменшенні тета-потужності і збільшенні альфа-потужності, що може свідчити про дисфункцію кортико-лімбічної системи головного мозку. А дослідження осіб, які перенесли гостру променеву хворобу (>1 Гр), показало, що відбувається переважне залучення лобно-скроневої ділянки домінантної (лівої) гемісфери; уповільнення ЕЕГ; прогресуюче тотальне зменшення абсолютної спектральної потужності («плоска» поліморфна ЕЕГ) зі збільшенням дельта- та бета-активності і зменшенням тета- та альфа-активності. Залежність нейрофізіологічних ефектів від дози простежена лише при дозах, більших за 0,3 Зв, що можна розглядати як поріг розвитку цих ефектів [29, 30].

Більшість дослідників нейрофізіологічних основ психологічних типів вивчали кореляційні зв'язки альфа-діапазону, здебільшого у здорових респондентів середнього віку або респондентів з психіатричними розладами (шизофренічного, депресивного спектру, ПТСР) і органічними розладами з конструктами екстраверсія та нейротизм. Тільки останнім часом з'явилися дослідження ЕЕГ-корелятів бета-, тета- і дельта-діапазонів та індивідуально-типологічних особливостей. Досліджень ЕЕГ-особливостей у осіб, які знаходились в різних травматичних ситуаціях недостатньо. Тому вивчення ЕЕГ-корелятів між психологічними та фізіологічними показниками учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА) та учасників АТО, є актуальним.

МЕТА

Мета дослідження: визначити взаємозв'язок психометричних показників і характеристик спонтанної електричної активності головного мозку в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, евакуйованих із зони відчуження та учасників Антитерористичної операції.

ronal connections [26]. Studies by S. Rabe of the cerebral frontal asymmetry both with emotional and motivational component showed a positive correlation of PTSD evolved after the severe car accidents with increased activation of the left frontal brain area [27]. I.V. Shadrina with co-authors note that there is a decrease in alpha rhythm, violation of the zonal distribution of alpha rhythm through a prevalence in the frontal leads, abnormalities of restoration of alpha rhythm after photostimulation and no withdrawal effect on EEG in the most vulnerable category of patients with PTSD [28].

Investigation of cerebral bioelectrical activity in the ChNPP accident survivors with PTSD is characterized by a decrease in the power of beta activity with a slight decrease in theta-power and an increase in alpha-power, which may indicate a dysfunction of cortico-limbic system of the brain. In its turn, the study in people who suffered the acute radiation sickness (> 1 Gy) showed a predominant involvement of fronto-temporal area of the dominant (left) hemisphere, slowed EEG, and progressive total reduction of absolute spectral power («flat» polymorphic EEG) with an increase in delta and beta activity and a decrease in theta and alpha activity. Dependence of neurophysiological effects on the dose is surveyed only at doses greater than 0.3 Sv, which can be considered as a threshold for the development of these effects [29, 30].

Studies of neurophysiological background of psychological types foremost concerned the correlation dependencies of alpha bands, mostly in middle-aged healthy respondents or in respondents having mental disorders (schizophrenic, depressive spectrum, PTSD) and organic disorders with constructs of extraversion and neuroticism. Only recently there have emerged the studies of EEG-correlates of beta, theta and delta bands and individually typological features. There are not enough studies of EEG peculiarities in individuals who were in different traumatic situations. Therefore, the study of EEG-correlates between psychological and physiological parameters in participants of the ChNPP accident clean-up workers and ATO servicemen is relevant.

OBJECTIVE

Evaluation of interdependencies between psychometric parameters and spontaneous cerebral electric activity in the ChNPP accident clean-up workers, evacuees from the exclusion zone, and Anti-Terrorist Operation servicemen.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Психодіагностичне обстеження пройшли 122 УЛНА на ЧАЕС (І група) — вік на момент обстеження ($54,50 \pm 4,22$) роки, вік на момент аварії на ЧАЕС — ($27,00 \pm 4,65$) років, з дозою опромінення ($15,33 \pm 12,77$) сЗв; 76 УЛНА на ЧАЕС, які до того ж були евакуйовані із зони відчуження (ІІ група) — вік на момент обстеження ($55,53 \pm 3,61$) років, вік на момент аварії на ЧАЕС — ($28,05 \pm 3,24$) років, з дозою опромінення ($24,81 \pm 27,57$) сЗв; 118 осіб евакуйованих із зони відчуження (ІІІ група) — вік на момент обстеження ($58,42 \pm 3,71$) років, вік на момент аварії на ЧАЕС — ($26,98 \pm 3,80$) років, з дозою опромінення ($5,42 \pm 2,64$) сЗв із рандомізованої вибірки осіб, які знаходяться на обліку в клініко-епідеміологічному реєстрі (КЕР) Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ). 81 учасник АТО (ІV група): вік на момент обстеження ($32,32 \pm 8,89$) років, вік на момент подій на Майдані — ($30,56 \pm 8,77$) років, які проходили лікування і реабілітацію у відділенні радіаційної психоневрології клініки ННЦРМ. Групу порівняння склали 84 особи (V група) у віці на момент обстеження ($51,06 \pm 3,37$) роки, вік на момент аварії — ($23,53 \pm 3,60$) роки, які не брали участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Використовували психометричні методи: методика діагностики характерологічних особливостей особистості Г. Шмишека — К. Леонгарда; особистісний опитувальник Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventory). Оцінку профілю особистості в групах УЛНА проводили двічі — до аварії на ЧАЕС (ретроспективно) і на момент обстеження, у учасників АТО — до подій на Майдані (ретроспективно) і на момент обстеження.

Усім досліджуваним записували комп'ютерну ЕЕГ. Ці дослідження виконували в екранованому кабінеті ЕЕГ у першій половині дня у стані пасивного неспання пацієнта. Обстежені не приймали психотропних препаратів протягом трьох та більше діб до проведення психофізіологічних досліджень.

Комп'ютерну ЕЕГ реєстрували за допомогою 16-канального аналізатора DX-4000 (Харків, Україна). Здійснювали візуальний і спектральний аналіз ЕЕГ. Епоха спектрального аналізу становила 60 с, частотний діапазон — 1–32 Гц. Із усіх ЕЕГ-записів до проведення аналізу видаляли артефактні фрагменти. Спектральний аналіз виконували із застосуванням загальноприйнятого методу швидкого перетворення

MATERIALS AND METHODS

Psychodiagnostic testing was carried out in the ChNPP ACUW (1st group, $n=122$, 54.50 ± 4.22 years at the time of survey, 27.00 ± 4.65 years old at the Chornobyl accident) with 15.33 ± 12.77 cSv radiation dose, in the ChNPP ACUW who were also evacuated from the exclusion zone (2nd group, $n=76$, 55.53 ± 3.61 years old at the time of survey, 28.05 ± 3.24 years old at the moment of Chornobyl accident) with 24.81 ± 27.57 cSv radiation dose, in evacuees from the exclusion zone (3rd group, $n=118$, 58.42 ± 3.71 years old at the time of survey, 26.98 ± 3.80 years old at the moment of Chornobyl accident) with radiation dose 5.42 ± 2.64 cSv recruited from a randomized sample in the Clinical and Epidemiological Registry (CER) of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NRCRM). Finally, the ATO servicemen (4th group, $n=81$, 32.32 ± 8.89 years old at the time of survey, 30.56 ± 8.77 years old at the time of Euromaidan events) treated and rehabilitated at the NNSCRM Clinic, Department of Radiation Psychoneurology were involved in the study both with the comparison group of persons who did not participate in the clean-up of the ChNPP accident consequences (5th group, $n=84$, age at the time of survey, 51.06 ± 3.37 years old, age at the time of accident 23.53 ± 3.60 years old).

Psychometric approaches were applied, namely the personality test of character accentuation by G. Shmishek and K. Leonhard, and Eysenck Personality Inventory (by H. J. Eysenck). Assay of personality profile was made twice i.e. retrospectively before the ChNPP accident and within the study in survivors, and retrospectively before the Euromaidan events and within the study in ATO servicemen.

Computer EEGs were registered in all study subjects. These studies were performed a.m. in the shielded EEG office in a state of passive wakefulness of the patient. Study subjects did not take any psychotropic drugs for 3 or more days before the psychophysiological examination.

Computer EEG each time was recorded using the 16-channel DX-4000 analyzer (Kharkiv, Ukraine). Both visual and spectral analysis of EEG was conducted. Era of spectral analysis was 60 seconds with frequency range of 1–32 Hz. All artifact fragments were removed from all EEG records prior to the analysis. Spectral analysis was performed using the commonly used Fast Fourier

Фур'є (Fast Fourier Transformation, FFT) [30–31]. Отримували показники абсолютної спектральної потужності ($\text{мкВ}^2 \cdot \text{Гц}^{-1}$) і домінуючої частоти (Гц) для усього діапазону частот (1–32 Гц), а також відносну (у %) спектральну потужність по основних частотних діапазонах: δ (1–4 Гц), θ (>4–7 Гц), α (>7–12 Гц) і β (>12–32 Гц). Електронні таблиці Excel 2010 (MS Windows) були використані як структура баз даних. Статистичний аналіз проведено у програмі Statistica 10.0 (StatSoft) за допомогою параметричних і непараметричних критеріїв.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При порівняльному аналізі групи УЛНА та УЛНА-евакуйованих було виявлено достовірно меншу відносну спектральну потужність в T5 ($p < 0,05$) і абсолютну спектральну потужність в F1, F2, F7, T3, ($p < 0,05$), T5 ($p < 0,001$) бета-діапазону в УЛНА. А також меншу абсолютну спектральну потужність альфа-діапазону в T5 ($p < 0,05$), тета-діапазону в T5 і F2 ($p < 0,05$) в УЛНА.

При порівняльному аналізі групи УЛНА та евакуйованих із зони відчуження було виявлено достовірно більшу відносну спектральну потужність в F3, F4, C3 ($p < 0,05$), F7, T3, C4, T5 ($p < 0,01$) і абсолютну спектральну потужність в C3, C4 ($p < 0,01$) дельта-діапазону в УЛНА. УЛНА мають достовірно меншу відносну спектральну потужність по всіх відведеннях та абсолютну спектральну потужність в усіх відведеннях, окрім центральних і тім'яних бета-діапазону; меншу абсолютну спектральну потужність тета-діапазону в F2, та альфа-діапазону в T5. Домінуюча частота достовірно менша в групі УЛНА.

При порівнянні групи УЛНА з групою контролю було виявлено достовірно більше відносної спектральної потужності дельта-діапазону в F3, F4, O2 ($p < 0,05$), F7 ($p < 0,001$) і менше бета-діапазону в F4, T4 ($p < 0,05$), F7 ($p < 0,01$) в групі УЛНА; більше абсолютної спектральної потужності в дельта-діапазоні в F3, T4 ($p < 0,05$), менше в бета-діапазоні в F1, T3 ($p < 0,05$), F2, F7, T5 ($p < 0,01$). Домінуюча частота достовірно менша в групі УЛНА.

При порівнянні групи УЛНА з групою учасників АТО було виявлено достовірно більше відносної спектральної потужності дельта-діапазону в F4, T5 ($p < 0,05$), T3, C3 ($p < 0,001$), P4 ($p < 0,01$) та абсолютної спектральної потужності в дельта-діапазоні в T3 ($p < 0,05$), T4, C3, P4 ($p < 0,001$) в УЛНА. Однак в точках F2 і T5 спостерігалось достовірно менше аб-

Transformation (FFT) method [30–31]. The spectral power ($\mu\text{V}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$) and the dominant frequency (Hz) for an entire frequency range (1–32 Hz), as well as the relative (in %) spectral power in the basic frequency bands were obtained: δ (1–4 Hz), θ (> 4–7 Hz), α (> 7–12 Hz) and β (> 12–32 Hz). The Excel 2010 spreadsheets (MS Windows) have been used as a database structure. Statistical analysis was carried out with Statistica 10.0 (StatSoft) software using the parametric and non-parametric criteria.

RESULTS AND DISCUSSION

Comparing the ACUW group and evacuated ACUW group a significantly lower values were found of beta band relative spectral power in T5 ($p < 0.05$) and absolute spectral power in F1, F2, F7, T3, ($p < 0.05$), T5 ($p < 0.001$) among the ACUW. Again, a lower absolute spectral power of alpha band was found in T5 ($p < 0.05$), of theta band in T5, and F2 ($p < 0.05$) in the ACUW.

Comparing the ACUW group and group of evacuees from the exclusion zone a significantly higher relative spectral power of delta band was found in F3, F4, C3 ($p < 0.05$), F7, T3, C4, T5 ($p < 0.01$) and significantly higher absolute spectral power was registered in C3, C4 ($p < 0.01$) among the ACUW. There were significantly lower relative spectral power over all the leads and absolute spectral power in all the leads, except for the central and parietal beta band, lower absolute spectral power of theta band in F2 and alpha band in T5 among the ACUW. A dominant frequency was significantly lower in the group of ACUW.

Comparing the ACUW group with the control group a significant excess of delta band relative spectral power was found in F3, F4, O2 ($p < 0.05$), F7 ($p < 0.001$) along with lower beta band spectral power registered in F4, T4 ($p < 0.05$), F7 ($p < 0.01$) among the ACUW. More absolute spectral power of delta band was revealed in F3, T4 ($p < 0.05$), whereas less one of beta band was present in F1, T3 ($p < 0.05$), F2, F7, T5 ($p < 0.01$). A dominant frequency was significantly lower in the group of ACUW.

When comparing the ACUW group with ATO group a significantly higher relative spectral power of delta band was found in F4, T5 ($p < 0.05$), T3, C3 ($p < 0.001$), P4 ($p < 0.01$), and a significantly higher absolute spectral power of delta band was registered in T3 ($p < 0.05$), T4, C3, P4 ($p < 0.001$) in the ACUW. However, there was a significantly lower absolute

солотної спектральної потужності в дельта-, бета- та тета-діапазонах в УЛНА. В Т4 і С3 абсолютної спектральної потужності тета-діапазону більше в УЛНА ($p < 0,001$). В Т4, С3, С4 та Т6 абсолютної спектральної потужності в бета-діапазоні більше ($p < 0,001$) в УЛНА. Домінуюча частота достовірно менша в групі УЛНА.

При порівнянні групи УЛНА-евакуйованих з евакуйованими було виявлено достовірно більше відносної спектральної потужності дельта-діапазону в F3 ($p < 0,01$), T3 ($p < 0,05$) та абсолютної спектральної потужності дельта-діапазону в F3 ($p < 0,01$) в групі УЛНА-евакуйованих. Відносна спектральна потужність в бета-діапазоні у відведеннях F2, F8, T3 ($p < 0,05$), F3, F4 ($p < 0,001$), O1, O2 ($p < 0,01$) була вища в групі УЛНА-евакуйованих. Домінуюча частота у відведеннях F3 ($p < 0,01$), та T3 ($p < 0,05$) була вища в групі евакуйованих.

При порівнянні групи УЛНА-евакуйованих і групи контролю було виявлено більше відносної спектральної потужності дельта-діапазону в F3 ($p < 0,01$), F7 ($p < 0,05$), та абсолютної спектральної потужності в F3 ($p < 0,001$), F4 ($p < 0,05$), T4 ($p < 0,01$) у УЛНА-евакуйованих. Домінуюча частота в F3 ($p < 0,01$) та F7 ($p < 0,05$) була вища в групі контролю.

При порівнянні УЛНА-евакуйованих з учасниками АТО було виявлено більше відносної спектральної потужності дельта-діапазону в F3 ($p < 0,01$), T3 ($p < 0,01$), абсолютної в F3, T3 ($p < 0,01$), T4, C3 ($p < 0,001$) в УЛНА-евакуйованих. Відносної спектральної потужності бета-діапазону в T6 ($p < 0,05$), абсолютної в T4, C3, T6 ($p < 0,001$), C4 ($p < 0,01$) більше в УЛНА-евакуйованих. Абсолютної спектральної потужності в тета-діапазоні в T4, C3 ($p < 0,001$) більше також в УЛНА-евакуйованих.

При порівнянні групи евакуйованих і групи контролю було виявлено більше відносної та абсолютної спектральної потужності дельта-діапазону в C4 ($p < 0,01$) в групі контролю. Відносної спектральної потужності в бета-діапазоні T6, P4, O1, O2 ($p < 0,05$), P3, C4, T3 ($p < 0,01$) більше у евакуйованих. Домінуюча частота в C4 ($p < 0,01$) та T5 ($p < 0,05$) більше у евакуйованих.

При порівнянні евакуйованих і групи учасників АТО було виявлено більше відносної спектральної потужності бета-діапазону F1, F4, P3 ($p < 0,05$), F3, N4, C3 ($p < 0,01$), C4, T5, T6 ($p < 0,001$) та абсолютної спектральної потужності F1, T3, P3, O2 ($p < 0,05$), C4 ($p < 0,01$), F8, T4, C3, N6 ($p < 0,001$) у евакуйованих. Більше абсолютної спектральної потужності тета- та дельта-діапазону в F8, T4, C3 ($p < 0,05$).

spectral power in the delta, beta and theta bands at points F2 and T5 in the ACUW. The absolute spectral power of theta band in T4 and C3 was more in the ACUW ($p < 0,001$). The absolute spectral power of beta band in T4, C3, C4 and T6 was higher ($p < 0,001$) in the ACUW. A dominant frequency was significantly lower in the group of ACUW.

Comparing the ACUW group with the group of evacuees an excess of delta band relative spectral power was found in F3 ($p < 0,01$), T3 ($p < 0,05$) and of delta band absolute spectral power in F3 ($p < 0,01$) among the evacuated ACUW. Relative spectral power of beta band in F2, F8, T3 ($p < 0,05$), F3, F4 ($p < 0,001$), O1, O2 ($p < 0,01$) was higher in the group of evacuated ACUW. A dominant frequency in the leads F3 ($p < 0,01$) and T3 ($p < 0,05$) was higher in the group of evacuees.

Comparing the group of evacuated ACUW and the control group a more relative spectral power of delta band was found in F3 ($p < 0,01$), F7 ($p < 0,05$), and more absolute spectral power was registered in F3 ($p < 0,001$), F4 ($p < 0,05$), T4 ($p < 0,01$) among the evacuated ACUW. A dominant frequency in F3 ($p < 0,01$) and F7 ($p < 0,05$) was higher in the control group.

Comparing the evacuated ACUW with ATO servicemen a more relative spectral power of the delta band was detected in F3 ($p < 0,01$), T3 ($p < 0,01$), and excess of absolute spectral power was found in F3, T3 ($p < 0,01$), T4, C3 ($p < 0,001$) among the ACUW evacuees. Relative spectral power of the beta band in T6 ($p < 0,05$) and absolute spectral power in T4, C3, T6 ($p < 0,001$), C4 ($p < 0,01$) were more in the ACUW evacuees. Absolute spectral power of theta band in T4, C3 ($p < 0,001$) was also higher in the ACUW evacuees.

When comparing the group of evacuated subjects and the control group a more relative and absolute spectral power of the delta band in C4 ($p < 0,01$) was found in the control group. Relative spectral power of the beta band in T6, P4, O1, O2 ($p < 0,05$), P3, C4, T3 ($p < 0,01$) was more in evacuees. A dominant frequency in C4 ($p < 0,01$) and T5 ($p < 0,05$) was higher in evacuated persons.

When comparing the evacuees and ATO servicemen a more relative spectral power of the beta band was found in F1, F4, P3 ($p < 0,05$), F3, N4, C3 ($p < 0,01$), C4, T5, T6 ($p < 0,001$) and some more absolute spectral power of the same band was registered in F1, T3, P3, O2 ($p < 0,05$), C4 ($p < 0,01$), F8, T4, C3, N6 ($p < 0,001$) in the evacuees. There was higher absolute spectral power of theta and delta bands in F8, T4, C3 ($p < 0,05$).

При порівнянні групи контролю з учасниками АТО було виявлено більше абсолютної спектральної потужності дельта-діапазону T3, P3, P4 ($p < 0,05$), C3 ($p < 0,001$); тета-діапазону T4 ($p < 0,05$), C3 ($p < 0,001$) і бета-діапазону T4, C3, T6 ($p < 0,01$) в групі контролю.

Отже, в УЛНА спостерігається зростання потужності дельта-активності та зменшення бета-активності і домінуючої частоти у порівнянні з усіма групами, що свідчить про зниження рівня функціональної активності головного мозку та швидкості психічних процесів. Однак у правій лобній ділянці в УЛНА спостерігається зниження дельта- та тета-активності у порівнянні з усіма групами постраждалих і групою контролю; а в порівнянні з АТО – у правій лобній та лівій скроневій ділянці.

В групі евакуйованих із зони відчуження спостерігається більша потужність бета-активності та домінуюча частота у порівнянні з групою контролю і групою учасників АТО, що можна пояснити більшим відсотком жінок у цій групі.

Група учасників АТО відрізняється від груп постраждалих і групи контролю меншим рівнем потужності дельта-, тета- та бета-активності, та більшою домінуючою частотою, що можна пояснити як різницею у віці, так і зниженням мотиваційної напруги, обумовленої активацією корково-лімбічного комплексу.

В результаті кореляційного аналізу дози опромінення з параметрами біоелектричної активності головного мозку в групі УЛНА було виявлено позитивний зв'язок відносної спектральної потужності дельта-діапазону в лівій скроневій ділянці; тета-діапазону в лівій скроневій і правій центральній ділянках. Негативний зв'язок доза опромінення мала з відносною спектральною потужністю бета-діапазону в скроневих і потиличних відведеннях, лівій лобній та правій тім'яній ділянках; абсолютною спектральною потужністю дельта-діапазону в лівій лобній та правій центральній ділянці, бета-діапазону в лобних, скроневих та потиличних відведеннях і домінуючою частотою в скроневих відведеннях.

В групі евакуйованих із зони відчуження доза опромінення корелювала позитивно з відносною спектральною потужністю дельта-діапазону в лобних, тім'яних та правій скроневій і потиличній ділянках. Негативний зв'язок дози опромінення спостерігався з відносною спектральною потужністю альфа-діапазону в лобних відведеннях і правій скроневій ділянці, домінуючої частоти в правій лобній та скроневій ділянках.

Comparing the control group with the ATO servicemen a higher absolute spectral power of the delta band was detected in T3, P3, P4 ($p < 0,05$), C3 ($p < 0,001$), of theta band spectral power in T4 ($p < 0,05$), C3 ($p < 0,001$) and more beta-range spectral power in T4, C3, T6 ($p < 0,01$) among the control group.

Thus, there is an increase in the power of delta activity and reduction of beta activity and dominant frequency in the ACUW in comparison with all groups indicating a decrease in the level of functional cerebral activity and the speed of mental processes. However, there is a decrease of delta and theta activity in the right frontal area among the ACUW vs. all groups of survivors and the control group. At that, in comparison with ATO servicemen there is a decrease of delta and theta activity in the right frontal and left temporal areas.

There are higher beta activity and predominant frequency in the group evacuated from the exclusion zone subjects compared with the control group and the ATO servicemen, which can be explained by a higher percentage of women in that group.

The ATO servicemen group is different from the group of survivors and the control group with a lower level of delta, theta and beta activity, along with higher predominant frequency, which can be explained by the age difference and decreased motivation strain due to activation of the cortical-limbic complex.

As a result of correlation analysis of radiation dose with parameters of cerebral bioelectrical activity in the ACUW group a positive relationship was found between the relative spectral power of delta band in the left temporal area. The same relationship was revealed between the theta band in the left temporal and right central area. There was a negative dependence of radiation dose and relative spectral power of beta band in temporal and occipital leads, left frontal and right parietal areas, absolute spectral power of delta band in the left frontal and right central area, beta band in the frontal, temporal and occipital leads, and the dominant frequency in the temporal leads.

In the group of evacuees from exclusion zone the radiation dose positively correlated with a relative spectral power of delta band in the frontal, parietal and right temporal and occipital areas. Negative correlation of radiation dose was observed with a relative spectral power of alpha band in the frontal leads and the right temporal region, both with dominant frequency in the right frontal and temporal areas.

В результаті кореляційного аналізу в групі УЛНА було виявлено негативні зв'язки між рівнем інтроверсії та відносною спектральною потужністю дельта-діапазону в точках F3, T5, (p < 0,01), C3, P4 (p < 0,001), T6, O1 (p < 0,05), та тета-діапазону в F2, T4 (p < 0,01), F7, T3, T6 (p < 0,05). Відносна спектральна потужність альфа-діапазону позитивно корелювала з інтроверсією в C3 (p < 0,001), T5, P4 (p < 0,05). Позитивні зв'язки інтроверсії було виявлено з відносною спектральною потужністю альфа-діапазону в C3 (p < 0,001), T5, P4 (p < 0,05). Абсолютна спектральна потужність позитивно корелювала з бета-активністю (p < 0,001) в усіх відведеннях окрім T3 та T5; з альфа-активністю в F3, F4, F8, C4, P3, P4, O1 (p < 0,05), T4, C3, T6, O2 (p < 0,01) та тета-активністю F4, F7 (p < 0,05), T4 (p < 0,01). Нейротизм в цій групі позитивно корелював з бета-активністю в лівому скроневому відведенні (p < 0,05).

В групі УЛНА-евакуйованих спостерігався позитивний зв'язок інтроверсії з відносною спектральною потужністю бета-діапазону в T3, T5, C4 (p < 0,05) та дельта-діапазону в P3 (p < 0,05); негативний зв'язок з відносною спектральною потужністю альфа-діапазону в F2, P4 (p < 0,05). Абсолютна спектральна потужність негативно корелює з інтроверсією в тета-діапазоні в F2, T3, T5, O1 (p < 0,05), альфа-діапазоні в T3, T4, C3 (p < 0,05), бета-діапазоні в F2, C3, O2 (p < 0,05). Нейротизм в групі УЛНА-евакуйованих мав позитивні кореляційні зв'язки з відносною спектральною потужністю альфа-діапазону в правій потиличній ділянці (p < 0,01), бета-діапазону в лівій тім'яній ділянці (p < 0,05), абсолютною спектральною потужністю дельта-діапазону в правій потиличній ділянці T5 (p < 0,05). Негативний зв'язок спостерігався з відносною спектральною потужністю тета-діапазону в лівій потиличній ділянці (p < 0,05) і абсолютною спектральною потужністю в лівій скроневій ділянці (p < 0,01).

В групі евакуйованих із зони відчуження спостерігався позитивний зв'язок інтроверсії з відносною спектральною потужністю альфа-діапазону в T4 (p < 0,05) і негативний бета-діапазону в T6 (p < 0,05). Абсолютна спектральна потужність позитивно корелювала з інтроверсією в альфа-діапазоні в T3 (p < 0,05). Кореляційних зв'язків ЕЕГ з нейротизмом в цій групі не виявлено.

В групі контролю були виявлені позитивні зв'язки інтроверсії з абсолютною спектральною потужністю дельта-діапазону в F8, P4 (p < 0,05), O2 (p < 0,001); тета-діапазону в T3, T6, O2 (p < 0,05) і бета-діапазону в F8 (p < 0,05). Кореляційний зв'язок ЕЕГ з ней-

Negative relationships were found in the ACUW group between the level of introversion and relative spectral power of delta band at the points F3, T5, (p < 0.01), C3, P4 (p < 0.001), T6, O1 (p < 0.05), and theta band in F2, T4 (p < 0.01), F7, T3, T6 (p < 0.05). Relative spectral power of the alpha band positively correlated with introversion in C3 (p < 0.001), T5, P4 (p < 0.05). Positive links of introversion were detected with the relative spectral power of alpha band in C3 (p < 0.001), T5, P4 (p < 0.05). Absolute spectral power positively correlated with beta activity (p < 0.001) in all leads except T3 and T5, along with alpha activity in F3, F4, F8, C4, P3, P4, O1 (p < 0.05), T4, C3, T6, O2 (p < 0.01) and theta activity in F4, F7 (p < 0.05), T4 (p < 0.01). Neuroticism in this group positively correlated with beta activity in the temporal lead (p < 0.05).

There was a positive correlation of introversion with relative spectral power of the beta band in T3, T5, C4 (p < 0.05) and delta band in P3 (p < 0.05), and a negative connection with relative spectral power of the alpha band was found at that in F2, P4 (p < 0.05) in the ACUW evacuees. Absolute spectral power negatively correlated with introversion in theta band in F2, T3, T5, O1 (p < 0.05), in alpha band in T3, T4, C3 (p < 0.05), and in beta band in F2, C3, O2 (p < 0.05). Neuroticism in the ACUW-evacuees positively correlated with relative spectral power of alpha band in the right occipital area (p < 0.01) and of beta band in the left parietal area (p < 0.05). Correlation with absolute spectral power of delta band was found in the right occipital area T5 (p < 0.05). Negative connection was observed with relative spectral power of theta band in the left occipital area (p < 0.05) and with absolute spectral power in the left temporal area (p < 0.01).

There was a positive correlation of introversion with relative spectral power of the alpha band in T4 (p < 0.05) and a negative correlation with that of beta band in T6 (p < 0.05) in the group of evacuees from the exclusion zone. Absolute spectral power positively correlated with introversion in the alpha band in T3 (p < 0.05). Correlation relations of EEG with neuroticism in this group were not detected.

Positive links of introversion with absolute spectral power of the delta band in F8, P4 (p < 0.05), O2 (p < 0.001), of theta band in T3, T6, O2 (p < 0.05), and of beta band in F8 (p < 0.05) were found in the control group. Correlation of EEG with neu-

roticism in this group was detected with a relative spectral power of theta band in the right frontal area (p < 0.05) and with absolute spectral power of the alpha band in the right temporal area (p < 0.001).

В групі учасників АТО спостерігався позитивний зв'язок інтроверсії з відносною спектральною потужністю дельта-діапазону в F7 (p < 0,05) та бета-діапазону в F3 (p < 0,05). В цій групі нейротизм негативно корелював з відносною спектральною потужністю тета-діапазону в O1 (p < 0,001), O2 (p < 0,01), з абсолютною спектральною потужністю тета-діапазону в F1, F8, T3, T5, C3, P3, O1 (p < 0,05) з абсолютною спектральною потужністю дельта-діапазону в F1, T5 (p < 0,05), P3 (p < 0,01). Позитивний зв'язок був виявлений з відносною спектральною потужністю бета-діапазону в F2, F4, T3, T5, O1, O2 (p < 0,05).

Отже, інтроверсія має негативний зв'язок з індексом дельта- та тета-активності, позитивний — з індексом альфа-активності. Абсолютна спектральна потужність бета-, альфа- та тета-діапазону позитивно корелює з інтроверсією. Збільшення нейротизму характеризується зниженням індексу тета-активності, збільшенням індексу бета-активності та зниженням абсолютної спектральної потужності тета- і дельта-діапазону.

В групі УЛНА в результаті кореляційного аналізу параметрів ЕЕГ та шкал опитувальника характерологічних особливостей особистості Г. Шмишека — К. Леонгарда, виявлено позитивну кореляцію відносної спектральної потужності дельта-діапазону, негативну кореляцію відносної і абсолютної спектральної потужності бета-діапазону та негативну кореляцію домінуючої частоти зі шкалою емотивності. Виявлено позитивну кореляцію відносної та абсолютної спектральної потужності дельта-діапазону з шкалою дистимності. Позитивний кореляційний зв'язок абсолютної спектральної потужності дельта- і тета-діапазону простежується зі шкалою тривожності. Шкала демонстративності негативно корелює з абсолютною спектральною потужністю дельта-, альфа-, бета- і тета-діапазону. Шкала гіпертимності негативно корелює з абсолютною спектральною потужністю дельта- та тета-діапазону. Шкала екзальтації негативно корелює з абсолютною спектральною потужністю альфа-, тета- та бета-активності. Шкала застрягання позитивно корелює з абсолютною спектральною потужністю дельта- та бета-діапазону (табл. 1).

roticism in this group was detected with a relative spectral power of theta band in the right frontal area (p < 0.05) and with absolute spectral power of the alpha band in the right temporal area (p < 0.001).

There was a positive correlation between introversion and relative spectral power of the delta band in F7 (p < 0.05) and of the beta band in F3 (p < 0.05) in the ATO servicemen group. In this group the neuroticism negatively correlated with relative spectral power of the theta band in O1 (p < 0.001), O2 (p < 0.01), with absolute spectral power of the theta band in F1, F8, T3, T5, C3, P3, O1 (p < 0.05), and with absolute spectral power of the delta band in F1, T5 (p < 0.05), P3 (p < 0.01). Positive relationship was detected with relative spectral power of the beta band in F2, F4, T3, T5, O1, O2 (p < 0.05).

Consequently, the introversion has a negative relationship with delta and theta activity index, and positive relationship with index of alpha activity. Absolute spectral power of beta, alpha and theta range positively correlates with introversion. A decreased index of theta activity, increased index of beta activity and decreased absolute spectral power of theta and delta bands characterize the exaggerated level of neuroticism.

As a result of correlation analysis of the EEG parameters and data from questionnaire scales of personality characteristics by G. Shmishek and K. Leonhard a positive correlation of relative spectral power of the delta band, a negative correlation of relative and absolute spectral power of the beta band, and a negative correlation of the dominant frequency with affectability scale were found in the ACUW group. Positive correlation of relative and absolute spectral power of the delta band with dysthymia scale was revealed. Positive correlation can be traced of the absolute spectral power of delta and theta bands with anxiety scale. Ostentation scale is negatively correlated with absolute spectral power of the delta, alpha, beta, and theta bands. Hyperthymia scale is negatively correlated with absolute spectral power of the alpha, theta and beta activity. Jam scale correlates positively with absolute spectral power of the delta and beta bands (Table 1).

Таблиця 1
Кореляційні зв'язки параметрів ЕЕГ та шкал опитувальника Г. Шмишека – К. Леонгарда в групі УЛНА.

Table 1
Correlation of EEG parameters and G. Shmishek – K. Leonhard questionnaire data in the ACUW group.

Відведення / lead	Активність / activity	r	p	Відведення / lead	Активність / activity	r	p
Кореляції шкали емотивності з / emotivity scale correlation with:				Кореляції шкали демонстративності з / ostentation scale correlation with:			
F4	ВСП / RSP δ	0,33	0,001	F2	АСП / ASP δ	-0,23	0,05
C4	ВСП / RSP δ	0,23	0,05	F7	АСП / ASP δ	-0,29	0,01
P3	ВСП / RSP δ	0,29	0,01	F8	АСП / ASP δ	-0,32	0,001
P4	ВСП / RSP δ	0,27	0,05	T3	АСП / ASP δ	-0,32	0,001
T3	ВСП / RSP δ	0,28	0,01	O1	АСП / ASP δ	-0,31	0,01
T5	ВСП / RSP δ	0,27	0,02	O2	АСП / ASP δ	-0,23	0,05
F4	ВСП / RSP β	-0,23	0,05	F8	АСП / ASP α	-0,22	0,05
T4	ВСП / RSP β	-0,25	0,05	P3	АСП / ASP α	-0,24	0,05
C4	ВСП / RSP β	-0,23	0,05	O1	АСП / ASP α	-0,26	0,05
P3	ВСП / RSP β	-0,24	0,05	F3	АСП / ASP β	-0,23	0,05
O2	ВСП / RSP β	-0,24	0,05	F4	АСП / ASP β	-0,25	0,05
F4	АСП / ASP β	-0,26	0,05	C4	АСП / ASP β	-0,22	0,05
F8	АСП / ASP β	-0,28	0,01	P3	АСП / ASP β	-0,30	0,01
T4	АСП / ASP β	-0,23	0,05	O1	АСП / ASP β	-0,25	0,05
C4	АСП / ASP β	-0,32	0,001	O2	АСП / ASP β	-0,26	0,05
P3	АСП / ASP β	-0,29	0,01	F7	АСП / ASP θ	-0,24	0,03
P4	АСП / ASP β	-0,23	0,05	F8	АСП / ASP θ	-0,25	0,03
F4	ДЧ / DF	-0,33	0,001	T4	АСП / ASP θ	-0,22	0,05
T4	ДЧ / DF	-0,24	0,05	P4	АСП / ASP θ	-0,22	0,05
C4	ДЧ / DF	-0,23	0,05	O1	АСП / ASP θ	-0,25	0,05
P3	ДЧ / DF	-0,33	0,001	O2	АСП / ASP θ	-0,24	0,05
P4	ДЧ / DF	-0,29	0,01	Кореляції шкали екзальтації з / exaltation scale correlation with:			
Кореляції шкали дистимності з / dysthymia scale correlation with:				F7	АСП / ASP α	-0,23	0,05
T3	ВСП / RSP δ	0,28	0,01	T4	АСП / ASP α	-0,24	0,05
T5	ВСП / RSP δ	0,27	0,05	C4	АСП / ASP β	-0,24	0,05
F1	АСП / ASP δ	0,23	0,05	P3	АСП / ASP β	-0,23	0,05
F2	АСП / ASP δ	0,25	0,03	F7	АСП / ASP θ	-0,23	0,05
F3	АСП / ASP δ	0,25	0,03	P4	АСП / ASP θ	-0,24	0,05
T3	АСП / ASP δ	0,24	0,05	Кореляції шкали застрягання з / jam scale correlation with:			
T5	АСП / ASP δ	0,25	0,05	F2	АСП / ASP δ	0,24	0,05
Кореляції шкали тривожності з / anxiety scale correlation with:				O1	АСП / ASP δ	0,22	0,05
F1	АСП / ASP δ	0,25	0,05	F7	АСП / ASP β	0,28	0,01
F2	АСП / ASP δ	0,29	0,01	T3	АСП / ASP β	0,29	0,01
F7	АСП / ASP δ	0,31	0,01	T5	АСП / ASP β	0,31	0,01
C3	АСП / ASP δ	0,22	0,05	Кореляції шкали гіпертимності з / hyperthymia scale correlation with:			
O1	АСП / ASP δ	0,29	0,01	F1	АСП / ASP δ	-0,30	0,01
O2	АСП / ASP δ	0,22	0,05	F2	АСП / ASP δ	-0,29	0,01
F2	АСП / ASP θ	0,22	0,05	F3	АСП / ASP δ	-0,27	0,05
C3	АСП / ASP θ	0,27	0,01	F7	АСП / ASP δ	-0,27	0,05
				T6	АСП / ASP δ	-0,23	0,05
				P3	АСП / ASP δ	-0,24	0,05
				O1	АСП / ASP δ	-0,22	0,05

Примітки. ВСП – відносна спектральна потужність; АСП – абсолютна спектральна потужність; ДЧ – домінуюча частота; δ – дельта-активність; β – бета-активність; θ – тета-активність; α – альфа-активність.
Notes. RSP – relative spectral power; ASP – absolute spectral power; DF – dominant frequency; δ – delta-activity; β – beta-activity; θ – theta-activity; α – alpha-activity.

За результатами психометрії в УЛНА на ЧАЕС виявлено загострення таких особистісних рис, як застрягання, емотивність, педантичність, тривожність, циклотимність, збудливість і дистимність, при зменшенні гіпертимності та демонстративності (табл. 2, рис. 1).

According to psychometry results in the ChNPP ACUW there was an exacerbation of such personality traits as jam, emotionality, pedantry, anxiety, cyclothymia, excitability and dysthymia, with a decrease in hyperthymia and ostentation (Table 2, Fig. 1).

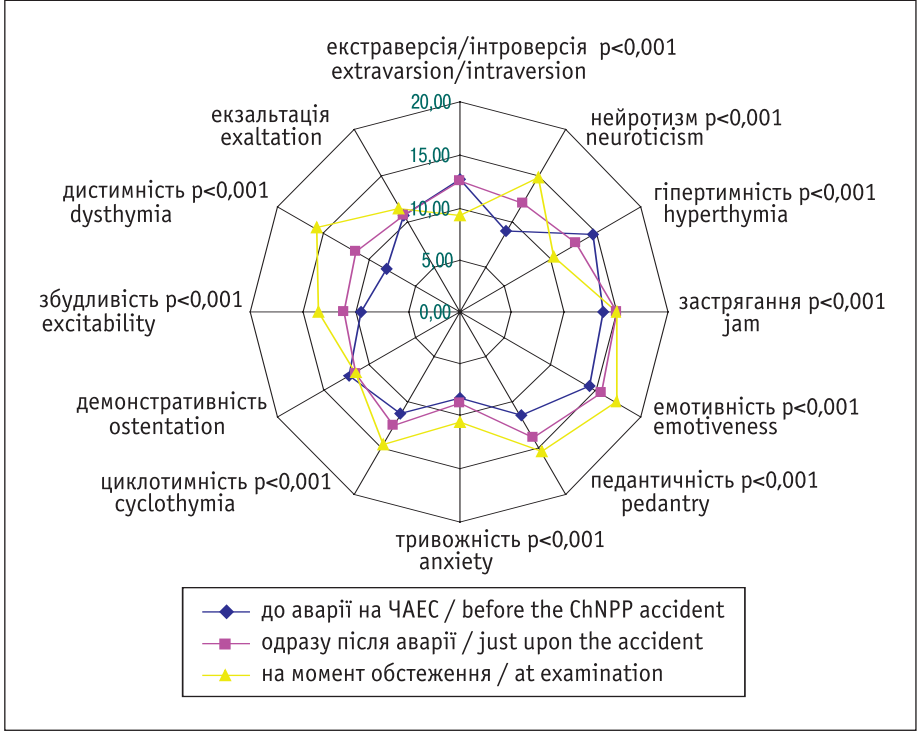


Рисунок 1. Динаміка профілів особистості УЛНА за опитувальниками Г. Айзенка ЕРІ (М±SD) та Г. Шмишека – К. Леонгарда.

Figure 1. Time pattern of personality profiles in the ACUW according to the personality test of character accentuation by G. Shmishek and K. Leonhard, and Eysenck Personality Inventory (by H. J. Eysenck) data (M±SD).

Таблиця 2
Динаміка змін усереднених профілів особистості в УЛНА, УЛНА-евакуйованих та евакуйованих, за опитувальниками Г. Айзенка (ЕРІ) та Г. Шмишека – К. Леонгарда (М±SD).

Table 2
Follow up of personality profile of liquidators and liquidators-evacuees and evacuees according to Eysenck Personality Inventory (EPI) and questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard (M±SD).

Характеристика особистості Personality characteristic	УЛНА, I група Liquidators, I group		УЛНА-евакуйовані, II група Liquidators-evacuees, II group		Евакуйовані, III група Evacuees, III group	
	До аварії before the accident	На момент обстеження at the time of examination	До аварії before the accident	На момент обстеження at the time of examination	До аварії before the accident	На момент обстеження at the time of examination
Екстраверсія/інтроверсія extraversion/introversion	12,96 ± 3,97	9,09 ± 3,54***	12,71 ± 4,56	9,29 ± 3,56***	12,24 ± 3,48	8,72 ± 3,13***
Нейротизм / neuroticism	8,65 ± 3,92	14,65 ± 4,76***	8,71 ± 4,49	14,47 ± 4,40***	9,40 ± 4,30	14,47 ± 4,61***
Гіпертимність / hyperthymia	14,82 ± 5,02	10,29 ± 5,48***	15,49 ± 5,43	11,41 ± 5,82***	13,68 ± 5,69	9,56 ± 5,24***
Застрягання / jam	13,64 ± 3,85	14,90 ± 4,42**	14,20 ± 3,34	13,77 ± 3,62	14,59 ± 3,38	14,75 ± 3,87
Емотивність / emotiveness	14,29 ± 5,20	17,04 ± 4,61***	14,80 ± 4,68	17,07 ± 4,01***	17,20 ± 4,96	19,32 ± 3,56***
Педантичність / pedantry	10,58 ± 5,11	14,74 ± 4,56***	10,92 ± 4,38	14,72 ± 3,76***	11,73 ± 4,75	15,55 ± 4,02***
Тривожність / anxiety	8,01 ± 4,92	10,36 ± 5,67***	8,75 ± 5,62	11,51 ± 5,98***	11,72 ± 5,13	13,44 ± 5,41***
Циклотимність / cyclothymia	11,11 ± 4,21	14,36 ± 5,31***	11,16 ± 4,28	14,90 ± 5,28***	11,20 ± 4,74	14,76 ± 5,14***
Демонстративність demonstrativity	12,40 ± 4,13	11,58 ± 4,39*	12,59 ± 3,68	11,90 ± 3,77	13,20 ± 4,29	12,28 ± 4,32*
Збудливість / excitability	7,33 ± 5,18	13,04 ± 5,56***	6,26 ± 4,73	12,25 ± 5,23***	6,20 ± 4,79	11,91 ± 4,88***
Дистимність / dysthymia	9,68 ± 4,17	15,86 ± 4,94***	10,43 ± 4,83	14,90 ± 4,84***	10,87 ± 4,64	15,40 ± 4,39***
Екзальтація / exaltation	10,62 ± 4,75	11,26 ± 5,30	11,57 ± 4,97	11,70 ± 4,83	12,00 ± 4,18	11,97 ± 5,58

Примітка. Вірогідність розбіжностей до подій і після: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.
Note. The reliability of differences before and after the events: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

В групі УЛНА-евакуйованих виявлено позитивний зв'язок шкали емотивності з відносною спектральною потужністю тета-діапазону. Шкала циклотимності негативно корелює з відносною спектральною потужністю бета-діапазону. Шкала збудливості негативно корелює з відносною спектральною потужністю бета-діапазону і абсолютною спектральною потужністю дельта- і тета-діапазону. Шкала екзальтації негативно корелює з відносною спектральною потужністю бета-діапазону. Шкала тривожності негативно корелює з відносною спектральною потужністю бета-діапазону і домінуючою частотою (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки параметрів ЕЕГ і шкал опитувальника Г. Шмишека – К. Леонгарда в групі УЛНА-евакуйованих.

Table 3

Correlation of EEG parameters and questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard data in the ACUW-evacuees.

Відведення / lead	Активність / activity	r	p	Відведення / lead	Активність / activity	r	p
Кореляції шкали збудливості з / excitability scale correlation with:				Кореляції шкали циклотимності з / cyclothymia scale correlation with:			
F4	ВСП / RSP β	-0,35	0,01	F4	ВСП / RSP β	-0,34	0,05
T4	ВСП / RSP β	-0,35	0,01	T4	ВСП / RSP β	-0,27	0,05
C3	ВСП / RSP β	-0,33	0,05	C3	ВСП / RSP β	-0,33	0,05
C4	ВСП / RSP β	-0,38	0,01	C4	ВСП / RSP β	-0,38	0,01
O1	ВСП / RSP β	-0,33	0,05	O1	ВСП / RSP β	-0,33	0,05
O2	ВСП / RSP β	-0,29	0,05	O2	ВСП / RSP β	-0,29	0,05
F8	АСП / ASP δ	0,33	0,05	Кореляції шкали екзальтації з / exaltation scale correlation with:			
T4	АСП / ASP δ	0,38	0,01	F4	ВСП / RSP β	-0,30	0,05
C3	АСП / ASP δ	0,29	0,05	T3	ВСП / RSP β	-0,37	0,01
T5	АСП / ASP δ	0,29	0,05	O1	ВСП / RSP β	-0,30	0,05
O2	АСП / ASP δ	0,30	0,05	O2	ВСП / RSP β	-0,30	0,05
F8	АСП / ASP θ	0,30	0,05	Кореляції шкали емотивності з / emotiveness scale correlation with:			
O2	АСП / ASP θ	0,36	0,01	F3	ВСП / RSP θ	0,30	0,05
Кореляції шкали тривожності з / anxiety scale correlation with:				T5	ВСП / RSP θ	0,29	0,05
C3	ВСП / RSP β	-0,28	0,05				
C4	ВСП / RSP β	-0,28	0,05				
C3	ДЧ / DF	-0,30	0,05				
C4	ДЧ / DF	-0,29	0,05				

Примітки. ВСП – відносна спектральна потужність; АСП – абсолютна спектральна потужність; ДЧ – домінуюча частота; δ – дельта-активність; β – бета-активність; θ – тета-активність; α – альфа-активність.

Notes. RSP – relative spectral power; ASP – absolute spectral power; DF – dominant frequency; δ – delta-activity; β – beta-activity; θ – theta-activity; α – alpha-activity.

За результатами психометрії в УЛНА-евакуйованих виявлено зростання емотивності, педантичності, тривожності, циклотимності, збудливості та дистимності, при зменшенні гіпертимності (табл. 5).

В групі евакуйованих відносна спектральна потужність дельта-діапазону позитивно корелює з шкалою педантичності. Шкала дистимності позитивно корелює з відносною спектральною по-

Positive dependence of the scale of emotiveness on the relative spectral power of theta band was revealed in the group of ACUW-evacuees. Cyclothymia scale is under a negative correlation link with the relative spectral power of beta band. Excitability scale data negatively correlate with the relative spectral power of beta band and absolute spectral power of delta and theta bands. There is a negative correlation of exaltation scale with the relative spectral power of beta band, and negative correlation of anxiety scale with the relative spectral power of beta band and the dominant frequency (Table 3).

According to the results of psychometry the increased emotiveness, pedantry, anxiety, cyclothymia, excitability and dysthymia, with a decreased hypethymia were revealed in the ACUW-evacuees (Table 5).

Relative spectral power of delta band positively correlated with the scale of pedanticity in the group of evacuated survivors. Dysthymia scale data positively

тужністю бета- і дельта-діапазону та негативно з абсолютною спектральною потужністю тета-діапазону. Збудливість і емотивність позитивно корелюють з відносною спектральною потужністю бета-діапазону (табл. 4).

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки параметрів ЕЕГ і шкал опитувальника Г. Шмишека – К. Леонгарда в групі евакуйованих із зони відчуження.

Table 4

Correlation of EEG parameters and questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard data in the evacuees from the exclusion zone.

Відведення / lead	Активність / activity	r	p	Відведення / lead	Активність / activity	r	p
Кореляції шкали збудливості з / excitability scale correlation with:				Кореляції шкали дистимності з / dysthymia scale correlation with:			
F2	ВСП / RSP β	0,32	0,01	F7	ВСП / RSP β	0,26	0,05
F7	ВСП / RSP β	0,30	0,01	T4	ВСП / RSP β	0,30	0,01
T4	ВСП / RSP β	0,29	0,01	F4	ВСП / RSP δ	0,25	0,05
Кореляції шкали емотивності з / emotiveness scale correlation with:				C3	ВСП / RSP δ	0,27	0,05
F7	ВСП / RSP β	0,29	0,05	C4	ВСП / RSP δ	0,24	0,05
F8	ВСП / RSP β	0,30	0,01	P3	ВСП / RSP δ	0,27	0,05
Кореляції шкали педантичності з / pedantry scale correlation with:				F7	АСП / ASP θ	-0,25	0,05
F3	ВСП / RSP δ	0,24	0,05	F8	АСП / ASP θ	-0,28	0,05
T4	ВСП / RSP δ	0,26	0,05				
C4	ВСП / RSP δ	0,27	0,05				

Примітки. ВСП – відносна спектральна потужність; АСП – абсолютна спектральна потужність; ДЧ – домінуюча частота; δ – дельта-активність; β – бета-активність; θ – тета-активність; α – альфа-активність.

Notes. RSP – relative spectral power; ASP – absolute spectral power; DF – dominant frequency; δ – delta-activity; β – beta-activity; θ – theta-activity; α – alpha-activity.

За результатами психометрії в евакуйованих виявлено зростання емотивності, педантичності, тривожності, циклотимності, збудливості і дистимності, при зменшенні гіпертимності та демонстративності (табл. 2).

В групі порівняння спостерігається негативний зв'язок шкали емотивності з відносною спектральною потужністю дельта-діапазону і позитивний - з домінуючою частотою. Шкала тривожності негативно корелює з відносною спектральною потужністю дельта-діапазону та позитивно – з домінуючою частотою. Шкала педантичності позитивно корелює з відносною спектральною потужністю бета-діапазону і домінуючою частотою. Шкала дистимності негативно корелює з абсолютною спектральною потужністю дельта-діапазону. Шкала застрягання негативно корелює з відносною спектральною потужністю бета-діапазону. (табл. 5).

За результатами психометрії в групі порівняння виявлено зростання педантичності і дистимності та зменшення гіпертимності, що можна пояснити віковими змінами (табл. 6).

correlated with the relative spectral power of beta and delta bands and negatively correlated with the absolute spectral power of theta band. Excitability and emotiveness positively correlated with the relative spectral power of beta band (Table 4).

According to psychometry results, an increase in emotiveness, pedantry, anxiety, cyclothymia, excitability and dysthymia along with a decreased hyperthymia and ostentation were found in the evacuees (Table 2).

There is a negative correlation between the scale of emotiveness and the relative spectral power of delta band and a positive one with dominant frequency in the comparison group. Anxiety scale data negatively correlate with the relative spectral power of delta band and positively correlate with a dominant frequency. Pedantry scale data positively correlate with the relative spectral power of beta band and dominant frequency. Dysthymia scale data negatively correlate with the absolute spectral power of delta band. Jam scale data negatively correlate with the relative spectral power of beta band (Table 5).

According to the results of psychometry, a growth of pedantry and dysthymia along with reduction of hyperthymia were revealed in the comparison group, which can be explained by age-related changes (Table 6).

Таблиця 5
Кореляційні зв'язки параметрів ЕЕГ і шкал опитувальника Г. Шмишека – К. Леонгарда в групі порівняння.

Table 5
Correlation of EEG parameters and questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard data in the comparison group.

Відведення / lead	Активність / activity	r	p	Відведення / lead	Активність / activity	r	p
Кореляції шкали емотивності з / emotiveness scale correlation with:				Кореляції шкали тривожності з / anxiety scale correlation with:			
F4	ВСП / RSP δ	-0,36	0,01	F1	ВСП / RSP δ	-0,27	0,05
P4	ВСП / RSP δ	-0,29	0,05	C4	ВСП / RSP δ	-0,31	0,05
T5	ВСП / RSP δ	-0,27	0,05	T5	ВСП / RSP δ	-0,29	0,05
T5	ДЧ / DF	0,35	0,01	P4	ВСП / RSP δ	-0,35	0,01
F4	ДЧ / DF	0,28	0,05	Кореляції шкали педантичності з / pedantry scale correlation with:			
O1	ДЧ / DF	0,27	0,05	F1	ВСП / RSP β	0,29	0,05
Кореляції шкали застрягання з / jam scale correlation with:				C3	ВСП / RSP β	0,30	0,05
T5	ВСП / RSP β	-0,28	0,05	T5	ДЧ / DF	0,26	0,05
P4	ВСП / RSP β	-0,28	0,05	O1	ДЧ / DF	0,27	0,05
O2	ВСП / RSP β	-0,29	0,05	Кореляції шкали дистимності з / dysthymia scale correlation with:			
				T3	АСП / ASP δ	-0,31	0,05
				T4	АСП / ASP δ	-0,28	0,05
				C3	АСП / ASP δ	-0,30	0,05

Примітки. ВСП – відносна спектральна потужність; АСП – абсолютна спектральна потужність; ДЧ – домінуюча частота; δ – дельта-активність; β – бета-активність; θ – тета-активність; α – альфа-активність.
Notes. RSP – relative spectral power; ASP – absolute spectral power; DF – dominant frequency; δ – delta-activity; β – beta-activity; θ – theta-activity; α – alpha-activity.

Таблиця 6
Динаміка змін усереднених профілів особистості в учасників АТО та групи порівняння за опитувальника-ми Г. Айзенка (EPI) та Г. Шмишека – К. Леонгарда (M±SD).

Table 6
Time pattern of personality profile in the ATO servicemen and control group according to the Eysenck Personality Inventory (EPI) and questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard data (M±SD).

Характеристика особистості Personality characteristic	Група порівняння V група Control group (group V)		Учасники АТО, група IV ATO servicemen, group IV	
	До аварії before the accident	На момент обстеження at the time of examination	До АТО before ATO	На момент обстеження at the time of examination
Екстраверсія/інтроверсія extraversion/introversion	11.46 ± 3.38	9.16 ± 3.27***	13.07±3.45	11.49±3.16***
Нейротизм / neuroticism	8.69 ± 4.18	9.06 ± 4.26	8.63±4.05	12.49±5.67***
Гіпертимність / hyperthymia	15.23 ± 4.95	13.68 ± 4.56***	16.35±5.13	14.40±5.23***
Застрягання / jam	14.30 ± 3.85	13.64 ± 3.38	13.40±4.11	15.48±3.76***
Емотивність / emotiveness	14.11 ± 6.16	14.77 ± 5.96	11.70±4.65	11.63±4.36
Педантичність / pedantry	13.51 ± 5.04	14.64 ± 4.67***	10.30±4.61	11.60±4.40**
Тривожність / anxiety	7.14 ± 5.46	6.64 ± 5.58	7.20±5.21	7.13±4.69
Циклотимність / cyclothymia	11.00 ± 4.66	10.45 ± 4.12	11.78±4.32	14.10±4.72***
Демонстративність / demonstrativity	12.30 ± 3.65	12.29 ± 3.26	13.45±3.79	13.20±3.50
Збудливість / excitability	8.80 ± 4.89	9.05 ± 4.69	8.73±5.12	12.90±6.08***
Дистимність / dysthymia	10.41 ± 4.02	12.55 ± 4.40***	9.75±4.79	13.28±4.34***
Екзальтація / exaltation	11.64 ± 5.03	10.73 ± 5.32	11.40±4.67	12.60±4.67

Примітка. Вірогідність розбіжностей:* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.
Note. Significance of differences before and after the events: * – p<0.05; ** – p<0.01; *** – p<0.001.

В групі учасників АТО виявлено позитивний ко-реляційний зв'язок відносної спектральної потуж-ності дельта-діапазону і негативний – відносної та

Positive correlation between the relative spectral power of delta band and negative correlation of both relative and absolute spectral power of alpha

абсолютної спектральної потужності альфа-діапа-зону зі шкалою застрягання. Шкала екзальтації по-зитивно корелює з відносною спектральною по-тужністю дельта-діапазону, негативно – альфа-діапазону. Абсолютна спектральна потужність дель-та-, тета-, альфа- і бета-діапазону та домінуюча час-тота негативно корелюють з екзальтацією. Шкала емотивності позитивно корелює з відносною спект-

band were revealed with the jam scale in the ATO group. Exaltation scale data positively correlated with the relative spectral power of delta band and negatively correlated with alpha band. Absolute spectral power of delta, theta, alpha and beta bands and dominant frequency negatively corre-lated with the exaltation scale. Scale of emotive-ness positively correlated with the relative spectral

Таблиця 7
Кореляційні зв'язки параметрів ЕЕГ та шкал опитувальника Г. Шмишека – К. Леонгарда в групі учасників АТО (лише p < 0,01 та p < 0,001).

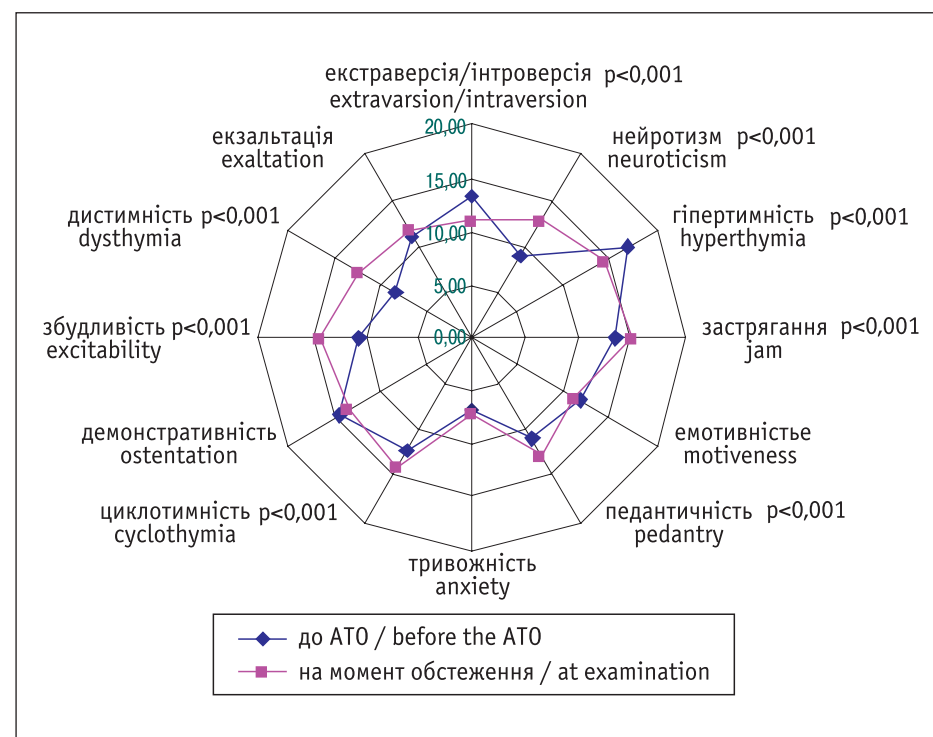
Table 7
Correlation of EEG parameters and questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard data in the ATO servicemen group (p<0.01 and p<0.001 cases only).

Відведення / lead	Активність / activity	r	p	Відведення / lead	Активність / activity	r	p
Кореляції шкали екзальтації з / exaltation scale correlation with:				Кореляції шкали екзальтації (продовження) з: Exaltation scale correlation (continued) with::			
F3	ВСП / RSP δ	0,36	0,01	F3	ВСП / RSP α	-0,35	0,01
F4	ВСП / RSP δ	0,36	0,01	F4	ВСП / RSP α	-0,40	0,01
F7	ВСП / RSP δ	0,48	0,001	F7	ВСП / RSP α	-0,37	0,01
F8	ВСП / RSP δ	0,38	0,01	C3	ВСП / RSP α	-0,37	0,01
T4	ВСП / RSP δ	0,42	0,001	T5	АСП / RSP δ	-0,37	0,01
C3	ВСП / RSP δ	0,38	0,01	T3	АСП / ASP θ	-0,41	0,001
P3	ВСП / RSP δ	0,44	0,001	T4	АСП / ASP θ	-0,38	0,01
P4	ВСП / RSP δ	0,40	0,01	T5	АСП / ASP θ	-0,49	0,001
F1	АСП / ASP α	-0,41	0,001	P3	АСП / ASP θ	-0,37	0,01
F2	АСП / ASP α	-0,40	0,01	O1	АСП / ASP θ	-0,37	0,01
F3	АСП / ASP α	-0,45	0,001	O2	АСП / ASP θ	-0,41	0,001
F4	АСП / ASP α	-0,47	0,001	Кореляції шкали застрягання з / jam scale correlation with:			
F7	АСП / ASP α	-0,41	0,001	P3	ВСП / RSP δ	0,37	0,01
F8	АСП / ASP α	-0,41	0,001	P4	ВСП / RSP δ	0,36	0,01
T4	АСП / ASP α	-0,38	0,01	F8	ВСП / RSP α	-0,39	0,01
C3	АСП / ASP α	-0,38	0,01	P3	ВСП / RSP α	-0,41	0,001
T5	АСП / ASP α	-0,48	0,001	P4	ВСП / RSP α	-0,37	0,01
T6	АСП / ASP α	-0,40	0,01	F4	АСП / ASP α	-0,39	0,01
P3	АСП / ASP α	-0,44	0,001	P3	АСП / ASP α	-0,35	0,01
O1	АСП / ASP α	-0,37	0,01	Кореляції шкали дистимності з / dysthymia scale correlation with:			
F1	АСП / ASP β	-0,38	0,01	F1	АСП / ASP δ	-0,39	0,01
F3	АСП / ASP β	-0,35	0,01	T3	АСП / ASP δ	-0,48	0,001
F7	АСП / ASP β	-0,36	0,01	T5	АСП / ASP δ	-0,41	0,001
C3	АСП / ASP β	-0,38	0,01	F1	ВСП / RSP β	0,37	0,01
T5	АСП / ASP β	-0,41	0,001	T3	АСП / ASP θ	-0,44	0,001
P3	АСП / ASP β	-0,43	0,001	C4	АСП / ASP θ	-0,41	0,001
F3	ДЧ / DF	-0,39	0,01	O2	АСП / ASP θ	-0,39	0,01
Кореляції шкали педантичності з / pedantry scale correlation with:				T3	АСП / ASP α	-0,42	0,001
F2	АСП / ASP θ	0,37	0,01	Кореляції шкали емотивності з / emotivity scale correlation with:			
T6	АСП / ASP θ	0,36	0,01	T5	ВСП / RSP θ	0,37	0,01

Примітки. ВСП – відносна спектральна потужність; АСП – абсолютна спектральна потужність; ДЧ – домінуюча частота; δ – дельта-активність; β – бета-активність; θ – тета-активність; α – альфа-активність.
Notes. RSP – relative spectral power; ASP – absolute spectral power; DF – dominant frequency; δ – delta-activity; β – beta-activity; θ – theta-activity; α – alpha-activity.

ральною потужністю тета-діапазону та негативно — з домінуючою частотою. Шкала дистимності негативно корелює з абсолютною спектральною потужністю дельта-, тета- та альфа-діапазону, з відносною спектральною потужністю бета-діапазону — позитивно. Шкала педантичності позитивно корелює з абсолютною спектральною потужністю тета-діапазону. Шкала тривожності негативно корелює з абсолютною спектральною потужністю бета-діапазону (табл. 7).

За результатами психометрії в групі учасників АТО виявлено зростання застрягання, педантичності, циклотимності, збудливості і дистимності та зменшення гіпертимності (табл. 6, рис. 2).



Отже, при збільшенні дельта-активності спостерігається загострення таких рис особистості, як педантичність, дистимність, застрягання, екзальтація і тривожність, а при зменшенні дельта-активності — демонстративності та гіпертимності. При збільшенні тета-активності зростають емотивність, тривожність і педантичність, а при зменшенні — дистимність, екзальтація, демонстративність та гіпертимність. При зменшенні альфа-активності зростають застрягання, екзальтація та демонстративність. При збільшенні бета-активності зростають збудливість, емотивність, дистимність і застрягання, а при зменшенні — екзальтація, емотивність, демонстративність, циклотимність, тривожність.

power of theta band and negatively correlated with a dominant frequency. Dysthymia scale negatively correlated with the absolute spectral power of delta, theta and the alpha bands, but in its turn negatively correlated with the relative spectral power of beta band. Scale of pedantry positively correlated with the absolute spectral power of theta band. Anxiety scale negatively correlated with the absolute spectral power of beta band (Table 7).

According to the results of psychometry there was a rise in the jam, pedantry, cyclothymia, excitability and dysthymia along with reduction of hyperthymia in the group ATO servicemen (Table 6, Fig. 2).

Рисунок 2. Динаміка профілів особистості учасників АТО за опитувальниками Г. Айзенка ЕРІ ($M \pm SD$) та Г. Шмишека — К. Леонгарда.

Figure 2. Time pattern of personality profiles in the ATO servicemen according to the personality test of character accentuation by G. Shmishek and K. Leonhard, and Eysenck Personality Inventory (by H. J. Eysenck) data ($M \pm SD$).

Thus, with an increase of delta activity there is an exacerbation of such personality traits as pedantry, dythymia, jam, exaltation and anxiety, whereas with a diminished delta activity there is an accentuation of ostentation and hyperthymia. With an increase of theta activity the emotiveness, anxiety and pedantry are exacerbated, whereas with a decreased theta activity the dysthymia, exaltation, ostentation and hyperthymia became more pronounced. With a decrease in alpha activity the jam, exaltation and ostentation are increased. With an increase in beta activity the excitability, emotiveness, dysthymia and jam increase, but with reduction of beta activity such traits as exaltation, emotiveness, ostentation, cyclothymia and anxiety appear more pronounced.

ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ

1. Біоелектрична активність головного мозку в УЛНА на ЧАЕС характеризується зростанням потужності дельта-активності, зменшенням бета-активності, тета-активності та домінуючої частоти у порівнянні з усіма групами.
2. Група учасників АТО відрізняється від груп постраждалих і групи контролю меншим рівнем потужності дельта-, тета- та бета-активності та більшою домінуючою частотою.
3. Інтроверсія має негативний зв'язок з індексом дельта- та тета-активності, позитивний — з індексом альфа-активності. Абсолютна спектральна потужність бета-, альфа- і тета-діапазону позитивно корелює з інтроверсією. Збільшення нейротизму характеризується зниженням індексу тета-активності, збільшенням індексу бета-активності та зниженням абсолютної спектральної потужності тета- і дельта-діапазону.
4. В післяаварійний період в УЛНА і постраждалих в результаті аварії на ЧАЕС відбувається деформація особистості, що корелює зі зміною в параметрах біоелектричної активності головного мозку.
5. Отримані дані можуть сприяти вдосконаленню критеріїв профвідбору та створенню психотерапевтичних і корекційних програм в тому числі на основі біологічного зворотнього зв'язку для осіб, які працюють в умовах нервово-психічної напруги.
6. Необхідні подальші дослідження когерентності біоелектричної активності головного мозку в осіб, які постраждали в результаті радіаційних інцидентів та учасників бойових дій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Eysenck H. J. The biological basis of personality. Springfield, IL: Thomas, 1967. 339 p.
2. Симонов П. В., Ершов П. М. Темперамент, характер, личность. М.: Наука, 1984. 162 с.
3. Александров Ю. И. Психопсихология: учебник для вузов. 4-е изд. СПб.: Питер, 2014. 464 с.
4. Cloninger C. R. Temperament and personality. Curr. Opin. Neurobiol. 1994. Vol. 4, no. 2. P. 266-273.
5. Johansson T. Correlations between personality traits and specific groups of alpha waves in the human EEG. PeerJ. 2016. Vol. 4. P. e2245.
6. Fink A., Neubauer A. C. Eysenck meets Martindale: the relationship between extraversion and originality from the neuroscientific perspective. Pers. Individ. Differ. 2008. Vol. 44. P. 299-310.
7. Gale A. Electroencephalographic studies of extraversion-introversion: a case study in the psychophysiology of individual differences. Pers. Individ. Differ. 1983. Vol. 4. P. 371-380.

CONCLUSIONS AND SUGGESTIONS

1. Cerebral bioelectrical activity in the Chernobyl NPP ACUW is characterized by an increase in delta activity power along with decrease in beta activity, theta activity and dominant frequency compared to all groups.
2. ATO group is different from groups of survivors and control group with a lower level of delta, theta and beta activity, and a higher dominant frequency.
3. Introversion is negatively linked with the index of delta and theta activity being positively linked with the index of alpha activity. Absolute spectral power of beta, alpha and theta bands are positively correlated with the introversion. Increase in neuroticism is characterized by a decrease in activity index of theta activity, an increase in beta activity index and a decrease in the absolute spectral power of theta and delta bands.
4. Deformation of personality that correlates with the change in parameters of cerebral bioelectrical activity occurs in the ChNPP ACUW and accident survivors in the course of time upon the accident.
5. The obtained data may contribute to the improvement of criteria for occupational selection and creation of psychotherapeutic and correctional programs, including that on the basis of biological feedback for personnel working under the conditions of nervous and mental stress.
6. Further research on the issue of coherence of cerebral bioelectric activity in survivors of the radiation incidents and combat veterans is needed.

REFERENCES

1. Eysenck HJ. The biological basis of personality. Springfield, IL: Thomas; 1967. 339 p.
2. Simonov PV, Ershov PM. [Temperament, character, personality]. Moscow: Nauka; 1984. 162 p. Russian.
3. Aleksandrov Yul. [Psychophysiology]: a textbook for high schools. 4th ed. St. Petersburg: Piter; 2014. 464 p. Russian.
4. Cloninger CR. Temperament and personality. Curr Opin Neurobiol. 1994;4(2):266-73.
5. Johansson T. Correlations between personality traits and specific groups of alpha waves in the human EEG. PeerJ. 2016;4:e2245.
6. Fink A, Neubauer AC. Eysenck meets Martindale: the relationship between extraversion and originality from the neuroscientific perspective. Pers Individ Differ. 2008;44:299-310.
7. Gale A. Electroencephalographic studies of extraversion-introversion: a case study in the psychophysiology

8. Wright C. I., Williams D., Feczko E., Barrett L. F., Dickerson B. C., Schwartz C. E., Wedig M. M. Neuroanatomical correlates of extraversion and neuroticism. *Cereb. Cortex*. 2006. Vol. 16(12). P. 1809-1819.
9. Frigon J. Y. Extraversion, neuroticism and strength of the nervous system. *Br. J. Psychol.* 1976. Vol. 67(4). P. 467-474.
10. Hagemann D., Hewig J., Walter C., Schankin A., Danner D., Naumann E. Positive evidence for Eysenck's arousal hypothesis: a combined EEG and MRI study with multiple measurement occasions. *Pers. Individ. Differ.* 2009. Vol. 47. P. 717-721.
11. Tran Y., Mcissac P. Extraversion-introversion and 8-13 Hz waves in frontal cortical regions. *Pers. Individ. Differ.* 2001. Vol. 30. P. 205-215.
12. Данилова Н. Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний : учебное пособие. М. : Изд-во МГУ, 1992. 192 с.
13. Яценко М. В., Кайгородова Н. З. Влияние индивидуально-типологических особенностей человека на умственную работоспособность и показатели фоновой ЭЭГ. *Известия алтайского государственного университета*. 2000. № 3. С. 91-94.
14. Разумникова О. М. Особенности фоновой активности мозга в зависимости от пола и личностных суперфакторов Айзенка. *Журн. ВНД*. 2004. Т. 54, № 4. С. 455-465.
15. Маркина А. В., Пашина А. Х., Руманова Н. Б. Психофизиология. Связь ритмов электроэнцефалограммы с когнитивно-личностными особенностями человека. *Психологический журнал*. 2000. Т. 21, № 5. С. 48-54.
16. Dhinakaran J., De Vos M., Thorne J. D., Kranczioch C. Neuroticism focuses attention: evidence from SSVEPs. *Exp. Brain Res.* 2014. Vol. 232(6). P. 1895-1903.
17. Poyraz B. C., Sakall? Kani A., Aksoy Poyraz C., Ocek Bas T., Ar?kan M. K. Cognitive psychophysiological substrates of affective temperaments. *Clin. EEG Neurosci.* 2017. Vol. 48(2). P. 96-102.
18. Flor-Henry P., Koles Z. J. Statistical quantitative EEG studies of depression, mania, schizophrenia and normals. *Biol. Psychol.* 1984. Vol. 19, no. 3-4. P. 257-279.
19. Lobo I., Portugal L.C., Figueira I., Volchan E., David I., Garcia Pereira M., de Oliveira L. EEG correlates of the severity of posttraumatic stress symptoms: A systematic review of the dimensional PTSD literature. *J. Affect. Disord.* 2015. Vol. 183. P. 210-220.
20. Kanda P. A. M., Anghinah R., Smidt M. T., Silva J. M. The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dementia & Neuropsychologia*. 2009. Vol. 3, no. 3. P. 195-203.
21. Изнак А. Ф., Никишова М. Б. Электрофизиологические корреляты психогенных расстройств. *Физиология человека*. 2007. Т. 33, № 2. С. 137-139.
22. Davidson R. J. Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition & Emotion*. 1998. Vol. 12, no. 3. P. 307-330.
23. Кальниш В. В., Пишнов Г. Ю., Дорошенко М. М., Швецъ А. В., Апихтін К. О., Кудієвський Я. В. Психофізіологічні особливості надійності операторської діяльності осіб в різних функціональних станах. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2009. № 2(18). С. 51-58.
- of individual differences. *Pers Individ Differ.* 1983;4: 371-80.
8. Wright CI, Williams D, Feczko E, Barrett LF, Dickerson BC, Schwartz CE, Wedig MM. Neuroanatomical correlates of extraversion and neuroticism. *Cereb Cortex*. 2006;16(12):1809-19.
9. Frigon JY. Extraversion, neuroticism and strength of the nervous system. *Br J Psychol.* 1976;67(4):467-74.
10. Hagemann D, Hewig J, Walter C, Schankin A, Danner D, Naumann E. Positive evidence for Eysenck's arousal hypothesis: a combined EEG and MRI study with multiple measurement occasions. *Pers Individ Differ.* 2009;47:717-21.
11. Tran. Y, Mcissac P. Extraversion-introversion and 8-13 Hz waves in frontal cortical regions. *Pers Individ Differ.* 2001;30:205-15.
12. Danilova NN. [Psychophysiological diagnostics of functional states]: a textbook. Moscow: Izdatelstvo Moscow State University; 1992. 192 p. Russian.
13. Yatsenko MV, Kaygorodova NZ. [The influence of individual-typological features of a person on mental performance and indices of the background EEG]. *Izvestiya of Altai State University Journal*. 2000;(3):91-4. Russian.
14. Razumnikova OM. [Features background activity of the brain, depending on gender and personal superfactors Eysenck]. *Zh Vyssh Nerv Deiat I P Pavlova*. 2004;54(4):455-65. Russian.
15. Markina AV, Pashina AX, Rumanova NB. [Psychophysiology. Relationship of the rhythms of the electroencephalogram with the cognitive-personal characteristics of a person]. *Psychological Journal*. 2000;21(5):48-54. Russian.
16. Dhinakaran J, De Vos M, Thorne JD, Kranczioch C. Neuroticism focuses attention: evidence from SSVEPs. *Exp Brain Res.* 2014;232(6):1895-903.
17. Poyraz BC, Sakall Kani A, Aksoy Poyraz C, Ocek Bas T, Arikan MK. Cognitive psychophysiological substrates of affective temperaments. *Clin EEG Neurosci.* 2017;48(2)96-102.
18. Flor-Henry P, Koles ZJ. Statistical quantitative EEG studies of depression, mania, schizophrenia and normals. *Biol Psychol.* 1984;19(3-4):257-79.
19. Lobo I, Portugal LC, Figueira I, Volchan E, David I, Garcia Pereira M, de Oliveira L. EEG correlates of the severity of posttraumatic stress symptoms: A systematic review of the dimensional PTSD literature. *J Affect Disord.* 2015;183:210-20.
20. Kanda PAM, Anghinah R, Smidt MT, Silva JM. The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dementia & Neuropsychologia*. 2009;3(3):195-203.
21. Iznak AF, Nikishova MB. [Electrophysiological correlates of psychogenic disorders]. *Human Physiology*. 2007;33(2):137-39. Russian.
22. Davidson RJ. Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition & Emotion*. 1998;12(3):307-30.
23. Kal'nysh W, Pyshnov HYu, Doroshenko MM, Shvets' AV, Apykhtin KO, Kudiyevs'kyu YaV. [Psychophysiological peculiarities

24. Scheibel R. S., Pastorek N. J., Troyanskaya M., Kennedy J. E., Steinberg J. L., Newsome M. R., Lin X., Levin H. S. The suppression of brain activation in post-deployment military personnel with posttraumatic stress symptoms. *Brain Imaging Behav.* 2015. Vol. 9 (3). P. 513-526.
25. Paige S. R., Reid G. M., Allen M. G., Newton J. E. Psychophysiological correlates of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Biol. Psychiatry*. 1990. Vol. 27(4). P. 419-430.
26. Cook F., Ciorciari J., Varker T., Devilly G. J. Changes in long term neural connectivity following psychological trauma. *Clin. Neurophysiol.* 2009. Vol. 120, no. 2. P. 309-314.
27. Rabe S., Zollner T., Maercker A., Karl A. Neural correlates of posttraumatic growth after severe motor vehicle accidents. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2006. Vol. 74, no. 5. P. 880-6.
28. Шадрина И. В., Дедова К. Н., Пугачева А. Н. Нейрофизиологические особенности работы головного мозга (по результатам анализа показателей ЭЭГ) и их влияние на психологические характеристики у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством. *Человек. Спорт. Медицина*. 2011. №7 (224). С.84-86.
29. Логановський К. М. Психічні розлади при дії іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи: нейрофізіологічні механізми, уніфікована клінічна діагностика, лікування : автореф. дис... д-ра мед. наук : 03.00.01, 14.01.16. Київ, 2002. 50 с.
30. Логановський К. М., Зданевич Н. А. Клініко-нейропсихологічні особливості посттравматичного стресового розладу у постраждалих в результаті аварії на Чорно-бильській АЕС. *Новая медицина тысячелетия*. 2011. № 1. С. 44-47.
31. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней. М. : Медицина, 1991. 640 с.
32. Maurer K., Dierks T. Atlas of brain mapping: topographic mapping of EEG and evoked potentials. Berlin, Heidelberg, New York : Springer-erlag, 1991. 104 p.
33. Wong P. K. Digital EEG in clinical practice. Baltimore : Lippincott, Williams & Wilkins, 1995. 320 p.
- of reliability of operator activity of persons in different functional states]. *Ukrainian Journal of Occupational Medicine problems*. 2009;2(18):51-8. Ukrainian.
24. Scheibel RS, Pastorek NJ, Troyanskaya M, Kennedy JE, Steinberg JL, Newsome MR, Lin X, Levin HS. The suppression of brain activation in post-deployment military personnel with post-traumatic stress symptoms. *Brain Imaging Behav.* 2015;9(3):513-26.
25. Paige SR, Reid GM, Allen MG, Newton JE. Psychophysiological correlates of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Biol Psychiatry*. 1990;27(4):419-30.
26. Cook F, Ciorciari J., Varker T, Devilly GJ. Changes in long term neural connectivity following psychological trauma. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(2):309-14.
27. Rabe S, Zollner T, Maercker A, Karl A. Neural correlates of posttraumatic growth after severe motor vehicle accidents. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74(5):880-6.
28. Shadrina IV, Dedova KN, Pugacheva AN. [Neurophysiological features of the brain (based on the analysis of EEG indicators) and their effect on psychological characteristics in patients with post-traumatic stress disorder]. *Human. Sport. Medicine*. 2011;(7):84-6. Russian.
29. Loganovskiy KM. [Mental disorders under the influence of ionizing radiation due to the Chernobyl disaster: neurophysiological mechanisms, unified clinical diagnosis, treatment]: author's abstract of disssertation. Kyiv; 2002. 50 p. Ukrainian.
30. Loganovskiy KM, Zdanevich NA. [Clinico-neuropsychological peculiarities of post-traumatic stress disorder in the victims of the accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant]. *New Millennium Medicine*. 2011(1):44-7. Ukrainian.
31. Zenkov LR, Ronkin MA. [Functional diagnostics of nervous diseases]. Moscow: Meditsina; 1991. 640 p.
32. Maurer K, Dierks T. Atlas of brain mapping: topographic mapping of EEG and evoked potentials. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1991. 104 p.
33. Wong PK. Digital EEG in clinical practice. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1995. 320 p.

Стаття надійшла до редакції 27.06.2017

Received: 27.06.2017

УДК: 616.41/42:616-006:614.876(477.46)

В. В. Парамонов✉

Черкаський обласний онкологічний диспансер, вул. Менделєєва, 7, м. Черкаси 18009, Україна

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ НОВОУТВОРЕННЯ В
РАДІАЦІЙНО-ЗАБРУДНЕНИХ РЕГІОНАХ ЧЕРКАСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Мета. Метою роботи був аналіз захворюваності та структури абсолютної кількості верифікованих випадків новоутворень кровотворної і лімфоїдної систем у 1980–2014 рр. на радіаційно-забруднених і умовно чистих територіях Черкаської області.

Матеріали і методи. Проаналізовано епідеміологічні показники гематологічних новоутворень в радіаційно-забруднених та умовно чистих регіонах Черкаської області за період 1980–2014 рр. Віднесення територій Черкаської області до радіаційно-забруднених проведено на підставі звітів дозиметричної паспортизації всіх населених пунктів України після Чорнобильської аварії. До радіаційно-забруднених територій Черкащини віднесено 63 населених пункти, до умовно чистих – 11.

Результати. Перші позиції в структурі гематологічних новоутворень і в частоті розвитку нових випадків протягом 1980–2014 рр. на умовно чистих територіях Черкащини займають лімфоїдні лейкої, лімфома Ходжкіна і мієлоїдні лейкої, а на радіаційно-забруднених – хронічні та гострі лімфоїдні і мієлоїдні лейкої та дифузні крупноклітинні лімфоми. У структурі гематологічних новоутворень, зафіксованих на територіях Черкаської області з радіаційним забрудненням, спостерігається менша в 0,84 раза (відносний ризик = 0,84; 95 % ДІ = 0,75–0,93) частка випадків лімфоми Ходжкіна (C81) та більша в 1,15 раза (ВР = 1,15; 95 % ДІ = 1,02–1,30) частка випадків інших і неуточнених злоякісних новоутворень лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин. У 2001 році в радіаційно-забруднених регіонах Черкащини спостерігалось збільшення захворюваності на гострі та хронічні мієлоїдні лейкої в 2,46 раза ($p = 0,024$), порівняно з умовно чистими її територіями (5,30 на 100 тис. населення, 95 % ДІ = 3,03–8,33 проти 2,15 на 100 000, 95 % ДІ = 0,66–3,64). Розраховано, що відносний ризик розвитку гострої та хронічної мієлоїдної лейкої (C92) у 2001 році при проживанні на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області складав 1,40 (95 % ДІ = 1,12–1,17), а лімфоми Ходжкіна (C81) при проживанні в умовно чистих районах Черкаської області – 1,70 (95 % ДІ = 1,36–2,12).

Ключові слова: Черкаська область, радіаційно-забруднені території, новоутворення кровотворної та лімфоїдної систем, захворюваність.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 428–449.

✉ Парамонов Віктор Володимирович, e-mail: ds@onko.ck.ua

V. V. Paramonov✉

Cherkasy Regional Oncology Center, Mendeleev str., 7, Cherkasy, 18009, Ukraine

The incidence of hematological neoplasms morbidity on radiation-contaminated territories in Cherkasy region

Objective. The main goal was to analyze the incidence of the morbidity in 1980, 1989, 2001, 2014 years and the structures of the absolute number of hematopoietic and lymphoid neoplasms cases during the period 1980–2014 on radiation-contaminated and not contaminated territories in Cherkasy region.

Materials and methods. The epidemiological indices of hematological neoplasms were analyzed on radiation-contaminated and not contaminated territories in Cherkasy region during the period from 1980 to 2014. Referring the territory in Cherkasy region to radiation-contaminated is based on settlements dosimetry certification of Ukraine after the Chernobyl accident. 63 settlements were enrolled to radiation-contaminated areas in Cherkasy region and 11 settlements assigned as not contaminated areas.

Results. The first positions in the list of the hematological neoplasms structure and frequency among new cases during 1980–2014 on not contaminated territories in Cherkasy region occupied by lymphoid leukemia, Hodgkin's lymphoma and myeloid leukemia and on the radiation-contaminated territories – chronic, acute lymphoid and myeloid leukemia and lymphoma, diffuse large cell lymphoma. In the structure of hematological neoplasms recorded on the contaminated territories in Cherkasy region, there is a smaller proportion of Hodgkin's lymphoma cases (C81) than 0.84-fold (RR = 0.84; 95 % CI = 0.75–0.93) and more than 1.15 times (RR = 1.15; 95 % CI = 1.02–1.30) other unspecified malignant lymphoid and hematopoietic neoplasms. In 2001 on the radiation-contaminated territories in Cherkasy region increase the incidence of acute and chronic myeloid leukemia in 2.46 times ($p = 0.024$) observed compared to non contaminated areas there (5.30 per 100 000, 95% CI = 3.03–8.33 versus 2.15 per 100,000, 95 % CI = 0.66–3.64). It was calculated that RR of acute and chronic myeloid leukemia (C92) in 2001 on radiation-contaminated areas in Cherkasy region is 1.40 (95 % CI = 1.12–1.17) and Hodgkin's lymphoma (C81) on conditionally clean areas Cherkasy region – 1.70 (95 % CI = 1.36–2.12).

Key words: Cherkasy region, radiation-contaminated areas, tumors of hematopoietic and lymphoid system.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:428–449.

ВСТУП

З кожним роком у світі зростає захворюваність на новоутворення кровотворної і лімфоїдної тканин. Це призводить до збільшення втрат серед загального та працездатного населення, а також зростання рівня витрат на діагностичну, лікувальну і реабілітаційну допомогу хворим з наведеним нозологічним профілем.

Для більшості новоутворень етіологічні фактори невідомі й досі. Аналіз результатів численних досліджень і узагальнення пулу інформації дозволили підтвердити не тільки тригерний вплив іонізуючої радіації на лейкомогенез, а й визначити його стартову патогенетичну ланку, підтверджуючи мутагенну індукованість даного процесу [1–3].

Підвищений ризик розвитку лейкоїй зареєстровано у працівників ядерної промисловості, лікарів-радіологів та хворих, які зазнали опромінення під час лікування солідних пухлин тощо [4, 5]. Найбільш репрезентативні дані щодо внеску іонізуючої радіації у підвищення захворюваності на лейкоїю представ-

INTRODUCTION

Every year in the world the incidence of hematopoietic and lymphoid tumors is increasing. This leads an increase in total and working-age population losses and increase the level of costs for diagnostic, treatment and rehabilitation care for patients with hemopoietic and lymphoid malignancy.

For many neoplasms the etiologic factors unknown up to now. Analysis of the results of numerous studies allowed to verify not only the triggered influence of ionizing radiation on leukemogenesis, but also to determine its starting pathogenetic item, confirming the mutagenic inducitivity this process [1–3].

Increased risk of different type of leukemias is registered in workers of nuclear industry, radiologists and patients who received irradiation to treat solid tumor and other [4, 5]. The most representative data concerning the contribution of ionizing radiation to increase the incidence of leukemia are

лені на когорті осіб, які вижили після ядерного вибуху в Японії [1, 6].

Також досить інформативним виявився аналіз пролейкомогенної ролі іонізуючої радіації, проведений на когорті хворих, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС [7–9]. Так, відповідно до Українсько-Американського дослідження надлишковий відносний ризик виникнення усіх лейкомії в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС дорівнює 3,44 на Gy (95 % довірчий інтервал (ДІ) = 0,47–9,78, $p < 0,01$) [9].

Проте на сьогодні існують суперечливі повідомлення про результати досліджень захворюваності, її структури та динаміки розвитку як серед постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи в Білорусії і Росії [7, 8], так і в цілому на різних територіях України, що зазнали радіоактивного забруднення.

Зокрема, відповідно до даних, опублікованих Д. Ф. Глузманом та співавторами [10], в УЛНА через 25 років після аварії на ЧАЕС, порівняно з даними в загальній популяції, визначається збільшення частоти справжньої поліцитемії (СП), Т-клітинної пролімфоцитарної лейкомії, Т-клітинної лейкомії з великих гранулярних лімфоцитів, а також, на межі статистичної доведеності, синдрому Сезарі ($p = 0,068$) і множинної мієломи (ММ) ($p = 0,051$). Хоча за результатами іншого аналізу, проведеного з включенням когорти УЛНА на ЧАЕС протягом перших 21 року після її виникнення, показник захворюваності на ММ не відрізнявся від виявленого для загальної популяції [11].

Це зумовлює необхідність подальшого дослідження захворюваності на неоплазії кровотворної і лімфоїдної тканин на радіоактивно забруднених територіях України для отримання нових даних щодо радіаційних ризиків для розвитку лейкомії та інших захворювань.

Отже, метою роботи був аналіз захворюваності та структури абсолютної кількості верифікованих випадків новоутворень кровотворної і лімфоїдної систем у 1980–2014 рр. на радіаційно-забруднених і умовно чистих територіях Черкаської області.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Аналіз епідеміологічних показників гематологічних новоутворень в Черкаській області проводився з урахуванням радіаційного забруднення різних її регіонів за період 1980–2014 рр. Віднесення територій Черкаської області до радіаційно-забруднених проведено на підставі звітів дозиметричної паспортизації всіх населених пунктів України після Чорнобильської аварії. Відповідно до процедур і вимог інструктивно-методичних вказівок «Методики-96», при розрахунку паспортної дози для кожного насе-

presented on the cohort A-bomb survivors in Japan [1, 6].

On the cohort of persons who suffered from Chernobyl accident received informative data about ionizing radiation induced role on the hemopoiesis [7–9]. According to result of the Ukrainian-American study among the clean-up workers relative excess risk for all leukemias types is at 3.44 per Gray (95 % confidence interval (CI) = 0,47–9,78, $p < 0.01$) [9].

However, at the current time there are conflicting data of the morbidity, its structure and time pattern of development among the victims of the Chernobyl disaster both in the Republic of Belarus and Russian Federation [7, 8] and on the several contaminated territories of Ukraine.

In particular, according to data published by D. F. Gluzman et al. [10], among the liquidators 25 years after the accident is determined by increasing the frequency of polycythemia (PV) T-cell prolymphocytic leukemia, T-cell leukemia with large granular lymphocytes, and also on the border of statistical proof, Sezary syndrome ($p = 0.068$) and multiple myeloma (MM) ($p = 0.051$). Although the results of another analysis conducted with the inclusion of a cohort clean-up workers of Chernobyl accident for the first 21 years after, no differences for MM cases in the incidence rate identified in the general population [11].

Available information require further research to study of the incidence of hematopoietic and lymphoid neoplasia on the contaminated areas in Ukraine to obtain new data of radiation risk for leukemia and other diseases.

So the purpose of the work was to analyze the incidence, structure of morbidity of hematopoietic and lymphoid tumors during the 1980–2014 time period on radiation-contaminated and not-contaminated territories in Cherkasy region.

MATERIALS AND METHODS

Analysis of epidemiological indices of the hematological morbidity on contaminated and not-contaminated territories in Cherkasy region during the period 1980–2014 was conducted. Referring of territories in Cherkasy region to radiation-contaminated was based on dosimetry certification reports of settlements in Ukraine after the Chernobyl accident. According to the guidelines and procedures «Methods 96» when calculating passport doses for each inhabited locality were

леного пункту використовувались щільність забруднення території ^{137}Cs , ^{90}Sr і ^{239}Pu (у суміші з іншими трансурановими елементами) та результати вимірювань концентрації ^{137}Cs і ^{90}Sr у пробах молока та картоплі (врожайів за звітний період).

Відповідно до звітної документації Державної програми по уточненню радіаційної ситуації в Україні і дозиметричної паспортизації Черкаської області, а також результатів дозиметрії її населення, аварія на Чорнобильській АЕС у 1986 році призвела до радіаційного забруднення 103 населених пунктів в тринадцяти районах Черкаської області, з яких 99 відносяться до 4-ї зони (посиленого радіоекологічного контролю), де щільність забруднення ґрунтів ^{137}Cs становить від 1 до 5 Кі/км², та 4 населених пункти – до 3-ї зони (гарантованого добровільного відселення) із щільністю забруднення 5–15 Кі/км². З аналізу виключені ті з населених пунктів, в яких крім радіаційного забруднення виявлена і хімічна контамінація. Отже, в цілому до радіаційно-забруднених територій Черкащини віднесено 63 населених пункти, а до умовно чистої (без радіаційної та хімічної компоненти) – 11.

Населені пункти з дозиметрично доведеним під час їх паспортизації радіаційним забрудненням і чисті від хімічного, радіаційного та комбінованого забруднення регіони наведені в табл. 1.

Для зручності репрезентації територій з урахуванням радіаційного чинника райони Черкаської області розподілено на 2 групи – А та В. До групи А включено умовно чисті райони – без радіаційного і нерадіаційного чинників забруднення, до В – радіаційно-забруднені райони (табл. 1).

Усі зареєстровані випадки злоякісних захворювань кровотворної і лімфоїдної систем розподілено згідно з кодифікатором Міжнародної класифікації захворювань десятого перегляду (МКХ-10).

У дослідження відповідно до класифікатора МКХ-10 включено гематологічні новоутворення, наведені в табл. 2.

Абсолютна кількість зареєстрованих випадків гематологічних новоутворень протягом одного календарного року в групах А і В наведені в табл. 3 та 4, відповідно.

Зважаючи на те, що розподіл абсолютної кількості випадків гематологічних новоутворень, зафіксованих протягом одного календарного року за період із 1980 по 2014 рік, відрізняється від Пуассонівського, розраховано медіану, а не середнє значення, нових випадків новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин в групах А і В. Медіана реєстрації гематологічних

used: the density of contamination by ^{137}Cs , ^{90}Sr and ^{239}Pu (mixed with other transuranium elements); the results of measurements of ^{137}Cs and ^{90}Sr in milk and potatoes samples (harvest for the reporting period).

According to the reporting documentation of the State program of clarification about the radiation situation in Ukraine and dosimetry certification in Cherkasy region and the results of dosimetry its population, the Chernobyl accident in 1986 led to radiation contamination 103 settlements in thirteen districts in Cherkasy region. 99 from them belongs to 4th zones (enhanced radiation monitoring), where the density of soil contamination with cesium-137 is from 1 to 5 Ci/km² and 4 settlements to the 3rd zone (guaranteed voluntary resettlement) with contamination 5–15 Ci/km². The analysis excluded those settlements in which in addition to radiation contamination the chemical contamination was found. So, in general, the radiation-contaminated areas in Cherkasy region are 63 settlements, and 11 is non-contaminated (no radiation and chemical components).

Settlements with dosimetric radiation contamination according to their certification and clean from chemical, radiation and combined pollution set out in Table 1.

For the convenience of representing all the territories in Cherkasy region are divided into two groups – A and B. The group A includes relatively clean areas – no radiation and non-radiation factors of contamination, B – radiation-contaminated areas (Table 1).

All reported cases of malignant hemopoietic and lymphoid diseases are dispensed according to the codificator of International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10).

Hematological tumors that were included in the study according to ICD-10 are pointed in the Table 2.

In Tables 3 and 4 the absolute number of hematologic cases within one calendar year in the groups A and B are shown accordingly.

In spite of the fact that the distribution of the absolute number of cases of hematologic neoplasia recorded during one calendar year during the period from 1980 to 2014 its a different from the Poisson, it was calculated the median for new cases of hematopoietic and lymphoid tumors in the group A and B. Median registration of hematological neoplasms on conditionally clean territory in Cherkasy

Таблиця 1
Розподіл районів Черкаської області відповідно до наявності забруднюючих чинників.

Table 1
Distribution of Cherkasy region to availability contaminating factors.

Райони / districts	Кількість населених пунктів Number of settlements
<i>Райони, віднесені до групи А / districts which are within the A group</i>	
Драбівський / Drabivskiy	2
м. Ватутіно / Vatutino city	1
Кам'янський / Kamianskyi	1
Монастирищенський / Monastyryshchenskyi	2
м. Сміла / Smila city	1
Смілянський / Smilianskyi	2
м. Умань / Uman city	1
Чигиринський / Chyhyrinskyi	1
<i>Райони, віднесені до групи В / districts which are within the B group</i>	
Жашківський / Zhashkivskiy	4
Корсунь-Шевченківський / Korsun-Shevchenkovskiy	13
Канівський / Kanivskiy	17
Лисянський / Lysianskyi	9
Маньківський / Mankivskiy	2
Тальнівський / Talnivskiy	11
Христинівський / Hrystynivskiy	1
Черкаський / Cherkaskiy	1
Шполянський / Shpolianskyi	5

Таблиця 2
Захворювання відповідно до кодифікатора МКХ-10.

Table 2
Hematological tumors including to study according to ICD-10.

Код (МКХ-10) / Cod (ICD-10)	Захворювання / disease
C81	Хвороба Ходжкіна / Hodgkin disease
C82	Фолікулярна лімфома / follicular lymphoma
C83	Диффузна крупноклітинна лімфома / diffuse large-cell lymphoma
C84	Периферійна Т-клітинна лімфома / peripheral T-cell lymphoma
C85	Неходжкінська лімфома неуточненого типу / non-Hodgkin lymphoma not specified
C88	Парапротеїнемічні гемоблостози / paraproteinemic disorders
C90	Множинна мієлома / multiple myeloma
C91	Гострі та хронічні лімфоїдні лейкомії / acute and chronic lymphoid leukemia
C92	Гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії / acute and chronic myeloid leukemia
C93	Моноцитарна лейкомія / monocytic leukemia
C94	Інша лейкомія уточненого типу / other leukemia of specified type
C95	Інша лейкомія неуточненого типу / other leukemia of unspecified type
C96	Інші та неуточнені злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин Other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related disorders

новоутворень на умовно чистих територіях Черкаської області складає 48 випадків (25- та 75-перцентиль дорівнює 9 та 58 випадкам, відповідно), а на радіаційно-забруднених – 60 випадків (25- та 75-перцентиль становить 10 та 73 випадки, відповідно). Максимальну кількість нових випадків гематологічних новоутворень на умовно чистих територіях Черкащини, яка дорівнювала 86 епізодам, зафіксовано у 2005 році, мінімальну – 1 випадок – у 1982. Виз-

region is 48 cases (25- and 75-percentile is equal to 9 and 58 episodes respectively), and the radiation-contaminated territory – 60 cases (25- and 75-percentile of 10 and 73 respectively episodes). The maximum number of new cases of haematological neoplasms on conditionally clean area in Cherkasy region, which amounted to 86 cases, is recorded in 2005, and the minimum number of new cases of haematological neoplasms with one case – in 1982.

начено, що максимальна кількість нових випадків гематологічних новоутворень на радіаційно-забруднених територіях Черкащини зареєстрована у 2005 році – 90 випадків, мінімальна – у 1980 та 1982 роках – 3 випадки.

Обробку отриманих матеріалів проводили методами математичної статистики. Під час проведення описової статистики за умови невідповідності числового ряду значень параметричних показників Пуассонівському розподілу його охарактеризували медіаною з відповідним 25- та 75-перцентилем. Структура новоутворень кровотворної і лімфоїдної тканин наведена у вигляді відсотка (%) з відповідними 95 % довірчими інтервалами (ДІ) та представлена в таблицях як ($\pm$ %).

Таблиця 3
Кількість зареєстрованих протягом року випадків гематологічних новоутворень в групі А.

Table 3
Number of registered cases of haematological neoplasms during the year in the group A.

Рік / year	C81	C82	C83	C84	C85	C88	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	Всього / total
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1980	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
1981	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	4
1982	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1983	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	4
1984	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	4
1985	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
1986	3	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	7
1987	3	0	1	0	1	0	0	3	1	0	0	1	0	10
1988	2	0	1	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	7
1989	3	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	1	0	9
1990	4	0	1	0	1	0	0	4	1	0	0	2	0	13
1991	7	0	3	0	1	0	0	7	1	0	0	0	0	19
1992	10	0	0	0	3	0	1	7	2	0	2	2	2	29
1993	10	0	7	0	5	0	5	12	7	0	2	4	1	53
1994	11	0	5	0	7	0	4	17	5	0	1	2	1	53
1995	13	0	4	0	6	0	0	20	13	0	1	0	1	58
1996	10	0	6	1	6	0	7	8	17	0	2	1	1	59
1997	6	0	1	0	4	0	4	18	8	1	2	1	1	46
1998	6	0	2	0	8	0	5	10	16	1	1	1	0	50
1999	6	1	5	0	3	0	2	18	9	0	4	0	3	51
2000	10	1	8	1	0	0	5	6	12	0	1	5	2	51
2001	14	0	4	0	4	0	5	10	8	0	0	2	2	49
2002	12	1	12	1	3	0	4	11	12	0	0	1	0	57
2003	7	0	8	2	3	1	3	13	8	1	1	0	1	48
2004	4	1	9	1	4	0	5	15	14	0	0	0	14	67
2005	13	3	11	1	3	0	9	26	6	0	0	3	11	86
2006	9	0	7	0	5	0	6	14	2	0	1	1	2	47
2007	8	0	5	1	4	0	5	11	7	0	1	1	2	45
2008	8	1	10	1	8	0	6	12	8	0	1	2	2	59
2009	5	0	6	1	4	0	6	12	8	0	1	2	2	47
2010	5	1	10	1	8	0	5	14	10	0	1	2	2	59
2011	9	1	8	1	6	0	4	12	9	0	1	1	2	54
2012	9	1	14	1	11	1	6	18	12	1	1	2	3	80
2013	6	1	12	1	9	0	4	16	11	0	1	2	3	66
2014	12	1	9	1	6	0	8	20	14	1	1	2	4	79
Всього / total	232	13	171	16	125	2	110	344	226	5	26	44	62	1376

Таблиця 4
Кількість зареєстрованих протягом року випадків гематологічних новоутворень в групі В.

Table 4
Number of registered cases of haematological neoplasms during the year in the group B.

Рік / year	C81	C82	C83	C84	C85	C88	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	Всього / total
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1980	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
1981	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4
1982	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3
1983	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	1	0	7
1984	1	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	5
1985	0	0	1	0	0	0	0	6	0	0	1	3	0	11
1986	3	0	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	1	9
1987	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4
1988	1	0	1	0	0	0	0	5	2	0	0	1	0	10
1989	1	0	0	0	1	0	0	4	2	0	0	1	0	9
1990	3	0	1	0	1	0	0	3	3	0	0	0	1	12
1991	4	0	5	0	1	0	0	4	8	0	0	1	0	23
1992	6	0	7	0	3	0	4	11	10	1	1	3	1	47
1993	11	0	2	0	6	0	1	19	7	0	1	3	1	51
1994	12	0	1	0	7	0	6	17	12	1	1	0	2	59
1995	8	0	4	0	10	1	5	22	21	0	0	6	1	78
1996	7	0	11	1	4	0	4	23	14	1	2	2	1	70
1997	8	0	9	0	7	1	3	20	15	0	1	4	0	68
1998	5	0	7	1	11	0	7	17	16	0	0	1	5	70
1999	14	0	7	0	9	1	5	20	7	1	3	2	4	73
2000	11	2	10	2	5	0	2	7	11	0	1	1	5	57
2001	3	0	12	2	4	0	6	22	21	1	0	1	2	74
2002	8	0	6	0	3	0	2	16	20	1	0	2	2	60
2003	8	0	16	1	5	0	4	16	13	0	0	1	0	64
2004	6	2	10	1	7	0	5	10	4	1	0	1	20	67
2005	7	2	12	0	6	0	14	21	6	2	0	1	19	90
2006	6	1	8	0	6	0	6	14	21	0	0	1	10	73
2007	12	0	7	1	8	0	6	17	15	0	1	2	4	73
2008	4	0	6	1	7	0	2	17	15	0	1	2	4	59
2009	8	1	9	1	9	0	10	16	14	0	1	2	4	75
2010	8	1	3	1	9	0	6	15	20	1	1	2	3	70
2011	10	0	5	1	9	0	3	17	19	0	1	2	4	71
2012	8	1	12	1	10	0	9	18	13	1	1	2	4	80
2013	13	1	13	1	9	0	7	18	12	1	1	2	4	82
2014	6	0	10	1	7	0	5	19	13	1	1	3	4	70
Всього / total	209	11	227	16	165	3	122	434	301	13	19	55	106	1681

Для перевірки гіпотези щодо різниці між пропорціями нозологій, які верифікуються в різних регіонах Черкаської області, використовували Z-тест для незалежних вибірок з розрахунком Z-критерію. Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05. Ймовірність зміни категоріальних значень, до яких відносили абсолютну кількість діагностованих випадків гематологічних неоплазій, виражалась у вигляді відносного ризику (BP) з відповідними 95% ДІ [12].

Розраховано коефіцієнт кумулятивної захворюваності на злоякісні новоутворення кровотворної та лімфоїдної систем в різних регіонах Черкаської об-

For checking the hypothesis concerning the difference between proportions of diseases type in districts in Cherkasy region Z test was used for independent samples with Z-test calculation. Statements about the presence of significant differences are assumed by the probability of error less than 0.05. The probability of changes categorical values, where absolute count of diagnosed cases of hematologic neoplasia were relate to probability of changes categorical values, is expressed as a relative risk (RR) with corresponding 95% CI [12].

Cumulative incidence rate of malignant hematopoietic and lymphoid tumors districts in Cherkasy region was calculated. To determine the

ласті. Для визначення кумулятивної захворюваності на гематологічні неоплазії використано загальнодоступні дані Державної статистичної служби України щодо кількості населення, яке проживає в різних районах Черкаської області. За період з 1980 по 2014 р. у вільному доступі наявна інформація щодо кількості населення в кожному з районів Черкаської області тільки для 1979, 1989, 2001 та 2014 р. Отже, захворюваність у групах А і В, визначено з розрахунку на 100 000 населення, зареєстрованого під час Всеукраїнського перепису проведеного в 1979, 1989 та 2001 роках [13, 14]. Для розрахунку захворюваності на гематологічні неоплазії у 2014 році використано дані щодо чисельності населення, опубліковані в посібнику Державної статистичної служби України [15].

Коефіцієнт кумулятивної захворюваності визначали як відношення абсолютної кількості випадків гематологічних неоплазій, зареєстрованих в поточному році, на чисельність населення, визначену на початок року, і репрезентували з розрахунку на 100 000 населення з відповідним 95 % ДІ. Значення коефіцієнта кумулятивної захворюваності вважали значущим, якщо він знаходився у межах 95 % ДІ і обидва показники останнього були додатніми числами. У тексті 95 % ДІ до коефіцієнта кумулятивної захворюваності в таблицях наводили у вигляді – ($\pm n$). Для підтвердження різниці між двома коефіцієнтами кумулятивної захворюваності використовували показник відносного ризику для кумулятивної захворюваності, який за суттю є співвідношенням між двома показниками [12]. Статистична значущість показника відносного ризику для кумулятивної захворюваності підтверджували за допомогою критерію χ^2 для чотирипільних таблиць з одним ступенем свободи. Методика була, зокрема, описана Н. Sahai та А. Kurshid [16]. Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05.

Для порівняння частоти випадків гематологічних новоутворень, зареєстрованих на умовно чистих територіях Черкаської області, з тими, що визначені на радіоактивно забруднених її територіях, був використаний критерій χ^2 для чотирипільних таблиць з поправкою Єйтса. Зважаючи на те, що відомості про загальну кількість осіб, які проживають на різних за рівнем забруднення територіях Черкаської області, наявні для 1980, 1989, 2001 та 2014 років, розрахунок частоти випадків гематологічних новоутворень проведено тільки для зазначених років. Твердження про наявність істотних розбіжностей також припускали за вірогідності помилки менше 0,05.

cumulative incidence of hematologic neoplasia the public datas of the State Statistics Service of Ukraine concerning the number of people living in different parts in Cherkasy region were used. During the period from 1980 to 2014 the information is available concerning the number of people in each of the districts of Cherkasy region only for 1979, 1989, 2001 and 2014. Therefore, the incidence of a disease in the groups A and B is determined according to the rate per 100,000 of population that were registered during the census conducted in 1979, 1989 and 2001 [13, 14]. To calculate the incidence of hematologic neoplasia in 2014 published the data in manual concerning population multiplicity of State Statistics Service of Ukraine were used [15].

Cumulative incidence ratio was defined as the ratio of the absolute number of cases of hematologic neoplasia, registered in the current per population defined at the beginning of the year and were represented with a view to 100,000 of population with corresponding 95 % CI. Factor of cumulative incidence was considered as significant if it was located within the 95 % CI and both indicators were positive. In the text of the 95 % CI for the cumulative incidence ratio tables cited as – ($\pm n$). To confirm the difference between the both cumulative incidence ratios the indicator of the relative risk for cumulative incidence was used, which in essence is the relation between the both indicators [12]. Statistical significance of relative risk index for the cumulative incidence has been confirmed using χ^2 test for squaring cuts tables with one degree of freedom. The method has been described in particular Н. Sahai and А. Kurshid [16]. Statements about the presence of significant differences was assumed by the probability of error less than 0.05.

To compare the incidence of hematological neoplasms registered on conditionally clean area in Cherkasy region with those that specified on polluted its districts, χ^2 criterion was used for squaring cuts tables with Yates correction. Given the fact that information about the total number of people living in different areas according polluted Cherkasy region is available for 1980, 1989, 2001 and 2014, the calculation of the incidence of hematological neoplasms is conducted only for these years. Statements about the presence of significant differences was suggested by the error probability less than 0.05.

У дослідженні розраховано також ВР, з відповідними 95 % ДІ [12], виникнення гематологічних новоутворень при проживанні на різних за забрудненістю територіях Черкаської області у 1980, 1989, 2001 та 2014 роках.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакету Statistica 10,0 (StatSoft, США) та за допомогою програми «Excel» з пакету «Microsoft Office 2010».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз структури зареєстрованих випадків новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин в умовно чистих і радіаційно-забруднених регіонах Черкаської області – групах А і В, відповідно, протягом 1980–2014 рр. До найбільш поширених і рідкісних гематологічних новоутворень в групах А та В відносили ті, абсолютна кількість яких виходила за межі 25- і 75-процентилію, та надалі їх значення наводили у відсотках до абсолютної кількості усіх зареєстрованих неоплазій кровотворної і лімфоїдної тканин.

Медіана середньої кількості будь-якого гематологічного захворювання в групі А, що реєструвалися у 1980–2014 рр., складала 62 випадки, а 25- і 75-перцентиль – 16 та 171 випадків відповідно. Отже, перші три позиції в структурі гематологічних новоутворень, з частотою 25,0 % (95 % ДІ = 22,71 – 27,29; 344 випадки), 16,9 % (95 % ДІ = 14,42–18,88; 226 випадки) і 16,4 % (95 % ДІ = 14,44–18,36; 232 випадки), займають лімфоїдні лейкомії (С91), лімфоми Ходжкіна (С81) та мієлоїдні лейкомії (С92), відповідно. До найрідкісніших неоплазій кровотворної і лімфоїдної систем належать фолікулярна лімфома (С82) та моноцитарна лейкомія (С93), частоти яких становлять 0,9 % (95 % ДІ = 0,37–1,36; 13 випадків) та 0,4 % (95 % ДІ = 0,02–0,78; 5 випадків), відповідно. Частота парпротеїнемічних гемоблостозів (С88) знаходиться на межі статистичної доведеності.

Також розраховано медіану середньої кількості будь-яких гематологічних захворювань протягом 1980–2014 рр. на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області, що дорівнювала 106 випадкам, а 25- і 75-перцентиль складала 16 та 209 випадків, відповідно. Перші три позиції в загальній структурі новоутворень кровотворної і лімфоїдної систем, що дорівнюють 25,8 % (95 % ДІ = 23,71–27,89; 434 випадки), 17,9 % (95 % ДІ = 16,07–19,73; 301 випадок) і 13,3 % (95 % ДІ = 11,68–14,92; 227 випадків), займають

Also, in the study RR was calculated, with corresponding 95% CI [12], the occurrence of haematological tumors when living at different polluted areas in Cherkasy region in 1980, 1989, 2001 and 2014 is calculated.

Statistical analysis of the results was performed on a personal computer (PC). Digital data were analyzed using the software package Statistica 10,0 (StatSoft, USA) using «Excel» from the package «Microsoft Office 2010».

RESULTS AND DISCUSSION

An analysis of the reported cases structure of hematopoietic and lymphoid neoplasms in relatively clean and radiation-contaminated districts in Cherkasy region – a group A and B, correspondingly during the period 1980–2014 was performed. The most common and rare hematological neoplasms in the groups A and B are those diseases whose absolute number were beyond the 25th and 75th percentile and then their values were represented in percentage according to the absolute number of all reported hematopoietic and lymphoid neoplasms.

The median of average number of any hematologic disease in group A registered in 1980–2014, consist of 62 cases and the 25th and 75th percentile – 16 and 171 episodes correspondingly. Thus, the first three positions in the structure of hematological neoplasms with episodes frequency of 25.0 % (95 % CI = 22.71–27.29) (344 cases), 16.9 % (95 % CI = 14.42–18.88) (226 cases) and 16.4 % (95 % CI = 14.44–18.36) (232 cases) refer to lymphoid leukemia (C91), Hodgkin's lymphoma (C81) and myeloid leukemia (C92) correspondingly. The rarest neoplasia of lymphoid system is follicular lymphoma (C82) and monocytic leukemia (C93) the frequency of which is 0.9 % (95 % CI = 0.37–1.36) (13 cases) and 0.4 % (95% CI = 0.02–0.78) (5 cases) respectively. The frequency of paraproteinemic neoplasms (C88) is on the burden of statistical evidence.

Also the median of average number of any hematological diseases during 1980-2014 years in radiation-contaminated areas in Cherkasy region amounted 106 cases and 25- and 75-percentile consist of 16 and 209 cases respectively. The first positions in the overall structure of hematopoietic and lymphoid systems neoplasms belong to chronic and acute lymphoid (C91), myeloid (C92) leukemia, diffuse large-cell lymphoma (C83) that equal to 25.8 % (95 % CI = 23.71-27.89) (434

ють хронічні та гострі лімфоїдні (С91) і мієлоїдні (С92) лейкомії та дифузні крупноклітинні лімфоми (С83), відповідно. Найрідкіснішою гематологічною неоплазією на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області протягом 1980-2014 рр. є фолікулярна лімфома (С82), моноцитарна лейкомія (С93) і парпротеїнемічний гемобластоз (С88). Частоти, які фолікулярна лімфома (С82), моноцитарна лейкомія (С93) і парпротеїнемічний гемобластоз (С88) займають у структурі гематологічних неоплазій в групі В, складають 0,7 % (95 % ДІ = 0,29-1,11; 11 випадків), 0,8 % (95 % ДІ = 0,41-1,19; 13 випадків) та 0,2 % (95 % ДІ = 0,02-0,38; 3 випадки), відповідно.

Частота гематологічних неоплазій у загальній структурі новоутворень кровотворної і лімфоїдної тканин, зареєстрованих в умовно чистих (група А) і радіаційно-забруднених (група В) регіонах Черкаської області протягом 1980–2014 рр., наведена в табл. 5.

Було порівняно структуру неоплазій кровотворної та лімфоїдної систем, що зареєстровані в групах А і В. Під час аналізу виявлено, що в структурі гематологічних новоутворень, зафіксованих на територіях Черкаської області з радіаційним забрудненням, спостерігається менша частка випадків лімфоми Ходжкіна (С81) у порівнянні з умовно чистими регіонами (209 із 1681 випадків проти 232 із 1376 випадків; Z = 3,46; p = 0,0005) (рис. 1).

Ймовірність того, що в структурі новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин доля лімфоми

cases), 17.9 % (95 % CI = 16.07-19.73) (301 cases) and 13.3 % (95 % CI = 11.68-14.92) (227 cases) respectively. The most rare hematological neoplasia in radiation-contaminated areas in Cherkasy region during 1980-2014 is follicular lymphoma (C82), monocytic leukemia (C93) and paraproteinemic hemoblastosis (C88). Follicular lymphoma (C82), monocytic leukemia (C93) and paraproteinemic hemoblastosis (C88) placed in the structure of hematological neoplasms in group B is 0.7 % (95 % CI = 0.29-1.11) (11 cases), 0.8 % (95 % CI = 0.41-1.19) (13 cases) and 0.2 % (95 % CI = 0.02-0.38) (3 cases) respectively.

The frequency of hematologic neoplasia in total structure of hematopoietic and lymphoid neoplasms registered in relatively clean (group A) and radiation-contaminated (group B) territories in Cherkasy region during the 1980–2014 are given in comparison in the Table 5.

It was compared the structure of neoplasia hematopoietic and lymphoid system, registered in groups A and B. The analysis showed that in the structure of hematological neoplasms on contaminated territories in Cherkasy region observed a smaller proportion of Hodgkin's lymphoma cases (C81) compare with non contaminated areas (from 1681 cases – 209 and from 1376 cases – 232; Z = 3.46; p = 0.0005) (Figure 1).

The probability that the structure of tumors of hematopoietic and lymphoid systems for Hodgkin

Таблиця 5
Структура гематологічних неоплазій, зареєстрованих в умовно чистих (група А) і радіаційно-забруднених (група В) регіонах Черкаської області, % (± %).

Table 5
The structure of hematologic neoplasia registered in relatively clean (group A) and radiation-contaminated (group B) areas of Cherkasy region, % (± %).

Захворювання (код за МКХ-10) / disease (ICD-10)	Група А / Group A	Група В / Group B
Хвороба Ходжкіна / Hodgkin disease (C81)	16,9 (± 1,98)	12,4 (± 1,58)
Фолікулярна лімфома / follicular lymphoma (C82)	0,9 (± 0,53)	0,7 (± 0,41)
Дифузна крупноклітинна лімфома / diffuse large-cell lymphoma (C83)	12,4 (± 1,74)	13,3 (± 1,62)
Периферійна Т-клітинна лімфома / peripheral T-cell lymphoma (C84)	1,2 (± 0,58)	1,0 (± 0,48)
Неходжкінська лімфома неуточненого типу / non-Hodgkin lymphoma unspecified type (C85)	9,1 (± 1,52)	9,8 (± 1,42)
Парапротеїнемічні гемобластози / paraproteinemic hemoblastosis (C88)	0,1 (± 0,12)	0,2 (± 0,18)
Множинна мієлома / multiple myeloma (C90)	8,0 (± 1,43)	7,3 (± 1,24)
Гострі та хронічні лімфоїдні лейкомії / acute and chronic lymphoid leukemia (C91)	25,0 (± 2,29)	25,8 (± 2,09)
Гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії / acute and chronic myeloid leukemia (C92)	16,4 (± 1,96)	17,9 (± 1,83)
Моноцитарна лейкомія / monocytic leukemia (C93)	0,4 (± 0,38)	0,8 (± 0,39)
Інший тип лейкомії уточненого типу / other leukemia of specified type (C94)	1,9 (± 0,72)	1,1 (± 0,50)
Інший тип лейкомії неуточненого типу / other leukemia of unspecified type (C95)	3,2 (± 0,93)	3,3 (± 0,85)
Інші та неуточнені злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (C96)	4,5 (± 1,10)	6,3 (± 1,16)
Other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related disorders (C96)		

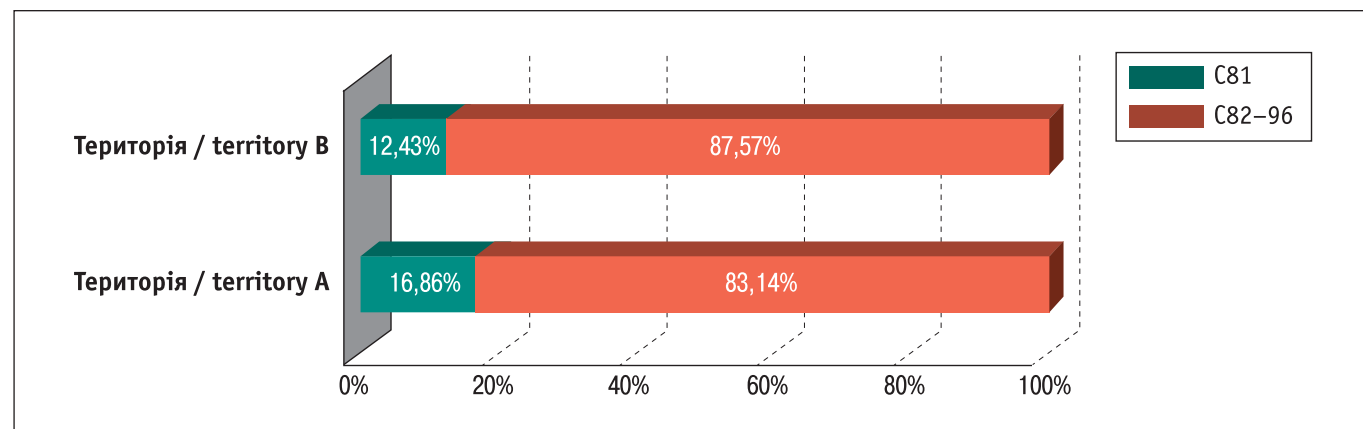


Рисунок 1. Частота випадків лімфоми Ходжкіна в структурі гематологічних новоутворень на радіаційно-забруднених і умовно чистих територіях Черкаської області за період 1980–2014 рр.

Figure 1. The incidence of Hodgkin's lymphoma in the structure of haematological neoplasms in radiation-contaminated and non contaminated areas in Cherkasy region for the period 1980–2014.

Ходжкіна на радіаційно-забруднених територіях Черкащини буде меншою, порівняно з умовно чистими її регіонами, дорівнює 0,84 (BP = 0,84; 95 % ДІ = 0,75–0,93).

Натомість, більший відсоток у структурі гематологічних новоутворень, зареєстрованих на радіаційно-забруднених територіях Черкащини, у порівнянні з незабрудненими регіонами, займають захворювання, що належать до групи інших та не уточнених злоякісних новоутворень лімфоїдної, кровотворної і споріднених їм тканин (C96) (106 із 1681 проти 62 із 1376; Z = 2,17; p = 0,030) (рис. 2).

Вірогідність того, що в структурі гематологічних неоплазій на територіях групи В, порівняно з територіями групи А, буде спостерігатись відносно пре-

lymphoma destiny in radiation-contaminated areas in Cherkasy region will be lower compared to non contaminated equal to 0.84 (RR = 0.84; 95 % CI = 0.75–0.93).

Instead, diseases from the group of other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and leukemia related diseases occupy a higher percentage in the all structure of hematological neoplasms on radiation-contaminated areas in Cherkasy region compared with non contaminated areas (C96) (106 from 1681 against 62 from 1376; Z = 2,17; p = 0.030) (Figure 2).

The possibility that in the structure of hematologic neoplasia on the territories of group B, compared with group A areas will be observed the dom-

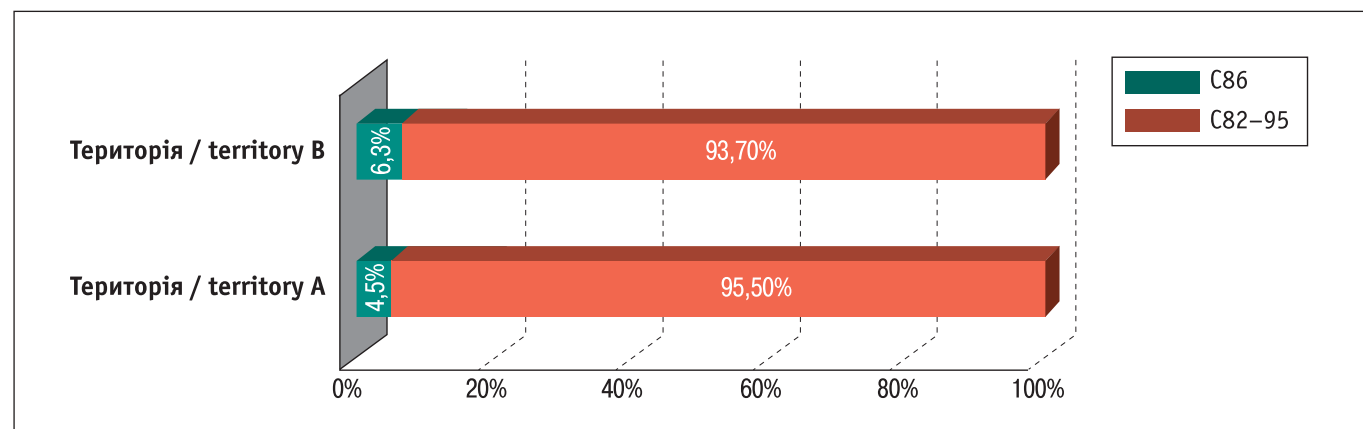


Рисунок 2. Частота випадків інших та не уточнених злоякісних новоутворень лімфоїдної, кровотворної і споріднених їм тканин у структурі гематологічних новоутворень на радіаційно-забруднених і умовно чистих територіях Черкаської області, протягом 1980–2014 рр..

Figure 2. The incidence of other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and leukemia related diseases on radiation-contaminated and non contaminated areas in Cherkasy region during the 1980–2014.

валювання випадків інших та не уточнених злоякісних новоутворень лімфоїдної, кровотворної і споріднених їм тканин дорівнює 1,15 (BP=1,15; 95% ДІ=1,02–1,30).

Порівняльний аналіз структури нозологій, які належать до групи інших та не уточнених злоякісних новоутворень лімфоїдної, кровотворної і споріднених їм тканин, що включає в себе ретикулоендотеліоз (C96.0), злоякісний гістоцитоз (C96.1), злоякісну тучноклітинну пухлину (C96.2), справжню гістоцитарну лімфому (C96.3), інші уточнені (C96.7) та не уточнені (C96.9) злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та ретикулоендотеліальної тканин, зафіксованих на радіаційно-забруднених і чистих територіях Черкащини, не проводився.

Виявлено, що однакову долю в структурі нозологій, зареєстрованих як на радіаційно-забруднених, так і умовно чистих територіях Черкаської області, займають епізоди фолікулярної лімфоми (C82) (11 із 1681 проти 13 із 1376; Z = 0,90, p = 0,362), дифузної неходжкінської лімфоми (C83) (198 із 1674 проти 171 із 1376; Z = 0,54, p = 0,582), периферичної Т-клітинної лімфоми (C84) (16 із 1681 проти 16 із 1376; Z = 0,57, p = 0,568), неходжкінської лімфоми не уточненого типу (C85) (165 із 1681 проти 125 із 1376; Z = 0,68, p = 0,490), парпротеїнемій (C88) (3 із 1681 проти 2 із 1376; Z = 0,22, p = 0,818), множинної мієломи (C90) (122 із 1681 проти 110 із 1376; Z = 0,76, p = 0,441), гострої та хронічної лімфоїдних (C91) (434 із 1681 проти 344 із 1376; Z = 0,51, p = 0,603) та мієлоїдної (C92) (301 із 1681 проти 226 із 1376; Z = 1,07, p = 0,280) лейкоїдів, моноцитарних лейкоїдів (C93) (13 із 1681 проти 5 із 1376; Z = 1,47; p = 0,141), інших лейкоїдів уточненого (C94) та не уточненого типу (C95) (19 із 1681 проти 26 із 1376; Z = 1,73; p = 0,083 та 55 із 1681 проти 44 із 1376; Z = 0,11; p = 0,904, відповідно).

Розраховано кумулятивну захворюваність на злоякісні новоутворення кровотворної і лімфоїдної систем в різних регіонах Черкаської області в 1980, 1989, 2001 та 2014 роках. Захворюваність у групах А і В визначено з розрахунку на 100 000 населення, яке було зареєстровано під час Всеукраїнського перепису, проведеного в 1979, 1989 та 2001 роках. Для розрахунку захворюваності на гематологічні неоплазії у 2014 році використано опубліковані дані щодо чисельності населення Державної статистичної служби України.

На підставі визначення кумулятивного коефіцієнта захворюваності в групах А і В Черкаської області, проведеного з розрахунку на 100 000 населення, встанов-

ination of episodes of other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and leukemia disorders it is 1.15 (RR = 1.15; 95% CI = 1,02–1,30).

Comparative analysis of diseases structure attributed to the group of other and unspecified malignancies of lymphoid, hematopoietic and reticuloendothelial tissue including reticuloendotheliosis (C96.0), malignant histiocytosis (C96.1), mast cell malignant tumor (C96.2), histocytic lymphoma (C96.3) and other specified (C96.7) and unspecified (C96.9) malignancies of lymphoid, hematopoietic and reticuloendothelial tissue registered on contaminated and non contaminated areas in Cherkasy region has not been performed.

The equal part in diseases structure registered in radiation-contaminated and non contaminated areas in Cherkasy region have the follicular lymphoma cases (C82) (11 from 1681 against 13 from 1376; Z = 0.90, p = 0.362), diffuse non-Hodgkin's lymphoma (C83) (198 from 1674 against 171 from 1376; Z = 0.54, p = 0.582), peripheral T-cell lymphoma (C84) (16 from 1681 against 16 from 1376; Z = 0.57, p = 0.568), non-Hodgkin's lymphoma, unspecified type (C85) (165 from 125 from 1681 to 1376; Z = 0.68, p = 0.490), paraproteinemic hemoblastosis (C88) (3 from 1681 against 2 from 1376; Z = 0.22, p = 0.818), multiple myeloma (C90) (122 from 1681 against 110 from 1376; Z = 0.76, p = 0.441), acute and chronic lymphoid leukemia (C91) (434 from 1681 against 344 from 1376; Z = 0.51, p = 0.603) and myeloid leukemia (C92) (301 from 1681 against 226 from 1376; Z = 1.07, p = 0.280), monocytic leukemia (C93) (13 from 1681 against 5 from 1376; Z = 1.47; p = 0.141) and other specified leukemias (C94) and unspecified type (C95) (19 from 1681 against 26 from 1376; Z = 1.73; p = 0.083 and 55 from 1681 against 44 from 1376; Z = 0.11; p = 0.904, respectively).

The cumulative incidence of hematopoietic and lymphoid malignant tumors in different districts in Cherkasy region in 1980, 1989, 2001 and 2014 was calculated. The incidence in the groups A and B was determined according to the rate per 100,000 population and the population census conducted in 1979, 1989 and 2001. To calculate the incidence of hematologic neoplasia in 2014 the published data on the multitude of the population of the State Statistics Service of Ukraine were used.

On the grounds of cumulative rates of disease in the groups A and B in Cherkasy region (conducted with a view to 100,000 population), it was found

лено, що показник захворюваності як для всіх гематологічних неоплазій, так і окремих їх типів у групах А, В Черкаської області у 1980 р. визначається на межі статистичної похибки. Зважаючи на це, порівняння значень кумулятивної захворюваності між різними регіонами Черкащини вважаємо некоректним.

Значущий показник захворюваності, розрахований на підставі даних щодо абсолютної кількості нових випадків, отриманих від Черкаського обласного онкологічного диспансеру в 1989 році, визначено в групі В. Виявлено, що загальна захворюваність на злоякісні новоутворення кровотворної та лімфоїдної систем у 1989 році на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області становить 1,999 (95 % ДІ = 0,693–3,305) випадків на 100 000 населення, а захворюваність на гострі та хронічні лімфоїдні лейкомії (С91) дорівнює 0,888 (95 % ДІ = 0,018–1,758) випадків на 100 000 населення. Значення показників захворюваності на інші неоплазії кровотворної та лімфоїдної систем у 1989 році, розраховані для групи В, відповідають статистичній похибці. Показник захворюваності як на всі гематологічні неоплазії, так і на окремі їх типи в групі А Черкаської області у 1989 році визначається на межі статистичної похибки. Зважаючи на це, порівняння значень кумулятивної захворюваності між групами А і В Черкащини вважаємо некоректним.

Коефіцієнт кумулятивної захворюваності, визначений в групах А і В Черкаської області в 1980 і 1989 рр. з розрахунку на 100 000 населення, представлено в табл. 6.

Виявлено, що в 2001 році на умовно чистих та радіаційно-забруднених територіях Черкаської області загальна кумулятивна захворюваність на злоякісні новоутворення кровотворної і лімфоїдної систем становила 13,187 (95 % ДІ = 9,495–16,879) та 18,682 (95 % ДІ = 14,426–16,879) випадків на 100 000 населення, відповідно.

У групах А і В Черкаської області у 2001 році визначено значущий показник кумулятивної захворюваності щодо хвороби Ходжкіна (С81), неходжкінських лімфом неуточненого типу (С85), множинної мієломи (С90), гострих і хронічних лімфоїдних (С91) та мієлоїдних лейкомії (С92). Також значущий рівень захворюваності в радіаційно-забруднених регіонах Черкащини розраховано для дифузної крупноклітинної лімфоми (С83). Значення показників захворюваності на інші неоплазії кровотворної та лімфоїдної систем у 2001 році, розраховані для груп А і В Черкаської області, відповідають статистичній похибці (табл. 8).

У 2014 році в умовно чистих і радіаційно-забруднених регіонах Черкащини показник загальної куму-

lated the incidence rate as in all hematologic neoplasia and on their individual types in both group in 1980 have been determined on the burden of statistical error. In view of this comparison the cumulative incidence among different districts in Cherkasy region we consider as incorrect.

Significant incidence rate, calculated on the basis of data on the absolute number of new cases received from Cherkasy Regional Oncology Center in 1989 and it was determined in the group В. It was found that the overall incidence of hematopoietic and lymphoid malignancies in 1989 on radiation-contaminated areas in Cherkasy region is 1.999 (95% CI = 0.693–3.305) cases per 100,000 population and the incidence for acute and chronic lymphoid leukemia (C91) is equal to 0.888 (95 % CI = 0.018–1.758) cases per 100 000 population. The value of the incidence of other hematopoietic and lymphoid neoplasia in 1989 calculated for the group В meet to statistical deviation. The incidence rate as to all hematologic neoplasia and for separate types of group А in Cherkasy region in 1989 is determined on the burden of statistical error. In view of this comparison the cumulative incidence between the groups А and В in Cherkasy region we consider as incorrect.

Cumulative incidence ratio, which is defined in the groups А and В in Cherkasy region in 1980 and 1989 with a view to 100,000 population are presented in Table. 6.

In 2001 on relatively clean and radiation-contaminated areas in Cherkasy region overall cumulative incidence of hematopoietic and lymphoid malignant tumors was 13.187 (95 % CI = 9.495–16.879) and 18.682 (95 % CI = 14.426–16.879) cases on 100,000 population correspondingly.

In groups А and В in Cherkasy region in 2001 a significant increase of the cumulative incidence of Hodgkin disease (C81), non-Hodgkin lymphoma unspecified type (C85), multiple myeloma (C90), acute and chronic lymphoid (C91) and myeloid leukemia (C92) is identified. The same tendency on radiation-contaminated areas in Cherkasy region was designed for diffuse large-cell lymphoma (C83). The value of the incidence of other hematopoietic and lymphoid neoplasia in 2001, calculated for groups А and В in Cherkasy region meet statistical level of accuracy (Table 8).

In 2014 on relatively clean and radiation-contaminated areas in Cherkasy region the indicator

Таблиця 6
Коефіцієнт кумулятивної захворюваності, визначений в групах А і В Черкаської області в 1980 і 1989 рр. із розрахунку на 100 000 населення.

Table 6
Cumulative incidence ratio which is defined in the groups А and В in Cherkasy region in 1980 and 1989 on 100,000 population.

Захворювання (код за МКХ-10) Disease (ICD-10)	1980 рік / year 1980		1989 рік / year 1989	
	Група А / Group А	Група В / Group В	Група А / Group А	Група В / Group В
Хвороба Ходжкіна (С81) Hodgkin disease (C81)	0	0,398 ± 0,780	0,751 ± 0,849	0,222 ± 0,435
Фолікулярна лімфома (С82) Follicular lymphoma (C82)	0	0	0	0
Дифузна крупноклітинна лімфома (С83) Diffuse large-cell lymphoma (C83)	0	0	0	0
Периферійна Т-клітинна лімфома (С84) Peripheral T-cell lymphoma (C 84)	0,247 ± 0,484	0	0	0
Неходжкінська лімфома неуточненого типу (С85) Non Hodgkin lymphoma not specified type (C85)	0	0	0	0,222 ± 0,435
Парапротеїнемічні гемобластози (С88) Paraproteinemic hemoblastosis (C88)	0	0	0	0
Множинна мієлома (С90) Multiple myeloma (C90)	0	0	0	0
Гострі та хронічні лімфоїдні лейкомії (С91) Acute and chronic lymphoid leukemia (C91)	0	0	0,751 ± 0,849	0,888 ± 0,870*
Гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії (С92) Acute and chronic myeloid leukemia (C92)	0,247 ± 0,484	0	0,500 ± 0,693	0,444 ± 0,615
Моноцитарна лейкомія (С93) Monocytic leukemia (C93)	0	0	0	0
Інший тип лейкомії уточненого типу (С94) Other leukemia of specified type (C94)	0	0	0	0
Інший тип лейкомії неуточненого типу (С95) Other leukemia of unspecified type (C95)	0	0,199 ± 0,394	0,250 ± 0,490	0,222 ± 0,435
Інші та неуточнені злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (С96) Other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and leukemia related disorders (C96)	0	0	0	0
Всього / total	0,495 ± 0,686	0,597 ± 0,674	2,254 ± 2,886	1,999 ± 1,306*

Примітки. * – достовірні відмінності між значеннями, розрахованими для регіонів А і В, $p \leq 0,05$.
Notes. * – $p \leq 0.05$ between the values calculated for groups А and В.

лятивної захворюваності на злоякісні новоутворення кровотворної та лімфоїдної систем дорівнював 23,619 (95 % ДІ = 18,412–28,826) і 20,281 (95 % ДІ = 15,531–25,031), відповідно.

Значущий показник кумулятивної захворюваності у групах А і В Черкаської області виявлено в 2014 році щодо хвороби Ходжкіна (С81), дифузної крупноклітинної лімфоми (С83), неходжкінських лімфом неуточненого типу (С85), множинної мієломи (С90), гострих і хронічних лімфоїдних (С91) та мієлоїдних лейкомії (С92), а також інших і неуточнених злоякісних новоутворень лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (С96).

Коефіцієнт кумулятивної захворюваності, визначений у різних регіонах Черкаської області в 2001 і

of overall cumulative incidence of hematopoietic and lymphoid malignant tumors amounted to 23.619 (95 % CI = 18.412–28.826) and 20.281 (95 % CI = 15.531–25.031), correspondingly.

It was found the significant indicator of cumulative incidence in the group А and В in Cherkasy region in 2014 concerning Hodgkin's disease (C81), diffuse large-cell lymphoma (C83), non-Hodgkin lymphoma unspecified type (C85), multiple myeloma (C90), acute and chronic lymphoid (C91) and myeloid leukemias (C92) and other unspecified malignant lymphoid, hematopoietic and leukemia related neoplasms (C96).

Cumulative incidence ratio which is defined in different districts in Cherkasy region in 2001 and

2014 роках з розрахунку на 100 000 населення, представлений в табл. 7.

Для порівняння значень кумулятивного коефіцієнта захворюваності на всі гематологічні новоутворення загалом та на ті їх варіанти, що знаходяться в межах статистичної значущості, у різних за забрудненістю регіонах Черкащини, розраховувався показник відносного ризику для кумулятивної захворюваності з визначенням його значущості, що за суттю є співвідношенням між двома показниками.

У 2001 році в радіаційно-забруднених регіонах Черкаської області виявлено превалювання захворюваності на гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії (C92), а також, на межі статистичної значущості, на дифузну крупноклітинну лімфому (C83) ($p = 0,061$), гострі та хронічні лімфоїдні лейкомії (C91) ($p = 0,052$) і загаль-

Таблиця 7

Коефіцієнт кумулятивної захворюваності, визначений в регіонах А і В Черкаської області у 2001 та 2014 роках із розрахунку на 100 000 населення.

Table 7

Cumulative incidence ratio, which is defined in the groups A and B in Cherkasy region in 2001 and 2014 on 100,000 population.

Захворювання (код за МКХ-10) Disease (ICD-10)	2001 рік / year 2001		2014 рік / year 2014	
	Група А / Group A	Група В / Group B	Група А / Group A	Група В / Group B
Хвороба Ходжкіна (C81) Hodgkin disease (C81)	3,767 ± 1,973*	0,757 ± 0,856	3,587 ± 2,029*	1,738 ± 1,390*
Фолікулярна лімфома (C82) Follicular lymphoma (C82)	0	0	0,298 ± 0,585	0
Дифузна крупноклітинна лімфома (C83) Diffuse large-cell lymphoma (C83)	1,076 ± 1,054*	3,029 ± 1,713*	2,690 ± 1,757*	2,897 ± 1,795*
Периферійна Т-клітинна лімфома (C84) Peripheral T-cell lymphoma (C 84)	0	0,504 ± 0,699	0,298 ± 0,585	0,289 ± 0,567
Неходжкінська лімфома неуточненого типу (C85) Non Hodgkin lymphoma not specified type (C85)	1,076 ± 1,054*	1,009 ± 0,989*	1,793 ± 1,435*	2,098 ± 1,528*
Парапротеїнемічні гемобластози (C88) Paraproteinemic hemoblastosis (C88)	0	0	0,298 ± 0,585	0
Множинна мієлома (C90) Multiple myeloma (C90)	1,345 ± 1,179*	1,514 ± 1,211*	2,391 ± 1,657*	1,448 ± 1,269*
Гострі та хронічні лімфоїдні лейкомії (C91) Acute and chronic lymphoid leukemia (C91)	2,691 ± 1,667*	5,554 ± 2,320*	5,979 ± 2,620*	5,504 ± 2,475*
Гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії (C92) Acute and chronic myeloid leukemia (C92)	2,152 ± 1,491*	5,301 ± 2,267*	4,185 ± 2,192*	3,766 ± 2,047*
Моноцитарна лейкомія (C93) Monocytic leukemia (C93)	0	0,252 ± 0,494	0,298 ± 0,585	0,289 ± 0,567
Інший тип лейкомії уточненого типу (C94) Other leukemia of specified type (C94)	0	0	0,298 ± 0,585	0,289 ± 0,567
Інший тип лейкомії неуточненого типу (C95) Other leukemia of unspecified type (C95)	0,538 ± 0,745	0,252 ± 0,494	0,597 ± 0,828	0,869 ± 0,983
Інші та неуточнені злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (C96) Other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and leukemia related disorders (C96)	0,538 ± 0,745	0,504 ± 0,699	1,195 ± 1,171*	1,158 ± 1,135*
Всього / total	13,187 ± 3,692*	18,682 ± 4,256*	23,619 ± 5,207*	20,281 ± 4,750*

Примітки, * – достовірні відмінності між значеннями, розрахованими для регіонів А і В, $p \leq 0,05$.
Notes, * – $p \leq 0.05$ between the values calculated for regions A and B.

Таблиця 8

Показник відносного ризику для кумулятивної захворюваності на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області у 2001 році.

Table 8

Relative risk for the cumulative incidence on radiation-contaminated areas in Cherkasy region in 2001.

Захворювання (код за МКХ-10) Disease (ICD-10)	Відносний ризик для кумулятивної захворюваності The relative risk for cumulative incidence	p
Дифузна крупноклітинна лімфома / diffuse large-cell lymphoma (C83)	2,814	0,061
Неходжкінська лімфома неуточненого типу / non Hodgkin lymphoma not specified type (C85)	0,938	0,928
Множинна мієлома / multiple myeloma (C90)	1,125	0,844
Гострі та хронічні лімфоїдні лейкомії / acute and chronic lymphoid leukemia (C91)	2,063	0,052
Гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії / acute and chronic myeloid leukemia (C92)	2,462	0,024
Всього / total	1,416	0,057

ної гематологічної захворюваності ($p = 0,057$), порівняно з умовно чистими її територіями (табл. 8).

У 2014 році не спостерігалось збільшення як загальної гематологічної захворюваності, так і захворюваності на певні типи неоплазій кровотворної та лімфоїдної систем у радіаційно-забруднених регіонах Черкаської області, порівняно з умовно чистими її територіями (табл. 9).

Додатково визначено ризик виникнення гематологічних неоплазій за наявності такого чинника, як проживання в радіаційно-забруднених регіонах Черкащини. Першим етапом визначення ризику виникнення гематологічних неоплазій з урахуванням радіаційного чинника було порівняння частоти випадків гематологічних новоутворень, зареєстрованих в умовно чистих регіонах, з частотою, виявленою у радіаційно-забруднених регіонах Черкаської області. Для безпосереднього визначення частоти випадків гематологічних новоутворень використано загальнодоступні дані щодо кількості населення, яке

tologic disease ($p = 0.057$) was revealed in comparison with conventionally clean area (Table 8).

In 2014 there was no overall increase of both crude incidence rate of hematologic diseases and incidence of hematopoietic and lymphoid neoplasia on radiation-contaminated areas in Cherkasy region compared to conventionally clean there (Table 9).

Additionally the risk of hematologic neoplasia upon condition of such factors as living in radiation-contaminated territories in Cherkasy region was identified. The first step to determine the hematological neoplasia risk of considering radiation factor was to compare the incidence of hematological tumors which are registered on conditionally clean areas with the frequency that found in radiation-contaminated territories in Cherkasy region. To directly determine the hematological neoplasms incidence the public data on the number of people living in different parts in Cherkasy

Таблиця 9

Показник відносного ризику для кумулятивної захворюваності на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області у 2014 році.

Table 9

Relative risk for the cumulative incidence on radiation-contaminated areas of Cherkasy region in 2014.

Захворювання (код за МКХ-10) Disease (ICD-10)	Відносний ризик для кумулятивної захворюваності The relative risk for cumulative incidence	p
Хвороба Ходжкіна / Hodgkin disease (C81)	1,049	0,903
Дифузна крупноклітинна лімфома / diffuse large-cell lymphoma (C83)	1,399	0,435
Неходжкінська лімфома неуточненого типу / non Hodgkin lymphoma unspecified (C85)	1,453	0,475
Множинна мієлома / multiple myeloma (C90)	0,605	0,374
Гострі та хронічні лімфоїдні лейкомії / acute and chronic lymphoid leukemia (C91)	0,920	0,796
Гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії / acute and chronic myeloid leukemia (C92)	0,899	0,784
Інші та неуточнені злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (C96) Other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and leukemia related disorders (C96)	0,9691	0,964
Всього	0,858	0,352

проживає в різних районах Черкаської області, Державної статистичної служби України. За період з 1980 по 2014 р. у вільному доступі наявна інформація щодо кількості населення в кожному з районів Черкаської області тільки для 1979, 1989, 2001 та 2014 рр.

У 1980, 1989 і 2014 роках не виявлено більшої частоти жодного з новоутворень кровотворної та лімфоїдної систем, що зареєстровані на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області у порівнянні з умовно чистими її регіонами.

Виявлено, що в умовно чистих районах групи А у 2001 році визначалась більша частота випадків лімфоми Ходжкіна (С81) (14 із 371 576 проти 3 із 396 093; 6,55, $p = 0,010$), ніж у радіаційно-забруднених районах групи В. Натомість визначено тенденцію щодо превалювання випадків гострої та хронічної лімфоцитарної лейкемії (С91) у 2001 році (22 із 396 093 проти 10 із 371 576; 3,11; $p = 0,077$) на радіаційно-забруднених територіях (група В) (7 із 98 271 проти 10 із 371 576; 3,08, $p = 0,079$), порівняно з умовно чистими (група А). Також виявлена тенденція більшої частоти загальної кількості гематологічних новоутворень у групі В, що характеризується радіаційною контамінацією, порівняно з умовно чистими територіями (група А) (74 із 396 093 проти 49 із 371 576; 3,28, $p = 0,070$).

Підтверджено, що на радіаційно-забруднених територіях (група В) Черкащини у 2001 році спостерігалось превалювання випадків гострої та хронічної мієлоїдної лейкемії (С92) (21 із 396 093 проти 8 із 371 576; 4,23, $p = 0,039$), порівняно з показниками на умовно чистих територіях (група А).

Розраховано, що ВР розвитку гострої та хронічної мієлоїдної лейкемії (С92) в 2001 році при проживанні на радіаційно-забруднених територіях (група В) складає 1,40 (95 % ДІ = 1,12–1,17), а лімфоми Ходжкіна (С81) при проживанні на умовно чистих територіях (група А) Черкаської області – 1,70 (95 % ДІ = 1,36–2,12).

Перші три позиції в структурі гематологічних новоутворень і частоті розвитку нових випадків протягом 1980–2014 рр. на умовно чистих територіях Черкащини займають лімфоїдні лейкемії (С91), лімфома Ходжкіна (С81) та мієлоїдні лейкемії (С92), а на радіаційно-забруднених – хронічні та гострі лімфоїдні (С91) і мієлоїдні (С92) лейкемії та дифузні крупноклітинні лімфоми (С83). Четверте місце як в групі А, так і В належить множинній мієломі (С90).

За даними епідеміологічного дослідження, заснованого на результатах аналізу реєстру гематологічних неоплазій Великої Британії «The Haematological

region from the State Statistics Service of Ukraine were used. During the period from 1980 to 2014 the information on the people number in each of the districts in Cherkasy region only for 1979, 1989, 2001 and 2014 is available.

In 1980, 1989 and 2014 the greater frequency from any of hematopoietic and lymphoid tumors registered in radiation-contaminated areas in Cherkasy region compared with its relatively clean territory was not found.

It was found that on conditionally clean areas in 2001 a more frequency of Hodgkin's lymphoma (С81) cases (14 from 371,576 against 3 from 396,093; 6.55, $p = 0.010$) than on the radiation-contaminated territory was determined. As well as the tendency in the prevalence of cases of acute and chronic lymphocytic leukemia (С91) in 2001 (22 from 396 093 against 10 from 371,576; 3.11, $p = 0.077$) on the radiation-contaminated (group В) (7 from 98,271 against 10 from 371,576; 3.08, $p = 0.079$) compared to its relatively clean areas (group А) was identified. Also a tendency of greater frequency of total number of hematological neoplasms in the group В with radiation contamination in comparison with conventionally clean areas (group А) (74 from 396,093 against 49 from 371,576; 3.28, $p = 0.070$) was identified.

It was confirmed that on the radiation-contaminated territories (group В) in Cherkasy region in 2001 the prevalence of acute and chronic myeloid leukemia cases (С92) (21 from 396,093 against 8 from 371,576 to 8; 4.23, $p = 0.039$) was more than on its relatively clean areas (group А).

It was calculated that relative risk (RR) of acute and chronic myeloid leukemia (С92) in 2001 on radiation-contaminated areas (group В) is 1.40 (95 % CI = 1.12–1.17) and Hodgkin's lymphoma (С81) in relatively clean territories (group А) in Cherkasy region – 1.70 (95 % CI = 1.36–2.12).

The first three positions in the structure of hematological neoplasms and frequency of new cases during 1980–2014 on the clean territories in Cherkasy region is lymphoid leukemia (С91), Hodgkin's lymphoma (С81) and myeloid leukemia (С92) and on radiation-contaminated areas – chronic and acute lymphoid (С91) and myeloid leukemia (С92) and diffuse large-cell lymphoma (С83). Fourth place belongs to multiple myeloma (С90) in the group А and В.

According to epidemiological study based on an analysis of hematologic neoplasia register of British «The Haematological Malignancy Research

Malignancy Research Network» [17], та проекту HAEMACARE [18], що базується на Європейському канцер-реєстрі, протягом 2004–2009 і 2000–2002 рр., відповідно, домінуюче місце серед нових новоутворень кровотворної та лімфоїдної систем займали гостра та хронічна лімфоїдна (С91) і мієлоїдна (С92) лейкемія, дифузна крупноклітинна лімфома (С83) та множинна мієлома (С90).

Привертає увагу те, що у структурі гематологічних новоутворень, зареєстрованих на умовно чистих територіях Черкаської області протягом 1980–2014 рр., порівняно з радіаційно-забрудненими регіонами, більша частка належить лімфомі Ходжкіна. Проте, по-перше, показники захворюваності на лімфому Ходжкіна в умовно чистих регіонах у 2001 році (3,76 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 1,79–5,74) і 2014 році (3,587 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 1,55–5,61), а також на радіаційно-забруднених територіях у 2014 році (1,738 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 0,34–3,12), враховуючи довірчі інтервали, були близькими до значень, що визначені в інших випробуваннях – «The Haematological Malignancy Research Network» (2,5 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 2,4–2,6) та проект HAEMACARE (2,49 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 2,42–2,55) [17, 18]. По-друге, не виявлено різниці при порівнянні значень кумулятивного коефіцієнта захворюваності на лімфому Ходжкіна в 2014 році, розрахованих для умовно чистих та радіаційно-забруднених регіонів Черкащини. Таким чином, найбільш імовірне пояснення визначеному тренду щодо відносного превалювання випадків лімфоми Ходжкіна в структурі гематологічних неоплазій умовно чистих регіонів, порівняно з радіаційно-забрудненими, полягає в перерозподілі кількості гематологічних випадків у бік даної нозології за рахунок ймовірної гіподіагностики інших новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин.

Також виявлено, що як у чистих, так і радіаційно-забруднених регіонах Черкащини в 2001 році (1,34 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 0,16–3,13 та 1,51 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 0,33–2,72, відповідно) та 2014 році (2,39 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 0,73–4,04 та 1,448 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 0,17–2,71, відповідно) спостерігається значна гіподіагностика множинної мієломи (С90). Зокрема, за даними Європейського та Британського канцер-реєстрів, у період 2000–2009 рр. захворюваність на множинну мієлому (С90) дорівнювала 5,44 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 5,35–5,54 та 4,7 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 4,6–4,9, відповідно [17, 18].

Network» [17] and the project HAEMACARE [18] based on the European Cancer Registry during 2004–2009 and during 2000–2002 accordingly the dominant place among the first tumors of hematopoietic and lymphoid system belongs to acute and chronic lymphoid (С91) and myeloid (С92) leukemia, diffuse large-cell lymphoma (С83) and multiple myeloma (С90).

It is noteworthy that in the hematological neoplasms structure registered in relatively clean areas in Cherkasy region during 1980–2014 years, compared to the radiation-contaminated territories a greater proportion occupied by Hodgkin's lymphoma. But firstly – the incidence of Hodgkin's lymphoma in conditionally clean areas in 2001 (3.76 per 100,000 population, 95 % CI = 1.79–5.74) and 2014 (3.587 per 100,000 population, 95 % CI = 1.55–5.61) and also in radiation-contaminated areas in 2014 (1.738 per 100,000 population, 95 % CI = 0.34–3.12) including confidence intervals were close to the values specified for other trials – «The Haematological Malignancy Research Network» (2.5 per 100,000 population, 95 % CI = 2.4–2.6) and the project HAEMACARE (2.49 per 100,000 population, 95 % CI = 2.42–2.55) [17, 18]. Secondly – there is no differences by comparison the cumulative incidence coefficient for Hodgkin's lymphoma in 2014, which is designed for relatively clean and radiation-contaminated areas in Cherkasy region. So the most likely explanation of defined trend concerning relative prevalence of Hodgkin's lymphoma cases in the hematologic neoplasia structure on conditionally clean areas compared with radiation-contaminated involves redistributing the number of hematological cases regarding types by means of probable underdiagnosed of other tumors of hematopoietic and lymphoid tissue.

Also it was found that on both pure and radiation-contaminated territories in Cherkasy region in 2001 (1.34 per 100,000 population, 95 % CI = 0.16–3.13 and 1.51 per 100,000 population 95 % CI = 0.33–2.72, respectively) and 2014 (2.39 per 100,000 population, 95 % CI = 0.73–4.04 and 1.448 per 100,000 population, 95 % CI = 0.17–2.71, respectively) a significant underdiagnosed of multiple myeloma cases (С90) was observed. In particular according to the European and British Cancer Registry in the period from 2000 to 2009 the incidence of multiple myeloma cases (С90) was equal to 5.44 per 100,000 population, 95 % CI = 5.35–5.54 and 4.7 per 100,000 population, 95 % CI = 4.6–4.9, respectively [17, 18].

Звертає на себе увагу те, що показник загальної захворюваності на гематологічні неоплазії, захворюваності на окремі типи новоутворень кровотворної та лімфоїдної систем на радіаційно-забруднених і умовно чистих територіях Черкаської області у 1980 і 1989 роках визначався на межі статистичної похибки. Із двома винятками, що стосуються показника загальної захворюваності на злоякісні новоутворення кровотворної і лімфоїдної систем у 1989 році на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області та захворюваності на гострі і хронічні лімфоїдні лейкомії у тому ж році. Скоріш за все, це пояснюється значною гіподіагностикою гематологічних неоплазій за рахунок обмежених діагностичних можливостей не тільки в Черкаській області, але й в Україні в цілому у 80-х роках минулого сторіччя. Так, мінімальна кількість нових випадків гематологічних новоутворень на умовно чистих територіях Черкащини була зафіксована у 1982 році – 1 випадок, а максимальна – 86 випадків – виявлена у 2005 році. На радіаційно-забруднених територіях Черкаської області мінімальна кількість нових випадків гематологічних новоутворень зареєстрована у 1980 і 1982 роках – 3 випадки, максимальна – у 2005 році – 90 випадків. У цілому з часом прослідковується стійка тенденція до збільшення реєстрації нових випадків лейкомії і лімфом як на чистих, так і радіаційно-забруднених територіях Черкащини.

На радіаційно-забруднених територіях Черкаської області з 1989 по 2001 рр. спостерігалось зростання в 9,342 раза (1,999; 95 % ДІ = 0,69–3,305 проти 18,682 95 % ДІ = 14,426–16,879; $p < 0,0001$) захворюваності на неоплазії кровотворної та лімфоїдної систем. Натомість збільшення рівня захворюваності на гематологічні новоутворення протягом 1989–2001 рр. на умовно чистих територіях Черкащини не доведене. Показник захворюваності на гематологічні новоутворення в групі В не відрізнявся між 2001 та 2014 рр.

Під час аналізу було підтверджено, що у 2001 році на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області спостерігалось збільшення захворюваності на гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії в 2,462 ($p = 0,024$), порівняно з умовно чистими її територіями (5,30 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 3,03–8,33 проти 2,15 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 0,66–3,64). У цілому, зростання захворюваності на мієлоїдні новоутворення в осіб через 5–10 років після впливу іонізуючої радіації внаслідок впливу випробувань ядерної зброї, опромінення з лікувальною метою солідних пухлин тощо є підтвердженим у численних дослідженнях фактом [5, 9, 19, 20].

It is noteworthy that the overall rate of hematologic neoplasia incidence, the incidence of some types of hematopoietic and lymphoid tumors on radiation-contaminated and relatively clean areas in Cherkasy region in 1980, 1989 was determined on the threshold of statistical error. But there were two exceptions concerning the general index of the incidence of hematopoietic and lymphoid malignant tumors in 1989 on radiation-contaminated areas in Cherkasy region and the incidence for acute and chronic lymphoid leukemia. Most likely this is due to a significant underdiagnosed hematologic neoplasia due to the limited diagnostic capabilities not only in Cherkasy region, but also in Ukraine as a whole in the 80s of last century. Thus, the minimum number of new haematological cases on relatively clean areas in Cherkasy region was recorded in 1982 (one episode) and the maximum was found in 2005 – 86 cases. On radiation-contaminated areas in Cherkasy region the minimum number of new hematological cases was registered in 1980 and 1982 and minimum – 3 cases and maximum – 90 cases in 2005. Overall a steady tendency in process of time of increasing number the new leukemia and lymphoma cases on both pure and radiation-contaminated areas in Cherkasy is traced.

Eventually on the radiation-contaminated areas in Cherkasy region from 1989 to 2001 had been observed an increase in 9.342 times (1.999; 95 % CI = 0.69–3.305 to 18.682 95 % CI = 14.426–16.879, $p < 0,0001$) of the hematopoietic and lymphoid neoplasia incidence. In the same time an increase of the hematological neoplasms incidence in the observed period on the conditionally clean territory in Cherkasy region has not been proven. Incidence rate for hematological neoplasms in group B was not differ between 2001 and 2014.

The analysis confirmed that in 2001 on the radiation-contaminated territories of Cherkasy region the incidence rate for acute and chronic myeloid leukemia was in 2.462 times higher than compared ($p = 0.024$) to conventionally clean there (5.30 per 100,000 95 % CI = 3.03–8.33 vs. 2.15 per 100,000, 95 % CI = 0.66–3.64). Taking all things together, an increase in the incidence rate for myeloid neoplasms in patients 5–10 years after radiation exposure, irradiation with curative intent for solid tumors has been confirmed as fact in numerous studies [5, 9, 19, 20].

ВИСНОВКИ

- Отримані результати проведеної роботи свідчать про те, що в структурі гематологічних захворювань і частоті розвитку нових випадків протягом 1980–2014 рр. на умовно чистих територіях Черкащини переважають лімфоїдні лейкомії (С91), лімфома Ходжкіна (С81) та мієлоїдні лейкомії (С92), а на радіаційно-забруднених – хронічні та гострі лімфоїдні (С91) і мієлоїдні (С92) лейкомії та дифузні крупноклітинні лімфоми (С83).
- Аналіз тренду зростання новоутворень за роками свідчить про підвищення частоти розвитку випадків зі злоякісними гематологічними захворюваннями на забруднених територіях Черкаської області порівняно із умовно чистими.
- Однак у структурі гематологічних новоутворень, зафіксованих на території Черкаської області з радіаційним забрудненням, спостерігається менша в 0,84 раза (ВР = 0,84; 95 % ДІ = 0,75–0,93) частка випадків лімфоми Ходжкіна (С81) та більша в 1,15 раза (ВР = 1,15; 95% ДІ = 1,02–1,30) частка випадків інших та неуточнених злоякісних новоутворень лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин.
- У 2001 році в радіаційно-забруднених регіонах Черкаської області спостерігалось збільшення показника захворюваності на гострі та хронічні мієлоїдні лейкомії в 2,462 раза ($p = 0,024$) порівняно з умовно чистими її територіями (5,30 на 100 тис. населення, 95 % ДІ = 3,03–8,33 проти 2,15 на 100 000 населення, 95 % ДІ = 0,66–3,64).
- Підтверджено, що в радіаційно-забруднених регіонах Черкащини у 2001 році спостерігався вищий рівень верифікації гострої та хронічної мієлоїдної лейкомії (С 92) (21 із 396093 проти 8 із 371576; 4,23, $p = 0,039$), ніж в умовно чистих її регіонах. Розраховано, що ВР розвитку гострої та хронічної мієлоїдної лейкомії (С92) у 2001 році при проживанні на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області складає 1,40 (95 % ДІ = 1,12–1,17), а лімфоми Ходжкіна (С81) при проживанні в умовно чистих регіонах Черкаської області – 1,70 (95 % ДІ = 1,36–2,12).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Little J. B. Cellular, molecular, and carcinogenic effects of radiation. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1993. Vol. 7. P. 337-352.
- Rassool F. V., Gaymes T. J., Omidvar N., Brady N., Beurlet S., Pla M., Reboul M., Lea N., Chomienne C., Thomas N. S., Mufti G. J., Padua R. A. Reactive oxygen species, DNA damage, and error-prone repair: a model for genomic instability with progression in myeloid leukemia? Cancer. Res. 2007. Vol. 67, No. 18. P. 8762-8771.

CONCLUSION

- The results of this work indicate in the structure of hematological neoplasms and in the frequency of new cases during 1980–2014 on clean territories in Cherkasy region occupy by lymphoid leukemia (C91), Hodgkin's lymphoma (C81) and myeloid leukemia (C92) and on radiation-contaminated area – chronic and acute lymphoid (C91) and myeloid (C92) leukemia and diffuse large-cell lymphoma (C83).
- Analysis of the trend over the years indicates an increase in the incidence of cases of hematologic malignant neoplasms in the contaminated areas in Cherkasy region compared to the relatively clean.
- In the structure of hematological neoplasms recorded on the territories in Cherkasy region with radiation contamination, there is a smaller proportion of Hodgkin's lymphoma cases (C81) in 0.84 times (RR = 0.84; 95 % CI = 0.75–0.93) and the larger proportion of cases with other and unspecified malignant lymphoid, hematopoietic and leukemia related neoplasms in 1.15 times (RR = 1.15; 95 % CI = 1.02–1.30).
- But it was determined that in 2001 on the radiation-contaminated areas in Cherkasy region the incidence rate of acute and chronic myeloid leukemia was increased in 2.462 times ($p = 0.024$) compared to conventionally clean areas (5.30 per 100,000 95 % CI = 3.03–8.33 % against 2.15 per 100,000, 95 % CI = 0.66–3.64).
- It was confirmed that on the radiation-contaminated territories in Cherkasy region in 2001 there was a higher rate of of new acute and chronic myeloid leukemia cases (C92) (21 from 396,093 against 8 from 371,576; 4.23, $p = 0.039$) than in conventionally clean area. It was calculated that RR of acute and chronic myeloid leukemia (C92) in 2001 on radiation-contaminated areas in Cherkasy region is 1.40 (95 % CI = 1.12–1.17) and Hodgkin's lymphoma (C81) on relatively clean territories in Cherkasy region – 1.70 (95 % CI = 1.36–2.12).

REFERENCES

- Little JB. Cellular, molecular, and carcinogenic effects of radiation. Hematol Oncol Clin North Am. 1993;7:337-52.
- Rassool FV, Gaymes TJ, Omidvar N, Brady N, Beurlet S, Pla M, Reboul M, Lea N, Chomienne C, Thomas NS, Mufti GJ, Padua RA. Reactive oxygen species, DNA damage, and error-prone repair: a model for genomic instability with progression in myeloid leukemia? Cancer Res. 2007;67(18):8762-71.

3. Rothkamm K., K?hne M., Jeggo P. A., L?brich M. Radiation-induced genomic rearrangements formed by nonhomologous end-joining of DNA double-strand breaks. *Cancer. Res.* 2001. Vol. 61, No. 10. P. 3886-3893.
4. Delwail V., Jais J. P., Colonna P., Andrieu J. M. Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Br. J. Haematol.* 2002. Vol. 118. P. 189-194.
5. 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 chornobyl cleanup workers. *Hematol Oncol.* 2016 Jan 25. doi: 10.1002/hon.2278.
6. Preston D. L., Kusumi S., Tomonaga M., Izumi S., Ron E., Kuramoto A., Kamada N., Dohy H., Matsuo T., Matsui T., et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res.* 1994. Vol. 137, No. 2. P. 68-97.
7. Edwards A., Voisin P., Sorokine-Durm I., Maznik N., Vinnikov V., Mikhalevich L., Moquet J., Lloyd D., Delbos M., Durand V. Biological estimates of dose inhabitants of Belarus and Ukraine following the Chernobyl accident. *Radiat. Protect. Dosimetry.* 2004. Vol. 11, No. 2. P. 211-219.
8. Ivanov V., Gorski A., Tsyb A., Maksoutov M. A., Tumanov K. A., Vlasov O. K. Radiation risks of leukemia among russian emergency workers, 1986-1997. *Rad. Envir. Biophys.* 1997. Vol. 36. P. 9-16.
9. Romanenko A. Ye., Finch S., Hatch M., Lubin J. H., Bebeshko V. G., Bazyka D. A., Gudzenko N., Dyagil I. S., Reiss R. F., Bouville A., Chumak V. V., Trotsiuk N. K., Babkina N. G., Belyayev Y., Masnyk I., Ron E., Howe G. R., Zablotska L. B. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat. Res.* 2008. Vol. 170, No. 6. P. 711-720.
10. Gluzman D. F., Sklyarenko L. M., Zavelevich M. P., Koval S. V., Ivanivska T. S., Rodionova N. K. Overview on association of different types of leukemias with radiation exposure. *Exp. Oncol.* 2015. Vol. 37, No 2. P. 89-93.
11. 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 Chornobyl accident clean-up workers - state and perspectives of analytical study. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2013. Vol. 18. P. 169-172.
12. Орлов А. И. Прикладная статистика: учебник. М.: Экзамен, 2004. 656 с.
13. Державний комітет УРСР по статистиці. Населення Української РСР (за даними Всесоюзного перепису населення 1989 року). Київ, 1990. 287 с.
14. Про кількість та склад населення Черкаської області за підсумками Всеукраїнського перепису населення 2001 року. Київ : Державний комітет статистики України, 2003-2004. URL: <http://2001.ukrcensus.gov.ua/results/general/estimated/cherkasy/> (дата звернення 10.06.2016).
15. Державна служба статистики України. Чисельність наявного населення України на 1 січня 2015 року. Київ, 2015. 111 с.
16. Sahai H., Kurshid A. Statistics in epidemiology: methods techniques and applications. CRC Press, 1996. 352 p.
17. Smith A., Howell D., Patmore R., Jack A., Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological

3. Rothkamm K., K?hne M., Jeggo PA, L?brich M. Radiation-induced genomic rearrangements formed by nonhomologous end-joining of DNA double-strand breaks. *Cancer Res.* 2001;61(10:3886-93.
4. Delwail V, Jais JP, Colonna P, Andrieu JM. Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Br J Haematol.* 2002;118:189-94.
5. Finch SC, Dyagil I, Reiss RF, Gudzenko N, Babkina N, Lyubarets T, Bebeshko V, Romanenko A, Chumak W, Bouville A, Hatch M, Little MP, Bazyka D, Zablotska LB. Clinical characteristics of chronic lymphocytic leukemia occurring in Chornobyl cleanup workers. *Hematol Oncol.* 2016. doi: 10.1002/hon.2278.
6. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* 1994;137(2):68-97.
7. Edwards A, Voisin P, Sorokine-Durm I, Maznik N, Vinnikov V, Mikhalevich L, Moquet J, Lloyd D, Delbos M, Durand V. Biological estimates of dose inhabitants of Belarus and Ukraine following the Chernobyl accident. *Radiat Protect Dosimetry.* 2004;11(2):211-9.
8. Ivanov V, Gorski A, Tsyb A, Maksoutov MA, Tumanov KA, Vlasov OK. Radiation risks of leukemia among russian emergency workers, 1986-1997. *Radiat Envir Biophys.* 1997;36:9-16.
9. Romanenko AYe, Finch S, Hatch M, Lubin JH, Bebeshko VG, Bazyka DA, Gudzenko N, Dyagil IS, Reiss RF, Bouville A, Chumak W, Trotsiuk NK, Babkina NG, Belyayev Y, Masnyk I, Ron E, Howe GR, Zablotska LB. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat Res.* 2008;170(6:711-20.
10. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Zavelevich MP, Koval SV, Ivanivska TS, Rodionova NK. Overview on association of different types of leukemias with radiation exposure. *Exp Oncol.* 2015;37(2):89-93.
11. Bazyka DA, Gudzenko NA, Dyagil IS, Babkina NG, Chumak W, Bakhanova EV, Paramonov VV, Romanenko AYe. Multiple myeloma among Chornobyl accident clean-up workers - state and perspectives of analytical study. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2013;18:169-72.
12. Orlov AI. Applied statistics: text-book. Moscow: Examination; 2004. 656 p.
13. State Committee USSR on Statistics. Population of Ukrainian USSR (based on All-Soviet Union population census 1989 year). Kyiv; 1990. 287 p.
14. State Statistics Service of Ukraine. Number and structure of population of Cherkasy region based on results of All Ukrainian population census 2001 year [Internet]. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine, 2003-2004. Available from: <http://2001.ukrcensus.gov.ua/results/general/estimated/cherkasy/> / (cited 10.06.2016).

Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 105. P. 1684-1692.

18. Sant M., Allemani C., Tereanu C., De Angelis R., Capocaccia R., Visser O., Marcos-Gragera R., Maynadi? M., Simonetti A., Lutz J. M., Berrino F. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010. Vol. 116, No. 19. P. 3724-3734.

19. Descatha A., Jenabian A., Conso F., Ameille J. Occupational exposures and haematological malignancies: overview on human recent data. *Cancer Causes Control.* 2005. Vol. 16. P. 939-953.

20. Sill H., Olipitz W., Zebisch A., Schulz E., W?lfler A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 162. P. 792-805.

15. State Statistics Service of Ukraine. Population of Ukraine for January 1, 2015. Kyiv; 2015. 111 p.

16. Sahai H, Kurshid A. Statistics in epidemiology: methods techniques and applications. CRC Press; 1996. 352 p.

17. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011;105:1684 - 1692.

18. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):3724-34.

19. Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. Occupational exposures and haematological malignancies: overview on human recent data. *Cancer Causes Control.* 2005;16:939-53.

20. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, Schulz E, W?lfler A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol.* 2011;162:792-805.

Стаття надійшла до редакції 1.11.2016

Received: 1.11.2016

УДК: 618.19-006:616-001. 28:575 (083.13)

С. І. Поліник¹✉, Л. А. Рибченко¹, Б. Т. Клімук²¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м.Київ, 04050, Україна²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», пр-т Перемоги, 37, м. Київ, 03056. Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *TOX3/LOC643714* ТА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Мета. Метою роботи було: визначити та порівняти особливості поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у хворих на рак молочної залози (РМЗ), які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та у хворих без впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) в анамнезі.

Матеріали і методи. Визначення поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 83 хворих на РМЗ: 42 осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, 41 особи без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі та 17 осіб контрольної групи жителів України без онкопатології. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного і радіаційно-асоційованого РМЗ та розрахунку відмінностей частот алелів і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації, Швеції, Великої Британії.

Результати. При порівнянні з даними літератури та групою осіб, які зазнали впливу ІВ, у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ: OR = 2,89, p = 0,02 (CI 95 % 1,17–7,16). У осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ також асоціюється з ризиком виникнення РМЗ: OR = 3,83, p = 0,0002 (CI 95 % 0,82–14,14). У гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714*, які зазнали впливу ІВ, не виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ (OR = 0,65, p = 0,46, CI 95 % 0,21–2,04) порівняно з контрольною групою української популяції.

Висновки. Носійство гомозиготних мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* не є фактором ризику розвитку РЩЗ за умов впливу іонізуючого випромінювання в дослідженій групі української популяції.

Ключові слова: рак молочної залози; генетичний поліморфізм; *TOX3/LOC643714*, аварія на Чорнобильській АЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 450–462.

✉ Поліник Світлана Іванівна, e-mail: svitlanapolinyk@gmail.com

S. I. Polinyk¹✉, L. A. Rybchenko¹, B. T. Klimyk²¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine²National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kiev Polytechnic Institute», Peremogy Avenue, 37, Kyiv, 03056. Ukraine

Reserch of the gene polymorphism *TOX3 / LOC643714* and the risk of breast cancer development in persons exposed to ionizing radiation after Chornobyl disaster

Objective. The objective of this work was to identify and compare the polymorphism of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene in breast cancer patients who have undergone ionizing radiation due to the Chornobyl accident and in patients without ionizing radiation (IR) in the history.

Materials and methods. The determination of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene was performed by polymerase chain reaction (PCR) in 83 patients with breast cancer: 42 subjects who were exposed to ionizing radiation due to the Chornobyl accident, 41 people without ionizing radiation in history and 17 controls in Ukraine without cancer pathology. In order to compare the obtained data on spontaneous and radiation-associated breast cancer and to calculate the differences in the frequencies of alleles and the risk of oncopathology, data from literature on control groups of the populations of the Russian Federation, Sweden, and the United Kingdom were used.

Results. Comparing with the literature data and the group of exposed subjects, the homozygous carriers of the minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene revealed an increased risk of developing breast cancer: OR = 2.89, p = 0.02 (CI 95% 1.17-7.16). In subjects without the influence of IR in history, the carrier of homozygous minor axis of the gene *TOX3/LOC643714* TT is also associated with the risk of breast cancer: OR = 3.83, p = 0.0002 (CI 95% 0.82–14.14). In the homozygous carriers of the minor alleles of the *TOX3 / LOC643714* gene exposed to IR, there was no increase in the risk of developing breast cancer (OR = 0.65, p = 0.46, CI 95% 0.21–2.04) compared with the control group of Ukrainian population.

Conclusions. The carrier of homozygous minor alleles of the *TOX3/LOC643714* gene is not a risk factor for the development of breast cancer under conditions of exposure to ionizing radiation in the study group of the Ukrainian population.

Key words: breast cancer; genetic polymorphism; *TOX3/LOC643714*, accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:450–462.

ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) — це мультифакторне захворювання, виникнення якого розглядають як результат взаємодії низки генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, включаючи географічні, соціальні, виробничі та ін. [1]. Основою пухлинного процесу, незалежно від локалізації пухлини, є злаякісна трансформація клітини в результаті порушення регуляції клітинного циклу та пригнічення апоптозу [2]. Молекулярний патогенез онкологічних захворювань включає велику кількість генетичних і епігенетичних подій, які призводять до активації онкогенів та інактивації генів пухлинної супресії [3, 4].

Реакція організму людини на радіаційний вплив визначається багатьма факторами, в т.ч. індивідуальною радіочутливістю, одним із критеріїв якої є ризик

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is a multifactorial disease, the emergence of which is considered as the result of the interaction of a number of genetic factors and environmental factors, including geographical, social, industrial, etc. [1]. The basis of the tumor process, regardless of the localization of the tumor, is the malignant transformation of the cell as a result of a violation of the regulation of the cell cycle and inhibition of apoptosis [2]. Molecular pathogenesis of oncological diseases includes a large number of genetic and epigenetic events, which result in the activation of oncogenes and inactivation of genes of tumor suppression [3, 4].

The response of the human body to radiation is determined by many factors, including individual radiosensitivity, one of the criteria of which is the

розвитку злоякісних новоутворень, пов'язаний з дією іонізуючого випромінювання (ІВ). Вважають, що індивідуальна радіочутливість має мультифакторіальну природу і значною мірою визначається генетичними особливостями, серед яких важливу роль відіграють поліморфні варіанти генів-модифікаторів, ефект яких модулюється факторами довкілля [5, 6]. Більшість з цих генів мають низьку пенетрантність по відношенню до злоякісних новоутворень, але частота поширеності їх поліморфних варіантів у популяції може досягати високих значень. За останні роки ідентифіковано десятки поліморфних генів-кандидатів, які можуть брати участь у формуванні онкологічного ризику.

Особливе місце серед генів-модифікаторів мають гени репарації ДНК, продукти яких обумовлюють відновлення пошкоджень ДНК, що виникають в результаті зовнішніх впливів (ІВ, канцерогени, ксенобіотики та ін.) і внутрішніх подій (помилки реплікації), та видалення шляхом апоптозу клітин, генетичний апарат яких не може бути відновлений [7].

Даними епідеміологічних досліджень підтверджено існування причинного зв'язку між розвитком РМЗ та впливом іонізуючого випромінювання. Окрім того, обговорюється ймовірність підвищення ризику розвитку радіаційного раку за наявності генетично зумовленої схильності до його виникнення. Розвиткові радіаційного раку можуть сприяти низькопенетрантні гени, поліморфізм яких поширений у загальній популяції [8]. Висловлено припущення, що у розвитку РМЗ може брати участь велика кількість генних локусів, кожен з яких має слабкий ефект, а поєднання декількох із них призводить до виникнення спадкової схильності до захворювання [9].

Для перевірки гіпотези заплановано та проведено кілька масштабних досліджень за участю багатьох колективів науковців з країн Західної, Східної Європи, США та Азії, в яких вивчали асоціації РМЗ з різними геномними варіаціями (Genome-Wide Association Studies – GWAS). У цих роботах досліджено сотні тисяч ГП (однонуклеотидних замін) та встановлено їх асоціації з РМЗ у декількох тисяч хворих [10]. Виявлено, що поліморфізми rs2981582, rs1219648, rs1078806 гена *FGFR2*; rs3803662, rs12443621 гена *TNRC9/TOX3*, 16q12.1; rs889312 гена *MAP3K1*, 5q11.2; rs3817198 гена *LSP1* пов'язані з ризиком розвитку РМЗ.

Ген *TOX3/LOC643714*, раніше відомий як тринуклеотидний повтор 9 (TNRC9), знаходиться в хромосомі

risk of developing malignant neoplasms associated with the action of ionizing radiation (IR). It is believed that individual radiosensitivity has a multifactorial nature and is largely determined by genetic features, among which the polymorphic variants of modifying genes play an important role, the effect of which is modulated by environmental factors [5, 6]. Most of these genes have low penetrance in relation to malignant neoplasms, but the prevalence of their polymorphous variants in the population can reach high values. In recent years, dozens of polymorphic candidate genes have been identified that can participate in the oncological risk formation.

A special place among gene modifiers is the DNA repair genes whose products cause the repair of DNA damage caused by external influences (IR, carcinogens, xenobiotics, etc.) and internal events (replication errors), and the removal by cell apoptosis, the genetic apparatus which cannot be restored [7].

Data from epidemiological studies confirmed the existence of a causal relationship between the development of breast cancer and the influence of ionizing radiation. In addition, the probability of increasing the risk of developing radiation cancer in the presence of a genetically predisposed predisposition to its occurrence is discussed. Developmental radiation can be promoted by low-penetrant genes, the polymorphism of which is common in the general population [8]. It is suggested that a large number of gene loci may be involved in the development of breast cancer, each of which has a weak effect, and the combination of several of them leads to the emergence of hereditary predisposition to the disease [9].

To test the hypothesis, several large-scale studies have been planned and conducted by many teams worldwide to explore associations of breast cancer with different genomic variations (Genome-Wide Association Studies – GWAS). In these works, hundreds of thousands of SNPs (single-nucleotide polymorphisms) have been investigated and their association with breast cancer has been established in several thousands of patients [10]. The polymorphisms rs2981582, rs1219648, rs1078806 of the *FGFR2* gene; rs3803662, rs12443621 of the *TNRC9/TOX3* gene, 16q12.1; rs889312 of *MAP3K1* gene, 5q11.2; rs3817198 of the *LSP1* gene is associated with the risk of developing breast cancer.

The *TOX3/LOC643714* gene, formerly known as the tri-nucleotide repeat 9 (TNRC9), is located in a

16q 12 і має тринуклеотидний повторний мотив. Ген відповідав за протеїн, що містить бокс групи білків з високою рухливістю (HMG) [11], що вказує на те, що він потенційно може відігравати роль у кальцій-залежній транскрипції як фактор транскрипції [12]. В останні роки асоціації між генетичними варіантами в області *TOX3* та сприйнятливості раку молочної залози були підтверджені загальногеномним та епідеміологічними дослідженнями у популяціях Європи, Азії та Африки [13, 14]. SNPrs3803662 знаходиться на відстані 8 т. п. н. у зворотному напрямку до *TOX3*. *TOX3* rs3803662 був ідентифікований як той, що пов'язаний з раком молочної залози за допомогою загальногеномних досліджень асоціацій [13–15] з підтвердженням асоціацій у білих жінок іспанського та неіспанського походження, проведених Slaterry і співавторами [11]. Однак не було виявлено жодної значної асоціації між rs3803662 і ризиком захворювання на рак молочної залози у жінок азійського та африканського походження [16, 17]. А.І. Батенева та співавтори показали асоціацію поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у РМЗ (OR=1,30; 95%CI 1,14-1,45; p=0,002) [18].

МЕТА

Метою роботи було визначити та порівняти особливості поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у хворих на рак молочної залози (РМЗ), які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та у хворих на РМЗ без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Поліморфізм rs3803662 гена *LOC643714* дослідили у 83 хворих на РМЗ. Вплив ІВ в анамнезі був наявний у 42 хворих, які склали І групу. До ІІ групи входили хворі на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі – 41 особа. Контрольна група була відібрана в українській популяції та становила 34 особи без онкопатології. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РМЗ і розрахунків відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації, Швеції та Англії [19–21].

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували зразки периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали за стандартним методом з використанням набору NeoPrep100 DNA Magnet (NeoGene, Україна). Також геному ДНК екстрагува-

chromosome 16q 12 and has a tri-nucleotide motive. The gene was responsible for the protein containing the boxing group of high-mobility group (HMG) [11], indicating that it could potentially play a role in calcium-dependent transcription as a transcription factor [12]. In recent years, associations between the genetic variants in *TOX3* and the susceptibility of breast cancer have been confirmed by genetic and epidemiological studies in populations of Europe, Asia and Africa [13, 14]. SNP rs3803662 is at a distance of 8 t.p.n. in the opposite direction to *TOX3*. *TOX3* rs3803662 has been identified as related to breast cancer with the help of generic association research [13, 14, 16], with the confirmation of the associations of white women of Spanish and non-Hispanic origin conducted by Slaterry and co-authors [11]. However, no significant association was found between rs3803662 and the risk of breast cancer in women of Asian and African descent [15, 17]. AI Batenev and co-authors showed associations of polymorphism rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene in women with breast cancer (OR = 1.30; 95% CI 1.14-1.45; p = 0.002) [18].

OBJECTIVE

The objective of the work was to determine and compare the features of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene in breast cancer patients exposed to ionizing radiation due to the Chornobyl NPP accident and in breast cancer patients without ionizing radiation exposure in a history.

MATERIALS AND METHODS

The polymorphism rs3803662 of the gene *LOC643714* was tested in 83 patients with breast cancer. Influence of IR in history was available in 42 patients who made up the I group. The second group consisted of patients with breast cancer without an IR effect in history – 41 persons. The control group was selected in the Ukrainian population and constituted 34 without cancer. For comparison of the obtained data on spontaneous and radiation-related BMD and calculations of differences in allele frequencies and the risk of oncopatology, data from literature on control groups of the populations of the Russian Federation, Sweden and England [19–21] were used.

For molecular genetic studies, samples of peripheral blood were used. DNA isolation was carried out using the standard method using the NeoPrep100 DNA Magnet kit (NeoGene, Ukraine). Also, the genomic DNA was extracted

ли з фіксованих формаліном і залитих парафіном тканин з використанням набору для виділення ДНК Quiamp DNA Mini Kit (Quiagen, Hilden, Німеччина). Генотипування поліморфних маркерів rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* проводили методом алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу на ампліфікаторі LightCycler II (Roche, Швейцарія) з використанням специфічних праймерів і зондів. Зонди мають флуоресцентну модифікацію та барвник-гасник (квенчер), який пригнічує флуоресценцію до тих пір, поки ДНК-полімераза завдяки своїй екзонуклеазній активності не вивільнить флуорохром в процесі елонгації продукту ПЛР. Кожен крок супроводжувався реєстрацією флуоресцентного сигналу в діапазонах, відповідних інтервалам флуоресценції флуорофорів. Праймери для полімеразної ланцюгової реакції для визначення поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, синтезовані фірмою «TIB-MOLBIOL» (Німеччина), представлені в таблиці 1.

Таблиця 1
Праймери для визначення поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*.

Table 1
Primers for determining the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene primer Sequence (5'→3').

Праймер / primers	Послідовність / sequence (5' → 3')
Прямий / direct	CTCTCCTTAATGCCTCTATAGCTGTC
Зворотний / reverse	CTTAGCGAAGAATAAACTGTGGAC

Реакційна суміш складалася із зондів, виготовлених фірмою Roche Diagnostics (Німеччина). Ампліфікацію проводили в наступних умовах: початкова денатурація 10 хв при 95 °C; 45 циклів ампліфікації, які експоненціально збільшують кількість ампліконів для молекулярного аналізу і включають денатурацію при 95 °C – 10 с, реасоціацію при 60 °C – 10 с, синтез при 72 °C – 15 с; плавлення за температури 95 °C – 20 с, 40 °C – 40 с та охолодження при 40 °C – 30 с.

Після закінчення реакції ампліфікації проводили облік і аналізодержаних результатів згідно з рекомендаціями фірми-виробника.

Геномна послідовність нуклеотидів ДНК гібридується з комплементарною їй штучно синтезованою послідовністю, міченою флуорофором (зондом) і у випадку, якщо гібридизація відбулася, детектується сигнал флуоресценції. Реакції фіксуються сенсорами, які передають сигнал до комп'ютера, програмне забезпечення якого конвертує сигнали і виводить дані у вигляді піків, з яких формується пірограма.

from fixed formalin and tissue-wrapped paraffin using a kit for DNA extraction Quiamp DNA Mini Kit (Quiagen, Hilden, Germany). The genotyping of the rs3803662 polymorphic markers of the *TOX3/LOC643714* gene was performed by allelic-specific polymerase chain reaction (PCR) with real-time results detection on the LightCycler II amplifier (Roche, Switzerland) using specific primers and probes. The probe has a fluorescent modification and a gummy dye (quencher) which suppresses fluorescence until the DNA polymerase, due to its exonuclear activity, does not release fluorochrome during the process of elongation of the PCR product. Each step was accompanied by the registration of the fluorescence signal in the ranges corresponding to fluorescence intervals. Primers for the polymerase chain reaction to determine the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene synthesized by TIB MOLBIOL (Germany) are presented in Table 1.

The reaction mixture consisted of probes manufactured by Roche Diagnostics (Germany). Amplification was performed under the following conditions: initial denaturation of 10 min at 95 °C; 45 amplification cycles that exponentially increase the number of amplicons for molecular analysis and include denaturation at 95 °C – 10 s, reoccurring at 60 °C – 10 s, synthesis at 72 °C – 15 s; melting at a temperature of 95 °C – 20 seconds, 40 °C – 40 seconds and cooling at 40 °C – 30 seconds.

At the end of amplification reaction, the accounting and analysis of the results were made in accordance with the recommendations of the manufacturer.

The genomic sequence of DNA nucleotides is hybridized with an artificially synthesized sequence labeled with a fluorophor (probe) and, if hybridization occurs, the fluorescence signal is detected. Reactions are fixed by sensors that transmit a signal to a computer whose software converts signals and outputs data in the form of peaks, from which a pyrogram is formed. The height of each

Висота кожного піка пропорційна кількості інкорпорованих нуклеотидів. Коли процес продовжується, комплементарний ланцюг ДНК елонгується, формує послідовність нуклеотидів та у вигляді сигналів (піків) відображається як пірограма (рис. 1).

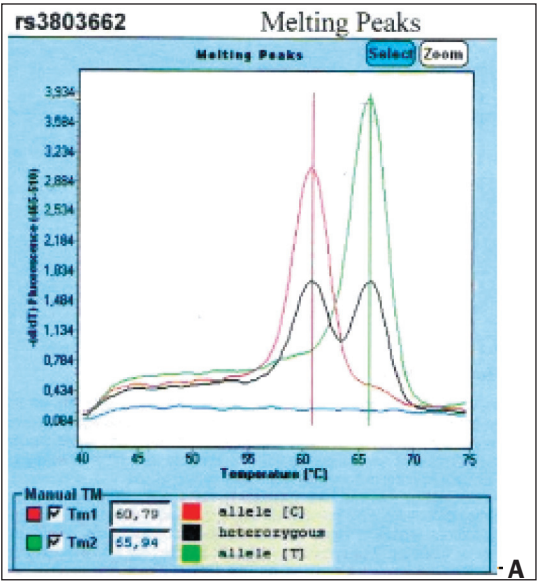


Рисунок 1. Інтерпретація результатів ПЛР для визначення генотипів: А – поліморфізм rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*.
Figure 1. Interpretation of PCR results for genotype determination: A is polymorphism rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene.

Відмінності між частотами алелів у різних групах і в розподілі частот генотипів розраховували з використанням критерію χ^2 з поправкою Йетса на безперервність варіації. Відповідність розподілу частоти генотипів рівновазі Харді-Вайнберга оцінювали за допомогою порівняння очікуваної та емпіричної частоти генотипів. Аналіз проводили, базуючись на розрахунках теоретично очікуваного розподілу кожного з трьох генотипів, виходячи з припущення, що дані інших двох є точними.

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, прийнятих для біологічних досліджень [22] і рекомендованих для обробки результатів молекулярно-генетичних досліджень [23]. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакету програми StatPlus Pro.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу розподілу генотипів за поліморфізмом rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у осіб досліджених груп представлено в таблицях 2–4. В загальній групі всіх обстежених, хворих на РМЗ, незалежно від радіаційного анамнезу розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді–Вайнберга.

Аналогічним чином проводили аналіз для I та II груп хворих. Узагальнені дані аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом rs3803662

peak is proportional to the number of incorporated nucleotides. When the process continues, the complementary DNA strand is elongate, forms a sequence of nucleotides, and in the form of signals (peaks) is displayed as a pyrogram (Fig. 1).

The differences between the frequencies of alleles in different groups and in the distribution of genotype frequencies were calculated using the Yetts correction χ^2 criterion for the continuity of the variation. The correspondence of the frequency division of the Hardy-Weinberg equilibrium genotypes was estimated by comparing the expected and empirical frequency of genotypes. The analysis was conducted based on calculations of the theoretically expected distribution of each of the three genotypes, based on the assumption that the data of the other two are accurate.

The obtained results were processed using the methods of variational statistics adopted for biological research [22] and recommended for processing the results of molecular genetic studies [23]. The statistical processing of the data was carried out using the StatPlus Pro program package.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the analysis of genotype distribution for rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene in the subjects of the study groups are presented in tables 2–4. In the general group of all examined, patients with breast cancer, regardless of radiation anamnesis, the distribution of genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg equation.

Similarly, an analysis was performed for the 1st and 2nd groups of patients. Summarized analysis of distribution of individual genotypes according to the poly-

Таблиця 2

Розподіл поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, аналіз відповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга і визначення частоти варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* серед всіх обстежених осіб, хворих на РМЗ (n = 83).

Table 2

The distribution of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene, the analysis of the distribution of genotypes for the Hardy-Weinberg equation and the determination of the frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene among all examined patients with breast cancer (n = 83).

Генотип Genotype	Експериментальні Experimental	Очікувані Expected	χ^2 , p	Частота алеля p Frequency of allele p	Частота алеля q (V**) Frequency of allele q (V**)
Гомозиготи СС	47	37,78	21,25	0,67	0,33
Гетерозиготи СТ	18	36,43	p<0,05		
Гомозиготи ТТ	18	8,78			
Аналізовані групи Analyzed groups	СС	СТ	ТТ	Варіанти частоти алеля p Frequency options of allele p	Варіанти частоти алеля q (V**) Frequency options of allele q (V**)
СС	4,5*	18	18	0,33	0,67
СТ	47	58,17*	18	0,62	0,38
ТТ	47	18	1,72*	0,84	0,16

Примітки, * – теоретично очікуваний розподіл генотипу, за умови, що дані інших двох є точними (обраховано для кожного варіанту); ** – частота варіантного алеля.
Notes, * – the theoretical expected division of the genotype, provided that data of the other two are accurate (calculated for each option); ** – the frequency of the variant allele.

Таблиця 3

Розподіл поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, частота варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* і відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга серед обстежених осіб (кількість хворих (%)).

Table 3

Distribution of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene, the frequency of the variant allele of the gene *TOX3/LOC643714* and the distribution of the genotypes of the Hardy-Weinberg equation among the subjects (number of patients (%)).

Група / group	<i>TOX3/LOC643714</i> генотип / genotype				χ^2 , p
	СС	СТ	ТТ	V алель / V allele	
Всі хворі на РМЗ, n=83 All patient with BC, n=83	47 (56,62)	18 (21,68)	18 (21,68)	0,33	21,25; p<0,05
Хворі на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC, who were exposed to the IR, n=42	21 (50,0)	12 (28,6)	9 (21,4)	0,36	5,99; p<0,05
Хворі на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC without impact of IR in history, n=42	26 (63,4)	6 (14,6)	9 (22,0)	0,29	17,14; p<0,05
Контрольна група, Україна, n=42 The control group, Ukraine, n=42	18 (53,0)	8 (23,5)	8 (23,5)	0,35	7,99; p<0,05

Таблиця 4

Емпіричний та очікуваний розподіл генотипів поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі.

Table 4

Empirical and expected distribution of genotypes of polymorphism rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene in patients without breast implantation.

Генотип / genotype	Емпіричні / experimental	Очікувані / expected
Гомозиготи / homozygotes СС	26	20,51
Гетерозиготи / heterozygotes СТ	6	16,98
Гомозиготи / homozygotes ТТ	9	3,51

гена *TOX3/LOC643714* та його відповідності рівнянню Харді–Вайнберга представлено в таблиці 3. В групі обстежених, хворих на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді–Вайнберга. В групі хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі, яка за чисельністю складала 49,39 % обстежених, розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді–Вайнберга.

Отримані дані, які порівнювали з даними літератури щодо розподілу варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* у досліджених групах, представлені в таблиці 5. Результати аналізу порівняння частот варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* між дослідженими групами та даними літератури [19–21] представлені в таблицях 6–8. Частота гомозиготних носіїв алеля ТТ у хворих на РМЗ, які зазнали дії ІВ, не відрізнялась від такої у хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі (21,4 % та 22,0 %, відповідно, $\chi^2 = 0,79$). Частота варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* у хворих на РМЗ, які зазнали дії ІВ, вірогідно відрізнялась від показників контрольної групи без онкопатології з Швеції (p = 0,03). Результати представлені в таблиці 7.

Частота гомозиготних носіїв алеля СС і гетерозигот СТ в усіх досліджених групах між собою вірогідно не відрізнялась.

Порівняння контрольної групи з України та контрольних груп за даними літератури виявило недостовірну різницю:

- між групою здорових осіб Російської Федерації та контрольною групою з України ($\chi^2 = 0,47$, p = 0,49);
- між групою осіб без онкопатології (Швеція) та контрольною групою з України ($\chi^2 = 0,07$, p = 0,79);
- між групою осіб без онкопатології (Велика Британія) та контрольною групою з України ($\chi^2 = 0,18$, p = 0,67).

При порівнянні з даними літератури, у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ та групою, які зазнали впливу ІВ, виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ: OR = 2,89, p = 0,02 (CI 95 % 1,17–7,16) (для порівняння використані дані роботи [19]). У осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелей гена *TOX3/LOC643714* ТТ також асоціюється з ризиком виникнення РМЗ: OR = 3,83, p = 0,0002 (CI 95 % 0,82–14,14). (для порівняння використані дані роботи [20]).

morphism rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene and its correspondence to the Hardy–Weinberg equation is presented in Table 3. In the group of breast cancer patients IR exposure in a history the distribution of genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg equation. In the group of breast cancer patients without IR impact in history (49.39% of the surveyed), the distribution of genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg equation.

The data obtained comparing with the literature data regarding the distribution of a variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene in the study groups are presented in Table 5. Frequency comparison of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene between the study groups and the literature [19–21] are presented in Tables 6–8. Frequency of homozygous cartilage carriers in the TT allele in immunocompromised breast cancer patients did not differ from that in patients without an IR effect in anamnesis (21.4% and 22.0%, respectively, $\chi^2 = 0.79$). Frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene in immunocompromised patients was significantly different vs. control group without oncopathology from Sweden (p = 0.03). Results are presented in Table 7.

The frequency of homozygous carriers of the allele CC and the CT heterozygote in each of the groups studied was not significantly different.

Comparison of the control group from Ukraine and the control groups according to the literature revealed an incorrect difference:

- between a group of healthy persons of the Russian Federation and a control group from Ukraine ($\chi^2 = 0.47$, p = 0.49);
- between a group of people without cancer (Sweden) and a control group from Ukraine ($\chi^2 = 0.07$, p = 0.79);
- between a group of people without cancer (Great Britain) and a control group from Ukraine ($\chi^2 = 0.18$, p = 0.67).

When compared with the literature data, homozygous carriers of the minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene and the group exposed to IV showed an increased risk of developing breast cancer: OR = 2.89, p = 0.02 (CI 95% 1.17–7.16) (for comparison the data of the work [19]). In subjects without the influence of IR in history, the carrier of homozygous minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene is also associated with the risk of breast cancer: OR = 3.83, p = 0.0002 (CI 95% 0.82–14.14), (for comparison work data [20] is used).

Таблиця 5

Розподіл поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, частота варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга за даними літератури [19–21] (кількість хворих (%))

Table 5
Distribution of rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene polymorphism, frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene and the distribution of genotypes of the Hardy-Weinberg equation according to literature [19–21] (number of patients (%)).

Група / group	<i>TOX3/LOC643714</i> генотип / genotype				p
	СС	СТ	ТТ	V алель / V allele	
Група осіб без онкопатології, Велика Британія, n=373 [21] Group of persons without cancer, United Kingdom, n=373 [21]	217 (58,17)	137 (36,72)	19 (5,09)	0,23	p > 0,05
Група здорових осіб, Швеція, n=1387 [20] Group of persons without cancer, Sweden, n=1387 [20]	780 (56,23)	512 (36,91)	95 (6,84)	0,25	p > 0,05
Група здорових осіб, Російська Федерація, n=174[19] Group of persons without cancer, Russia, n=174 [19]	77 (44,25)	82 (47,12)	15 (8,62)	0,29	p > 0,05
Контрольна група,Україна, n=34 Control group, Ukraine, n=34	18 (53,0)	8 (23,5)	8 (23,5)	0,35	p <0,05

Таблиця 6

Вірогідність відмінностей у частоті варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* ТТ між групами обстежених осіб.

Table 6
Probability of differences in the frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* TT gene between the groups of the examined individuals.

Група / group	Частота варіантного алеля гена <i>TOX3/LOC643714</i> Frequency of variant gene allele <i>TOX3/LOC643714</i>	χ^2 , p
Хворі на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC, who were exposed to the IR, n=42	0,36	$\chi^2 = 0,79$; p = 0,38
Хворі на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі, n=41 Patient with BC without impact of IR in history, n=41	0,29*	–
Контрольна група,Україна,n=34 Control group, Ukraine, n=34	0,35	$\chi^2 = 0,62$; p = 0,43

Примітка, * – вірогідність відмінностей між показниками порівняно з групою хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі.
Notes, * – the probability of differences between the indicators in comparison with the group of patients with breast cancer without the influence of IV in the history.

При порівнянні з контрольною групою української популяції у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ, які зазнали впливу ІВ, не виявлено підвищення ризику розвитку РМЗ: OR = 0,89, p = 0,83 (СІ 95 % 0,30–2,62).

При порівнянні з контрольною групою української популяції у осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ не асоціюється з ризиком виникнення РМЗ: OR = 0,65, p = 0,36 (СІ 95 % 0,26–1,64).

Таким чином, ми знайшли, що частота мінорного алеля гена *TOX3/LOC643714* у осіб хворих на РМЗ, які зазнали впливу ІВ в анамнезі, більша, ніж в групі хворих на РМЗ без ІВ в анамнезі ($\chi^2=5,99$, p = 0,01). Не знайдено підвищеного ризику розвитку РМЗ у

Comparing with the control group of the Ukrainian population in the exposed to the IR homozygous carriers of minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene no increased risk of breast cancer was found: OR = 0.89, p = 0.83 (CI 95% 0.30–2.62).

Comparing with the control group of the Ukrainian population with no IR exposure, the carrier of homozygous minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene is not associated with the risk of breast cancer: OR = 0.65, p = 0.36 (CI 95% 0.26–1.64).

Thus, we higher frequency of the minor allele of the *TOX3/LOC643714* gene in patients with breast cancer who had a history of IR infection than in the group of patients without breast cancer ($\chi^2 = 5.99$, p = 0.01). There was no increased risk of the devel-

Таблиця 7

Вірогідність відмінностей в частоті варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* ТТ між групами обстежених осіб та даними літератури.

Table 7
The probability of differences in the frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* TT gene between the examined individuals and literature data.

Групи обстежених / group	Частота варіантного алеля гена <i>TOX3/LOC643714</i> Frequency of variant gene allele <i>TOX3/LOC643714</i>	p
Хворі на РМЗ,які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC, who were exposed to the IR, n=42	0,36	p ₁ = 0,54; p ₂ = 0,03
Хворі на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n=41 Patient with BC without impact of IR in history, n=41	0,29	p ₁ = 0,61; p ₂ = 0,42
Група здорових осіб, Російська Федерація, n=174[8] Group of persons without cancer, Russia, n=174 [8]	0,29	–
Група здорових осіб, Швеція, n=1387[9] Group of persons without cancer, Sweden, n=1387 [9]	0,25	–

Примітки: p₁ – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових,Російська Федерація [19]; p₂ – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою осіб без онкопатології, Швеція [20].
Notes: p₁ – the probability of differences between the indicators of the groups of surveyed persons compared with the healthy group, the Russian Federation [19]; p₂ is the probability of differences between the indicators of the groups of surveyed persons compared with the group of persons without cancer pathology, Sweden [20].

Таблиця 8

Вірогідність відмінностей у частоті варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* ТТ між групами обстежених осіб та даними літератури [24, 25] щодо здорових осіб Німеччини та США.

Table 8
The probability of differences in the frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* TT gene between the groups of subjects and the literature [24, 25] for healthy persons in Germany and the USA.

Групи / group	Частота варіантного алеля гена <i>TOX3/LOC643714</i> Frequency of variant gene allele <i>TOX3/LOC643714</i>	p
Хворі на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC, who were exposed to the IR, n=42	0,36	p ₁ = 0,05; p ₂ = 0,03
Хворі на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n=41 Patient with BC without impact of IR in history, n=41	0,29	p ₁ = 0,0001; p ₂ = 0,42
Група здорових осіб, Німеччина, n=960 [24] Group of persons without cancer, Germany, n=960 [24]	0,26	–
Група здорових осіб, США, n=738 [25] Group of persons without cancer, USA, n=738 [25]	0,25	–

Примітки: p₁ – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, Німеччина [24]; p₂ – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, США [25].
Notes: p₁ – the probability of differences between the indicators of the groups of surveyed persons compared with the group of healthy persons, Germany [24]; p₂ is the probability of differences between the indices of the groups of surveyed persons compared with the group of healthy persons, the USA [25].

гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ, які зазнали впливу ІВ (OR = 0,65, p = 0,36).

Підтверджено внесок генетичного поліморфізму rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* (ідентифікованих дослідженням GWAS [13, 26]), до спадкової схильності РМЗ в українській популяції. Генетичний поліморфізм rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* асоціював з РМЗ популяції європейського і азіатського походження, але не асоціював з ризиком РМЗ у афро-американській популяції (Black Women’s

opment of breast cancer in homozygous carriers of the minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene that were exposed to IR (OR = 0.65, p = 0.36).

Contribution of the genetic polymorphism rs3803662 at the locus *TOX3/LOC643714* (identified by the GWAS [13, 26] study), to hereditary predisposition of breast cancer in the Ukrainian population was confirmed. The genetic polymorphism rs3803662 in the locus *TOX3/LOC643714* associated with the breast cancer population of European and Asian origin, but was not associated with the risk of breast cancer in the

Health Study). У афро-американських жінок з Multiethnic Cohort Study, T алель асоціював з меншим ризиком РМЗ порівняно з іншими етнічними групами [27].

У дослідженні Zhengта співавторів [28] в афро-американських жінок не виявлено асоціації між генетичним поліморфізмом rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* і ризиком розвитку РМЗ.

Siew-Kee Lowта співавтори показали асоціацію генетичного поліморфізму rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* з розвитком РМЗ в японській популяції [29].

ВИСНОВКИ

1. Вперше в Україні визначені частоти поліморфного алеля гена *TOX3/LOC643714* у хворих на РМЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (0,36), та у хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,29). Частота мінорного алеля гена *TOX3/LOC643714* у осіб, які зазнали впливу ІВ в анамнезі, достовірно більша, ніж в групі порівняння ($p = 0,01$).

2. У гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ, які зазнали впливу ІВ, виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ: OR = 2,89, $p = 0,02$ (CI 95 % 1,17–7,16) (для порівняння використані дані роботи T. V. Gorodnova).

3. Угомозиготних носіїв мінорних алелів без впливу ІВ в анамнезі гена *TOX3/LOC643714* ТТ також асоціюється з ризиком виникнення РМЗ: OR = 3,83, $p = 0,0002$ (CI 95 % 0,82–14,14); (для порівняння використані дані роботи S. Butt).

4. При порівнянні з контрольною групою української популяції у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ, які зазнали впливу ІВ, не виявлено підвищення ризику розвитку РМЗ: OR = 0,65, $p = 0,36$ (CI 95 % 0,26–1,64).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Martin A.-M., Weber B. L. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2000. Vol. 92, no. 14. P. 1126-1135.
- Татосьян А. Г. Онкогены. Канцерогенез: сборник обзорных статей. Москва: Научн. Мир, 2000. С. 57-74.
- Ляхович В. В., Коваленко С. П. Молекулярно-генетические подходы в современной онкологии - реальности и перспективы. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. 2007. № 11. С. 3-7.
- Croce C. M. Molecular origins of cancer. Oncogenes and cancer. N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, no. 5. P. 502-511.
- Введение в радиационную тироидологию / под ред. А. Н. Коваленко, В. Е. Афанасьева, А. Н. Самойлова. Киев : Томирис-Н, 2006. 616 с.

black American women (Black Women's Health Study). In African-American women with the Multiethnic Cohort Study, T allele was associated with a lower risk of breast cancer vs. other ethnic groups [27].

In a study by Zheng and co-authors [28], African American women no association was found between the genetic polymorphism rs3803662 at the locus *TOX3/LOC643714* and the risk of breast cancer.

Siew-Kee Low and co-authors showed the association of the rhizome polymorphism rs3803662 at the locus *TOX3/LOC643714* with the development of breast cancer in the Japanese population [29].

CONCLUSIONS

1. For the first time in Ukraine, the frequency of polymorphic allele of the *TOX3/LOC643714* gene in breast cancer patients exposed to IR due to the Chernobyl accident (0.36) and in breast cancer patients without IR history (0.29) were determined. Frequency of the minor allele of the *TOX3/LOC643714* gene in subjects with a history of IR exposure is significantly higher vs. the comparator group ($p = 0.01$).

2. In the homozygous carriers of minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene that were exposed to IR, an increased risk of breast cancer was detected: OR = 2.89, $p = 0.02$ (CI 95% 1.17–7.16) (for comparison used data of the work of T.V Gorodnova).

3. Homozygous carrier state of minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene with no IR exposure in the history is also associated with the risk of breast cancer: OR = 3.83, $p = 0.0002$ (CI 95% 0.82–14.14); (for comparison the data of S. Butt were used).

4. Comparison with the control group of the Ukrainian population in the homozygous carriers of the minor axis of the *TOX3/LOC643714* TT gene, which was exposed to the IR, did not show an increase in the risk of development of breast cancer: OR = 0.65, $p = 0.36$ (CI 95% 0.26–1.64).

REFERENCES

- Martin A-M, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92(14):1126-35.
- Tatosayn AG. [Oncogen]. In:[Carcinogenesis]:a collection of review articles. Moscow: Science Peace; 2000. p. 57-74. Russian.
- Lyakhovich W, Kovalenko SP.[Molecular genetic approaches in modern oncology - realities and prospects]. Molecular biological technologies in medical practice. 2007;(11):3-7. Russian.
- Croce CM. Molecular origins of cancer. Oncogenes and cancer. N Engl J Med. 2008;358(5):502-11.
- Kovalenko AN, Afanasyev DE, Samoilov AA, editors. [Introduction to radiation tiroidology]. Kyiv: Tomiris-H; 2006. 616 p. Russian.

6. Гончарова И. А., Фрейдин М.Б., Тахауов Р. М., Карпов А. Б. Молекулярно-генетические подходы, применяемые для оценки воздействия радиации на геном, и индивидуальная радиочувствительность человека. Сибирский медицинский журнал. 2003. № 5. С. 78-83.

7. Литвяков Н. В., Фрейдин М. Б., Тахауов Р. М., Агеева А. М., Волкова Н. М., Иванина П. В., Гончарик О. О., Васильева Е. О., Скобельская Е. В., Карпов А. Б. Взаимосвязь генного полиморфизма с риском развития злокачественных новообразований в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия. Экологическая генетика. 2009. Т. VII, № 4. С. 23-33.

8. Dorfman H. D., Czerniak B. Bone Tumors. St. Louis: Mosby, 1998. 1261 p.

9. Antoniou A. C., Easton D. F. Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. Genet. Epidemiol. 2003. Vol. 25. P.190-202.

10. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC, 2013. 468 p.

11. O'Flaherty E., Kaye J. TOX defines a conserved subfamily of HMG-box proteins. BMC Genomics. 2003. Vol. 4. P. 13-22.

12. Yuan S. H., Qiu Z., Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. P. 2909-2914.

13. Easton D. F., Pooley K. A., Dunning A. M., Pharoah P. D., Thompson D., Ballinger D. G. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature. 2007. Vol. 447. P. 1087-1093.

14. Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., Rafnar T., Gudmundsson J., Gudjonsson S. A. et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. Nat. Genet. 2007. Vol. 39. P. 865-869.

15. Low S. K., Takahashi A., Ashikawa K., Inazawa J., Miki Y., Kubo M. et al. Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. PLoS One. 2013. Vol. 8. P. e76463.

16. He X., Yao G., Li F., Li M., Yang X. Risk-association of five SNPs in TOX3/LOC643714 with breast cancer in southern China. Int. J. Mol. Sci. 2014. Vol. 15. P. 2130-2141.

17. Ruiz-Narvez E. A. Rosenberg L., Cozier Y. C., Cupples L. A., Adams-Campbell L. L., Palmer J. R. Polymorphisms in the TOX3/LOC643714 locus and risk of breast cancer in African-American women. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010. Vol. 19. P. 1320-1327.

18. Bateneva E.I., Meshcheryakov A.A., Krokhina O.V., Petrovsky A.V., Ragimov A.A., Kadochnikova V.V. et al. Single nucleotide polymorphisms: role in breast cancer development and perspectives of clinical implications. Malignant Tumours. 2015. Vol. 2. P. 3-12

19. Gorodnova T. V., Kuligina E. Sh., Yanus G. A., Katanugina A. S., Abysheva S. N., Togo A. V., Imyanitov E. N. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women. Cancer Genet. Cytoenet. 2010. Vol. 199. P. 69-72.

20. Butt S., Harlid S., Borgquist S., Ivarsson M., Landberg G., Dillner J., Carlson J., Manjer J. Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer. BMC Res. Notes. 2012. Vol. 5. P. 414.

6. Goncharova IA, Freydin MB, Takhauov RM, Karpov AB.[Molecular genetic approaches used to assess the effect of radiation on the genome, and individual human radiosensitivity]. Siberian Medical Journal. 2003;(5):78-83. Russian.

7. Litvyakov NV, Freydin MB, Takhauov RM, Ageeva AM, Volkova NM, Ivanina PV, Goncharik OO, Vasilieva EO, Skobelskaya EV, Karpov AB.[Interrelation of gene polymorphism with risk of development of malignant neoplasms under conditions of low-level radiation exposure]. Ecological genetics. 2009;VII(4):23-33. Russian.

8. Dorfman HD, Czerniak B. Bone Tumors. St. Louis : Mosby; 1998. 1261 p.

9. Antoniou AC, Easton DF. Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. Genet Epidemiol. 2003;25:190-202.

10. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC; 2013. 468 p.

11. O'Flaherty E, Kaye J. TOX defines a conserved subfamily of HMG-box proteins. BMC Genomics. 2003;4:13-22.

12. Yuan SH, Qiu Z, Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons. Proc Natl Acad Sci. USA. 2009;106:2909-14.

13. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature. 2007;447:1087-93.

14. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Rafnar T, Gudmundsson J, Gudjonsson SA, et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. Nat Genet. 2007;39:865-9.

15. He X, Yao G, Li F, Li M, Yang X. Risk-association of five SNPs in TOX3/LOC643714 with breast cancer in southern China. Int J Mol Sci. 2014;15:2130-41.

16. Low SK, Takahashi A, Ashikawa K, Inazawa J, Miki Y, Kubo M, et al. Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. PLoS One. 2013;8:e76463.

17. Ruiz-Narvez EA, Rosenberg L, Cozier YC, Cupples LA, Adams-Campbell LL, Palmer JR. Polymorphisms in the TOX3/LOC643714 locus and risk of breast cancer in African-American women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19:1320-7.

18. Bateneva EI, Meshcheryakov AA, Krokhina OV, Petrovsky AV, Ragimov AA, Kadochnikova VV, et al. Single nucleotide polymorphisms: role in breast cancer development and perspectives of clinical implications. Malignant Tumours. 2015;2:3-12.

19. Gorodnova TV, Kuligina ESh, Yanus GA, Katanugina AS, Abysheva SN, Togo AV, Imyanitov EN. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women. Cancer Genet. Cytoenet. 2010;199:69-72.

20. Butt S, Harlid S, Borgquist S, Ivarsson M, Landberg G, Dillner J, Carlson J, Manjer J. Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer. BMC Res Notes. 2012;5:414.

21. Latif A., Hadfield K. D., Roberts S. A., Shenton A., Lalloo F., Black G. C. et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease. J. Med. Genet. 2010. Vol. 47. P.126-131.
22. Clerget-Darpoux F., Lyonnet S., Broet P. Introduction to the genetic epidemiology of multifactorial diseases. In: ESHGCOURSE. CHU: Facultede Medecine France. 2009.
23. Бабич П.Н., ЧубенкоА.В., Лапач С.Н. Применение современных статических методов в практикеллинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов:понятие, вычисление и интерпретация. Український медичний часопис. 2005. Т.46, №2. С.113-119.
24. Barzan D., Veldwijk M. R., Herskind C., Li Y., Zhang B., Sperk E. et al. Comparison of genetic variation of breast cancer susceptibility genes in Chinese and German populations. Eur. J. Hum.Genet.2013. Vol. 21 P.1286-1292.
25. Tamimi R. M., Laggiou P., Czene K., Liu J., Ekborn A., Hsieh C. C. et al. Birth weight, breast cancer susceptibility loci, and breast cancer risk. Cancer Causes Control.2010. Vol. 21. P.689-696.
26. Thomas G., Jacobs K. B., Kraft P., Yeager M., Wacholder S., Cox D. G. et al. A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1). Nat. Genet. 2009. Vol. 41. P. 579-584.
27. Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., Rafnar T., Gudmundsson J., Gudjonsson S. A. et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptorpositive breast cancer. Nat. Genet. 2007. Vol. 39, no. 7. P. 865-869.
28. Zheng W., Cai Q., Signorello L. B., Cai Q., Signorello L. B., Long J., Hargreaves M. K., Deming S. L. et al. Evaluation of 11 breast cancer susceptibility loci in African-American women. Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18, no. 10. P. 2761-2764.
29. Low S. K., Takahashi A., Ashikawa K., Inazawa J., Miki Y., Kubo M. et al. Genome-Wide Association Study of Breast Cancer in the Japanese Population. PLoS One. 2013. Vol. 8, no. 10. P. e76463. doi: 10.1371/journal.pone.0076463.

Стаття надійшла до редакції 24.08.2017

21. Latif A, Hadfield KD, Roberts SA, Shenton A, Lalloo F, Black GC, et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease. J Med Genet. 2010;47:126-31.
22. Clerget-Darpoux F, Lyonnet S, Broet P. Introduction to the genetic epidemiology of multifactorial diseases. In: ESHG COURSE. CHU: Faculte de Medecine France; 2009.
23. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. [Application of modern static methods in the practice of clinical research. The message is third. The odds ratio: concept, calculation and interpretation]. Ukrainian medical journal. 2005;46(2):113-9. Russian.
24. Barzan D, Veldwijk MR, Herskind C, Li Y, Zhang B, Sperk E, et al. Comparison of genetic variation of breast cancer susceptibility genes in Chinese and German populations. EurJ Hum Genet. 2013;21:1286-92.
25. Tamimi RM, Laggiou P, Czene K, Liu J, Ekborn A, Hsieh CC, et al. Birth weight, breast cancer susceptibility loci, and breast cancer risk. Cancer Causes Control. 2010;21:689-96.
26. Thomas G, Jacobs KB, Kraft P, Yeager M, Wacholder S, Cox DG, et al. A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1). Nat Genet. 2009;41:579-84.
27. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Rafnar T, Gudmundsson J, Gudjonsson SA, et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor positive breast cancer. Nat Genet. 2007;39(7):865-9.
28. Zheng W, Cai Q, Signorello LB, Cai Q, Signorello LB, Long J, Hargreaves MK, Deming SL, et al. Evaluation of 11 breast cancer susceptibility loci in African-American women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(10):2761-64.
29. Low SK, Takahashi A, Ashikawa K, Inazawa J, Miki Y, Kubo M, et al. Genome-Wide Association Study of Breast Cancer in the Japanese Population. PLoS One. 2013;8(10):e76463. doi: 10.1371/journal.pone.0076463.

Received: 24.08.2017

УДК: 543.272.3:611.018.74:616-008.6-053.2:614.876

Є. І. Степанова✉, І. Є. Колпаков, В. М. Зигало, В. Ю. Вдовенко, В. Г. Кондрашова,
О. С. Леонович, В. В. Крижановська

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

ДОСВІД КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ, МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ, ЗА ДОПОМОГОЮ ПОТЕНЦІЙНОГО ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ – ЦИТРУЛІНУ

Мета роботи: визначити ефективність застосування цитруліну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. Для оцінки ефективності корекції ендотеліальної дисфункції із застосуванням потенційного донатора NO цитруліну за даними селективного скринінгу була відібрана група дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій, з наявністю клінічних та параклінічних ознак ендотеліальної дисфункції. Визначалися біохімічні показники вмісту стабільних метаболітів NO, L-аргініну, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантних ферментів у сироватці крові; показники клітинного та гуморального імунітету, інструментальні показники ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, вентиляційної спроможності легенів, біоелектричної активності міокарду, вегетативної регуляції серцево-судинної системи. Обстежені діти отримували курс цитруліну малату.

Результати та висновки. У дітей з ендотеліальною дисфункцією, які отримували курс цитруліну малату встановлено підвищення вмісту в сироватці крові L-аргініну, нітриту, суми метаболітів NO. Після застосування препарату спостерігалось усунення бронхоспазму у значної частини обстежених. Оцінка показників ендотелійзалежної вазодилатації судин за допомогою термографічного методу визначила зменшення періоду відновлення і збільшення періоду гіперкомпенсації термографічного показника кровообігу в пробі з постоклюзійною реактивною гіперемією, що свідчить про підвищення вазомоторної спроможності ендотелію. Відмічалася тенденція до поліпшення процесів вегетативної регуляції серцевого ритму і реполяризації серцевого м'язу. Визначено антиоксидантний вплив застосованого курсу цитруліну малату: зниження вмісту у сироватці крові кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, при підвищенні активності антиоксиданту – каталази. В динаміці застосування цитруліну малату відмічалось підвищення відсотка Т-лімфоцитів, нормалізація їх субпопуляційного складу.

Ключові слова: діти, радіоактивно забруднені території, ендотеліальна дисфункція, корекція, цитрулін.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 463–475.

✉ Степанова Євгенія Іванівна, e-mail: profstepanova@i.ua

Ye. I. Stepanova✉, I. Ye. Kolpakov, V. M. Zygalo, V. Yu. Vdovenko, V. H. Kondrashova,
O. S. Leonovich, V. V. Kryzhanivska

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical

Experience of correcting endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas by nitric oxide potential donator citrulline

Objective: to determine the effectiveness of citrulline use for correcting endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

Materials and methods. A group of children-residents of radioactively contaminated areas with the presence of clinical and paraclinical signs of endothelial dysfunction was selected to assess the effectiveness of correcting endothelial dysfunction by the usage of NO potential donator – citrulline according to the data of selective screening. There were determined the biochemical parameters of the content of NO stable metabolites, L-arginine, lipid peroxidation, antioxidant enzymes in the blood serum; the indices of cellular and humoral immunity; the instrumental indices of vascular endothelium-dependent reaction on occlusion test, the lung ventilation capacity, the bioelectric activity of the myocardium, the autonomic regulation of the cardiovascular system.

Examined children were received a course of citrulline malate.

Results and conclusions. An increased content of serum L-arginine, nitrite, and amounts of NO metabolites was established in children with endothelial dysfunction who were received a course of citrulline malate. Bronchospasm elimination was noted in the significant part of examined patients after the drug use. Decreased recovery period and increased period of hypercompensation for thermographic circulation index in the test with post occlusion reactive hyperemia were detected by an evaluation of indicators for vascular endothelium dependent vasodilatation using thermographic method indicating an increased endothelial vasomotor capacity. There was tendency to improve the processes of autonomic regulation of the heart rhythm and repolarization of the heart muscle. The antioxidant effect of used citrulline malate course was determined as: decreased content of serum LPO end products that react with thiobarbituric acid under elevated activity of antioxidant – catalase. An increase in the percentage of T lymphocyte, normalization of their subpopulation composition was noted in dynamics of citrulline malate application.

Key words: children, radioactively contaminated territories, endothelial dysfunction, correction, citrulline.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:463–475.

ВСТУП

Тривалий вплив факторів радіаційної та нерадіаційної природи зумовив стійкі негативні зміни стану здоров'я дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ). Спостерігається підвищення показників захворюваності майже за всіма основними класами хвороб. Проте механізми, що лежать в основі несприятливих медико-біологічних наслідків, остаточно не з'ясовані [1, 2].

Нині доведено, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним з основних ланцюгів патогенезу різноманітної соматичної патології. Механізми участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранні та пов'язані з провідною роллю ендотелію і біологічно активних речовин, які він продукує, у комплексній регуляції функціональної активності та структурних змін судинної стінки, процесів тромбоутворення, атерогенезу, захисту цілісності судин тощо [3, 4].

INTRODUCTION

The persistent negative changes in the health of children living in radioactively contaminated territories (RCT) were caused by prolonged exposure to the radiation and non-radiation. There is an increase in morbidity rate almost by all major classes of diseases. However, the mechanisms underlying the adverse biomedical consequences, are not fully clarified [1, 2].

Now it is demonstrated that endothelial dysfunction (ED) is one of the main chains in the pathogenesis of various somatic diseases. Pathways of endothelial participation in the different pathological conditions are many-sided and associated with the leading role of endothelium and produced biologically active substances in the complex regulation of the functional activity and structural changes in the vascular wall, the processes of thrombosis formation, atherogenesis, protection of the blood vessels integrity etc. [3, 4].

Нашими попередніми дослідженнями визначено, що у віддалений період Чорнобильської катастрофи у дітей, мешканців РЗТ, спостерігається ряд ознак ЕД, що сприяє розвитку функціональних розладів з боку багатьох органів та систем з подальшою трансформацією у патологічні процеси, які потребують своєчасної корекції [5, 6].

Для корекції ЕД вкрай важливо надати субстрат, з якого ендотелій може синтезувати потрібні речовини. Нестача субстрату є найважливішою перешкодою на шляху стабілізації функціонального стану ендотелію, що можна пояснити особливостями синтезу оксиду азоту, які полягають у тому, що єдиним субстратом для синтезу NO є L-аргінін.

На теперішній час достатньо велика увага приділяється вивченню ролі і місця L-аргініну, як попередника оксиду азоту, в корекції ЕД [7, 8].

Відомо, що метаболізм L-аргініну здійснюється двома альтернативними шляхами: 1) окисним (NO-синтазним) — з утворенням NO і L-цитруліну (цей шлях є основним); 2) неокисним (аргіназним) з утворенням L-орнітину та сечовини [9].

В той же час дослідження останніх років визначили існування так званого циклу аргінін-цитрулін, механізм якого полягає в тому, що клітини, які містять NO-синтазу, мають спроможність реутилізувати L-цитрулін в L-аргінін [9, 10].

Таким чином, препарати цитруліну, можуть розглядатися як потенційні донатори NO.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність застосування цитруліну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах клініки ННЦРМ із застосуванням комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження обстежено 20 дітей шкільного віку (від 10 до 17 років), мешканців РЗТ з ендотеліальною дисфункцією. Відбір пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією проведено за допомогою розробленої нами методики [11]. Обстежені діти постійно проживали у Народицькому, Овруцькому, Коростенському та Олевському районах Житомирської області.

Окрім базисної терапії вони отримували курс препарату Стимол®, діючою речовиною якого є цитруліну малат (виробник БІОКОДЕКС, Франція. Затверджено наказом МОЗ України №1048 від 14.12.2012. Реєстраційне посвідчення №UA/6937/01/01). Стимол® призначався per os нас-

A number of ED signs with the development of functional disorders on the side of many organs and systems, and the subsequent transformation into the pathological processes needed the temporal correction was determined in children-residents of radioactively contaminated territories in remote period of the Chornobyl disaster by our previous studies [5, 6].

An extremely important is to provide the substrate from which the endothelium can synthesize necessary substances to correct ED. Lack of substrate is most important impediment to the stabilization of the endothelial functional state, that can be explained by the peculiarities of the nitric oxide synthesis, that is in fact the only substrate for NO synthesis is L-arginine.

The sufficiently large attention is paid to studying the role and place of L-arginine, as a precursor of nitric oxide, in a correction of the ED at present [7, 8].

It is known that L-arginine metabolism occurs by two alternative ways: oxidative (NO synthase) — the formation of NO and L-citrulline (this is the main pathway). Non-oxidative (arginase pathway) — with the formation of L-ornithine and urea [9].

However, recent studies have identified the existence of so-called cycle of arginine — citrulline, which mechanism is that cells containing NO-synthase, have the ability of reutilization of L-citrulline to L-arginine [9, 10].

Thus, drugs citrulline can be considered as potential donators of NO.

OBJECTIVE

To determine the effectiveness of citrulline use for correcting endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated territories.

MATERIALS AND METHODS

Using a complex of the clinical, laboratory and instrumental studies, 20 children of school age (from 10 to 17 years) with ED — the residents of the RCT were examined in the clinic of NRCRM. Patients with endothelial dysfunction were selected using the following method developed by us [11]. Examined children were permanently resided in Narodychi, Ovruch, Korosten and Olevska regions of Zhytomyr area.

They had received a course of drug Stymol® with citrulline malate as active ingredient (manufacturer BIOCODEKS, France. Approved by the order of Ministry of Health of Ukraine №1048 from 14.12.2012. The registration certificate is №UA/6937/01/01) in addition to standard treat-

тупним чином: вміст 1 пакетика розводили у половині склянки (100 мл) питної води кімнатної температури і давали дітям по 1 пакету 2 рази на добу після їжі впродовж 14 діб.

Дослідження рівнів азотистих сполук (NO^{2-} та NO^{3-}) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса [12].

Вміст аргініну в сироватці крові визначали за методом К. Н. Веремеєнко [13].

Для реєстрації ендотеліязалежної реакції судинного русла на зміни умов кровопостачання використовували термографічний спосіб. Для цього застосовували Індикатор ендотеліальної реактивності ІЕР-3 вітчизняного виробництва (ДП «НОРТ»).

Відповідно до результатів термографічного дослідження кожного пацієнта на міліметровому папері креслили криву постоклюзійної гіперемії, за якою визначили ряд показників [14].

Біоелектричну активність міокарду вивчали методом ЕКГ у стандартних відведеннях.

Стан вегетативної нервової системи вивчався за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія) у поєднанні з активною кліноортостатичною пробою (КОП).

Показники переокисного окислення ліпідів (вміст продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) та антиоксидантного захисту (церулоплазмін, каталаза) досліджували за методами [15].

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили за допомогою методу пневмотахографії, за даними аналізу петлі «потік-об'єм», на пневмотахографі автоматизованому ПТА-01 вітчизняного виробництва (НТП «ПОЙСК»). Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів — бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприхованого бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом — сальбутамол, що впливає на β_2 -адренергічні рецептори легенів [16].

Визначення популяційного і субпопуляційного складу імунотетентних клітин периферичної крові проводили методом прямоїмунофлуоресценції. Панель антитіл включала: CD3/19, CD4/8, CD3/16/56. Аналіз проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі FACScan (BectonDickenson, США).

Рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів А, М, G визначали за допомогою імуоферментної тест-системи «Vitrotest» (ТОВ «Інноваційно-виробнича компанія «Рамінтек», Україна) у плазмі крові людини.

Для оцінки функціонального стану нейтрофілів периферичної крові визначали їх поглинальну

ment. Stymol® was prescribed per os as follows: the contents of 1 package was diluted in 1/2 cup (100 mL) of drinking water at room temperature and 1 package was given to children BID after meals for 14 days.

The investigation of the levels of nitrogen compounds (NO^{2-} and NO^{3-}) was performed by the standard method using Griess reagent [12].

The content of serum arginine was determined by the K.N. Veremeenko method [13].

The thermographic method was used to register the endothelium-dependent response of vasculature bed to changes in blood supply conditions. The indicator of endothelial reactivity IER-3 of domestic production (SC «North») was used for this.

The curve of postocclusive hyperemia identifying a number of indicators was drawing on graph paper for each patient in accordance with the results of thermographic study [14].

Bioelectric activity of the myocardium was studied by the ECG method in the standard deviations.

State of the autonomic nervous system was studied by analyzing the cardiac rhythm variability (cardiointervalography) combined with active clino-ortostatic test (COT).

Indices of lipid peroxidation (content of LPO products that react with thiobarbituric acid) and antioxidant protection (ceruloplasmin, catalase) were studied by the following methods [15].

An examination of lung ventilation capacity was carried out by pneumotachographic method, according to the data analyzing the loop «flow-volume» with automated pneumotachograph PTA-01 of national production (NTP «POISK»). Pharmacological inhalation test with bronchial dilator — salbutamol effecting the β_2 -adrenergic receptors of the lung was used to detect the early changes in lung ventilation capacity — bronchial hyperresponsiveness (hidden and overt bronchospasm) [16].

Definition of population and subpopulation composition of peripheral blood immune cells was performed by direct immunofluorescence. The panel includes antibodies: CD3/19, CD4/8, CD3/16/56. Analysis was performed on laser flow cytometry FACScan (Becton Dickenson, USA).

The level of serum immunoglobulins of major classes A, M, G was determined using test system «Vitrotest» (Ltd «Innovation and production company» Ramintek», Ukraine) in the human plasma.

The absorbing ability was determined by setting the phagocytosis reaction with latex particles to

здатність шляхом постановки реакції фагоцитозу з частинками латексу.

Рівень циркулюючих імунних комплексів досліджували шляхом селективної преципітації комплексів у 3,75 % розчині поліетиленгліколю з наступним вимірюванням світлопоглинання проб на спектрофотометрі [17].

Вміст ^{137}Cs в організмі дітей визначали за допомогою лічильника випромінювання людини Скринер-3М. Рівень інкорпорованого цезію коливався від 269 до 6253 Бк.

Обстежені діти з ендотеліальною дисфункцією не мали патології органів дихання та патології серцево-судинної системи органічного характеру.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com та SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В динаміці застосування курсу цитруліну малату визначено, що у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій, в порівнянні з даними первинного обстеження спостерігалось достовірне підвищення в сироватці крові вмісту L-аргініну — з ($59,72 \pm 5,54$) до ($79,33 \pm 6,23$) мкмоль/л, $p < 0,05$; рівня нітриту — з ($7,09 \pm 1,17$) до ($12,71 \pm 1,51$) мкмоль/л, $p < 0,02$; суми стабільних метаболітів NO — з ($32,72 \pm 1,44$) до ($38,04 \pm 2,14$) мкмоль/л, $p < 0,05$. Рівень нітрату практично не змінився — ($25,68 \pm 2,03$) : ($25,33 \pm 1,95$) мкмоль/л, $p > 0,05$ (табл. 1)

Пояснення до результатів наших досліджень системи оксиду азоту можна знайти шляхом залучення да-

assess the functional status of peripheral blood neutrophils.

The level of circulating immune complexes was investigated by selective precipitation of complexes in 3.75 % solution of polyethylene glycol, followed by measuring the light absorption of samples with spectrophotometer [17].

The content of ^{137}Cs in children body was determined using human radiation counter Skrinер-3М. The level of incorporated cesium ranged from 269 to 6253 Bq.

No respiratory pathology and pathology of the cardiovascular system of organic nature were noted in examined children with endothelial dysfunction.

Software Misrosoft® Exel 2002, StatSoft, Inc. (2011); STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com and SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013) were used for statistical processing of the data obtained.

RESULTS AND DISCUSSION

The children-residents of radioactively contaminated territories compared with the data of initial examination had a significant increase in serum L-arginine content — from (59.72 ± 5.54) to (79.33 ± 6.23) mmol/L, $p < 0.05$; nitrite levels — from (7.09 ± 1.17) to (12.71 ± 1.51) mmol/L, $p < 0.02$; the amount of NO stable metabolites — from (32.72 ± 1.44) to (38.04 ± 2.14) mmol/L, $p < 0.05$ in dynamics of citrulline malate course. No changes were practically noted in the level of nitrate — (25.68 ± 2.03): (25.33 ± 1.95) mmol/L, $p > 0.05$ (Table 1).

An explanation for the results of our studies for nitric oxide system can be found through the

Таблиця 1

Динаміка вмісту аргініну та стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дітей, мешканців РЗТ, в процесі застосування курсу цитруліну малату ($X \pm m$).

Table 1

Dynamics of serum arginine content and stable nitric oxide metabolites of children-residents of RCA in the process of citrulline malate course ($X \pm m$).

Показник / indices	До застосування препарату Before use	Після застосування препарату After use	p
L-аргінін, мкмоль/л L-arginine, mmol/L	$59,72 \pm 5,54$	$79,33 \pm 6,23$	$< 0,05$
Нітрит, мкмоль/л Nitrite, mmol/L	$7,09 \pm 1,17$	$12,71 \pm 1,51$	$< 0,02$
Нітрат, мкмоль/л Nitrate, mmol/L	$25,68 \pm 2,03$	$25,33 \pm 1,95$	$> 0,05$
Сума метаболітів NO (нітрит+нітрат) мкмоль/л Integral NO metabolites i.e. (nitrite+nitrate) mmol/L	$32,72 \pm 1,44$	$38,04 \pm 2,14$	$< 0,05$

них літератури про метаболізм L-аргініну та L-цитруліну [10, 18].

Гомеостаз плазменної концентрації L-аргініну залежить від споживання аргініну з їжею, синтезу L-аргініну, кругообігу білків і рівня метаболізму в організмі.

Основним органом, в якому відбувається синтез L-аргініну, є нирки, де аргінін формується з L-цитруліну. При цьому ті ж клітини, які містять NOS, мають спроможність реутилізувати L-цитрулін в L-аргінін в так званому циклі аргінін-цитрулін. Тому при надходженні L-цитруліну ззовні синтез L-аргініну посилюється [18].

L-аргінін безпосередньо підвищує рівень утворення NO. За даними клінічних та експериментальних досліджень [19, 20], при підвищенні концентрації L-аргініну в крові відмічається суттєве зростання вмісту стабільних метаболітів NO. Таким чином, в динаміці застосування курсу цитруліну малату для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, мешканців РЗТ, виявлено зростання вмісту аргініну, нітриту, суми метаболітів NO в сироватці крові. Це свідчить про те, що цитрулін можна розглядати як ефективний засіб корекції порушення метаболізму оксиду азоту.

В динаміці застосування цитруліну малату визначені позитивні зміни ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу. На це вказувало зменшення тривалості періоду відновлення (на 26,3 %, $p < 0,05$) і збільшення тривалості періоду гіперкомпенсації (на 30,8 %, $p < 0,05$) термографічного показника кровообігу після оклюзійної проби.

Отримані нами результати ендотелійзалежної реакції судин знаходять певне підтвердження в ряді повідомлень.

Як свідчать роботи [10, 21], при аеробному (основному) шляху метаболізму L-аргінін гідрокслюється в N-гідрокси-L-аргінін з наступним окислюванням до NO та L-цитруліну. NO дифундує у гладеньком'язові клітини судин, активує гуанілатциклазу і індукує циклічний гуанозин-3,5-монофосфат (цГМФ), з яким пов'язане розслаблення гладеньком'язових клітин шляхом активації цГМФ-залежної протеїнкінази G з наступним фосфорилуванням білків калієвих каналів, зниженням рівня іонів кальцію в цитозолі клітин і деполяризацією легких ланцюгів міозину. Цей процес, який називається ендотелійзалежною вазодилатацією, лежить в основі регуляції регіонального кровотоку. Тому при збільшенні рівня NO в крові (про що свідчить підвищення вмісту метаболітів NO) зрос-

involvement of the literature data regarding the L-arginine and L-citrulline metabolism [10, 18].

Homeostasis of plasma L-arginine concentration is dependent on the arginine consumption with food, L-arginine synthesis, protein circulation and level of the body's metabolism.

The kidneys are the main organ, where L-arginine synthesis is occurred, and arginine is formed from L-citrulline. At the same time, the same cells containing NOS have the ability to reutilize L-citrulline into L-arginine in the so-called arginine-citrulline cycle. Therefore, when L-citrulline is introduced from the outside, the L-arginine synthesis is enhanced [18].

The level of NO formation is directly increased by L-arginine. According to clinical and experimental studies [19, 20] the significant increase of NO stable metabolite content is noted with an increase of the blood L-arginine concentration. Thus, an increase in the content of arginine, nitrite, the amount of NO metabolites in blood serum was found in the dynamics of citrulline malate course used for correcting endothelial dysfunction in children-residents of RCT. This indicates that citrulline can be considered as an effective means for correcting the disorders of nitric oxide metabolism.

The positive changes in vascular endothelium dependent reaction on occlusion test are determined in the dynamics of citrulline malate usage, indicating the reduced recovery period (by 26.3 %, $p < 0.05$) and increased duration of the hypercompensation period (by 30.8 %, $p < 0.05$) of thermographic circulation index after occlusive test.

The results of vascular endothelium dependent reaction obtained by us are apparently confirmed in several reports.

According to the following studies [10, 21] arginine is hydroxylated into N-hydroxy-L-arginine, followed by oxidation to NO and L-citrulline under aerobic (primary) pathway. NO diffuses into vascular smooth muscle cells, activates guanylate cyclase and induces cyclic guanosine-3,5-monophosphate (cGMP), which is associated with the relaxation of smooth muscle cells by activating the cGMP-dependent protein kinase G, followed by phosphorylation of potassium channel protein, a decrease in the level of calcium ions in the cell cytosol and depolarization of myosin light chains. This process that is called endothelium dependent vasodilation underlies in the basis of the regional blood flow regulation. Therefore, indices of endothelium dependent vasodilatation are increased with increasing the

тають показники ендотелійзалежної вазодилатації. За останні роки рядом дослідників опубліковані роботи, в яких підтверджується позитивний вплив препаратів L-аргініну на ендотелійзалежну вазодилатацію [22, 23].

Отже в динаміці застосування цитруліну малату визначено позитивні зміни ендотелійзалежної вазодилатації при термографічному дослідженні.

За результатами комплексної оцінки вегетативної регуляції серцево-судинної системи у дітей в процесі лікування цитруліну малатом мала місце тенденція до поліпшення адаптаційно-приспосувальних механізмів. На початку терапії знижений стан адаптаційно-приспосувальних механізмів визначався у 60,0 % дітей, а наприкінці терапії – у 45,0 % дітей.

Вивчення вегетативної реактивності за допомогою активної кліноортопроби (КОП) в динаміці застосування препарату показало, що переважна більшість дітей мала нормальну вегетативну реактивність при первинному обстеженні (65,0 %), з тенденцією до підвищення наприкінці курсу лікування (75,0 %). Частота патологічних варіантів вегетативної реактивності в динаміці застосування препарату також не мала вірогідних відмінностей.

При аналізі результатів вегетативного забезпечення діяльності (ВЗД), нормальний варіант ВЗД на початку лікування визначався у 60,0 % дітей, а наприкінці курсу лікування – у 70,0 %. Серед патологічних варіантів домінували варіанти з недостатнім включенням симпато-адреналової системи, а саме, асимпатикотонічний (35,0 і 25,0 %) та симпатикоастенічний (5,0 % на початку та наприкінці терапії).

Аналіз результатів стандартної ЕКГ в динаміці застосування цитруліну малату свідчить про наявність тенденції до поліпшення процесів реполяризації (при первинному обстеженні негативні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу виявилися у 70,0 % дітей, а після курсу проведеної терапії у 45,0%). Проте, не встановлено зменшення частоти номотопних і гетеротропних порушень серцевого ритму та провідності.

Аналіз результатів застосування цитруліну малату для корекції проявів ендотеліальної дисфункції з боку серцево-судинної системи у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій, показав наявність тенденції до поліпшення процесів вегетативної регуляції серцевого ритму і реполяризації серцевого м'яза.

NO levels in the blood (as evidenced by the increase in the content of NO metabolites). The positive effect of L-arginine drugs on endothelium dependent vasodilation is confirmed by a number of recently published scientific articles [22, 23].

So, the positive changes in the endothelium dependent vasodilatation are identified in dynamics of citrulline malate usage under thermographic examination.

There was a tendency to improvement of adaptation and adaptive mechanisms in children during treatment process with citrulline malate by the results of a comprehensive evaluation of autonomic regulation of the cardiovascular system. The decreased state of adaptation and adaptive mechanisms was determined in 60.0 % of children at the beginning of therapy, and in 45.0 % of children – at the end of therapy.

The study of autonomic reactivity using the active clino-ortostatic test (COT) in the dynamics of the drug usage showed that the vast majority of children had normal autonomic reactivity during the initial examination (65.0 %), with a tendency to an increase at the end of treatment course (75.0 %). No significant differences were also noted in the frequency of abnormal autonomic reactivity variations in the dynamics of the drug use.

Analyzing the results of vegetative support activities (VSA), normal variant of VSA was determined in 60.0 % of children at the beginning of treatment, and in 70.0 % at the end of treatment. The variants with the insufficient inclusion of sympathoadrenal system, namely asympathicotonic (35.0 and 25.0 %) and sympathicotonic variants (5.0 % at the beginning and end of therapy) were dominated among pathological variants.

Analysis of the standard ECG results in the dynamics of citrulline malate use indicates the tendency to improved processes of repolarization (the negative changes were detected in the final part of ventricular complex in 70.0 % of children, and after a course of therapy – in 45.0 %). However, no a decrease in the frequency of nomotopic and heterotrophic disorders of cardiac rhythms and conduction were revealed.

Analyzing the results of citrulline malate usage for the correction of endothelial dysfunction manifestations on the side of the cardiovascular system in children-residents of radioactively contaminated territories showed the presence of a tendency to improving the processes of autonomic regulation of cardiac rhythm and repolarization of the heart muscle.

Можна відмітити, що на сьогодні існує достатньо доказів того, що шлях L-аргінін-NO-цГМФ відіграє важливу нейромодуючу роль у функціонуванні вегетативної нервової системи: збільшує вагусний вплив та інгібує симпатичний компонент [10].

Проведено аналіз впливу курсу цитруліну малату на показники ПОЛ та антиоксидантного захисту (табл. 2)

В динаміці застосування цитруліну малату в порівнянні з даними первинного обстеження спостерігалося достовірне зниження вмісту у сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою: ($2,74 \pm 0,51$) проти ($5,13 \pm 0,71$) нмоль/мл, $p < 0,02$. Мало місце підвищення активності каталази – з ($20,95 \pm 2,57$) до ($28,71 \pm 2,71$) мкат/л, $p < 0,05$, при виразній тенденції до підвищення вмісту в сироватці крові церулоплазміну – з ($141,77 \pm 25,34$) до ($205,43 \pm 24,58$) мг/л, $p > 0,05$.

Виявлені в динаміці застосування цитруліну малату (препарат Стімо[®]) зміни показників балансу про- та антиоксидантів, які полягають у зниженні вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, та підвищення рівня антиоксиданта каталази, знаходять певне підтвердження в інформації, наведеній у джерелах літератури.

Так, за даними [10], механізм метаболічної корекції полягає в тому, що малат виступає в ролі метаболічного посередника, що допомагає обійти аміачний блок окисного шляху і обмежити накопичення молочної кислоти за допомогою переорієнтації її у бік глюконеогенезу, а цитрулін, як проміжний про-

You can see that today there is sufficient evidence that the way of L-arginine-NO-cGMP plays an important neuromodulating role in functioning the autonomic nervous system: increases the impact of vagal effect and inhibits the sympathetic component [10].

The effect of citrulline malate course on indices of LPO and antioxidant protection was analyzed (Table 2).

A significant decrease of serum LPO end products content that react with thiobarbituric acid (2.74 ± 0.51) nmol/ml vs (5.13 ± 0.71) nmol/ml, $p < 0.02$ was observed in the dynamics of citrulline malate use compared with the data of initial examination. There was the increased activity of catalase – from (20.95 ± 2.57) mcat/L to (28.71 ± 2.71) mcat/L, $p < 0.05$, with a clear tendency to increased content of serum ceruloplasmin – from (141.77 ± 25.34) mg/L to (205.43 ± 24.58) mg/L, $p > 0.05$.

The changes in the balance indices of pro- and antioxidants, discovered in the dynamics of citrulline malate (drug Stimol[®]) use, which consists in reducing the content of serum LPO end products that react with thiobarbituric acid and increasing the level of antioxidant, catalase, are confirmed by the definite information given in some literature sources.

So, according to the following data [10], the mechanism of metabolic correction is that malate acts as a metabolic mediator that helps to bypass the ammonia block of oxidative path and to limit the accumulation of lactic acid using its reorientation toward gluconeogenesis side, and citrulline, as an

Таблица 2

Динаміка вмісту кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантів у сироватці крові у дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій, в процесі застосування курсу цитруліну малату ($X \pm m$).

Table 2

Dynamics of end products of lipid peroxidation and antioxidants in serum of children-residents of radioactively contaminated territories in the process of using citrulline malate course ($X \pm m$).

Показник / indices	До застосування препарату Before use	Після застосування препарату After use	p
Кінцеві продукти ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, нмоль/мл End products of LPO, reacting to thiobarbituric acid (nmol/mL)	$5,13 \pm 0,71$	$2,74 \pm 0,51$	$< 0,02$
Каталаза, мкат/л Catalase (mcat/L)	$20,95 \pm 2,57$	$28,71 \pm 2,71$	$< 0,05$
Церулоплазмін, мг/л Ceruloplasmin (mg/L)	$141,77 \pm 25,34$	$205,43 \pm 24,58$	$> 0,05$

дукт циклу сечовини, сприяє прискоренню даного циклу і виведенню аміаку. Препарат ефективно стимулює цикл Кребса, запобігає розвитку молочного ацидозу. Все це, з одного боку, сприяє зниженню інтенсивності процесів ПОЛ, а з іншого – може стимулювати вироблення основного внутрішньоклітинного антиоксиданта – каталази. Крім цього, як видно з наведених вище даних нашого дослідження, після застосування курсу цитруліну малату у обстежених дітей спостерігалось підвищення рівня в сироватці крові L-аргініну, підтвердження антиоксидантних властивостей якого надається у повідомленнях ряду дослідників [21–23].

Так, у роботі [24] автори досліджували радіопротекторну і антистресову активність L-аргініну в експерименті. Для оцінки рівня перекисного окислення ліпідів в організмі, визначали в сироватці крові вміст кінцевих продуктів ПОЛ, які реагують з тіобарбітуровою кислотою – маленового диальдегіду (МДА). Встановлено, що опромінення і стресовий вплив збільшували в організмі лабораторних тварин рівень вираженості пероксидації ліпідів, про що свідчило підвищення вмісту МДА в сироватці крові. Пероральне введення тваринам L-аргініну призводило до зниження рівня МДА в сироватці крові як при опроміненні, так і при стресовому впливі.

А. В. Бабушкіна [20, 22] повідомляє про дослідження осіб з гіперхолестеринемією, у яких після інфузії L-аргініну виявлено зниження концентрації маркерів ліпідної пероксидації – речовин, які реагують з тіобарбітуровою кислотою.

П. П. Голиков та співавт. [25], які вивчали характер взаємозв'язку оксиду азоту з МДА в сироватці крові, виявили обернену кореляцію між сумарним вмістом метаболітів NO і рівнем МДА.

Певне підтвердження виявлених нами змін антиоксидантної системи при застосуванні L-аргініну наведено у роботах [26, 27]. Автори досліджували зміни активності антиоксидантів – супероксиддисмутази, церулоплазміну, каталази, а також сумарної концентрації нітрату/нітриту у пацієнтів і експериментальних тварин, яким проводили терапію L-аргініном для запобігання розвитку ендотеліальної дисфункції та синдрому поліорганної недостатності при шоккових станах. Визначено, що після застосування препаратів L-аргініну сумарний рівень метаболітів NO в сироватці крові достовірно підвищувався. При цьому антиоксидантна активність ферментів крові зазнавала значних змін на початку та наприкінці лікування, а також залежно від типу патологічного процесу. В цілому активність супероксид-

intermediate product of the urea cycle, contributes to the acceleration of this cycle and the ammonia excretion. The drug effectively stimulates the Krebs cycle, prevents the development of lactic acidosis. All this helps to reduce the intensity of LPO processes on the one hand, and can stimulate the production of the main intracellular antioxidant – catalase, on the other hand. In addition, an increase in serum L-arginine levels, confirmation of which antioxidant properties is provided in the notices of some researchers, was noted in examined children after using the course of citrulline malate as one can seen from the above data of our study [21–23].

The radioprotective and anti-stress activities of L-arginine was investigated in the experiment by the following scientists [24]. The serum LPO content of end products that react with thiobarbituric acid – malonic dialdehyde (MDA) was detected to assess the level of lipid peroxidation in the body. It was established that the level of the manifested lipid peroxidation was increased in the body of laboratory animals by the radiation and the stress effects, as evidenced by increased content of serum MDA. Oral administration of L-arginine into animals led to decrease in serum MDA level both in radiation and in stress exposure.

A. V. Babushkina [20, 22] reported on the studies of persons with hypercholesterolemia, indicating the decreased concentration of lipid peroxidation markers – substances which react with thiobarbituric acid after L-arginine infusion.

An inverse correlation between the total content of NO metabolites and MDA was found by P. P. Golikov et al. [25] who studied the character of the relationship between serum nitric oxide and MDA.

The certain confirmation of changes in antioxidant system identified by us using L-arginine is given in the following articles [26, 27]. The authors investigated the changes in activity of antioxidants-superoxide dismutase, ceruloplasmin, catalase and also total concentration of nitrate / nitrite in patients and experimental animals that were undergoing to L-arginine therapy to prevent the development of endothelial dysfunction and syndrome of polyorgan failure under shock conditions. It was determined that total level of NO metabolites in serum was significantly increased after the use of L-arginine drugs. The antioxidant activity of blood enzymes was undergone to significant changes at the beginning and at the end of treatment, and was also dependent on the type of pathological process. In general,

дисмутази і каталази мали стійку тенденцію до підвищення. Зміни в рівні церулоплазміну суттєво відрізнялися між різними групами обстежених: від достовірного підвищення до достовірного зниження. Такі зміни вмісту антиоксидантів автори пояснюють їх витратами на взаємодію з продуктами ПОЛ.

Дослідження вентиляційної спроможності легенів у динаміці застосування цитруліну малату виявило зниження частоти бронхоспазму при повторному обстеженні з 60,0 до 25,0 %, $p < 0,05$. Виявлене поліпшення вентиляційної спроможності легенів можна пояснити, спираючись на дані літератури [28], згідно з якими призначення донаторів NO в багатьох випадках створює бронхолітичний ефект. При цьому встановлено значне підвищення L-цитруліну в плазмі крові, що вказує на посилення продукції NO.

Показники клітинної ланки імунітету після застосування курсу цитруліну малату, характеризувалися певними позитивними змінами, а саме: зросла відносна кількість $CD3^+19^-$ лімфоцитів до $(68,54 \pm 1,11) \%$ — порівняно з $(60,12 \pm 1,09) \%$, $p < 0,05$; збільшився відсоток $CD4^+8^-$ лімфоцитів до $(34,76 \pm 1,01) \%$ — порівняно з $(28,24 \pm 1,04) \%$, $p < 0,05$; суттєво підвищився і майже нормалізувався імунорегуляторний індекс, який збільшувався до $(1,17 \pm 0,04)$ порівняно з $(0,90 \pm 0,04)$, $p < 0,05$.

Аналіз концентрації дрібнодисперсних та великодисперсних циркулюючих імунних комплексів після застосування курсу цитруліну малату виявив чітку тенденцію до їх зниження з $(184,12 \pm 14,15)$ до $(151,33 \pm 10,08)$ од. опт. щ. та з $(19,8 \pm 1,7)$ до $(15,4 \pm 1,5)$ од. опт. щ., відповідно ($p > 0,05$). З боку показників гуморальної ланки імунітету також спостерігалися позитивні тенденції до нормалізації концентрації всіх основних класів сироваткових імуноглобулінів, однак вірогідної різниці з даними, які були отримані до застосування курсу цитруліну малату, вони не набували.

Вірогідних змін з боку показників функціональної активності нейтрофілів після застосування препарату встановлено не було.

Отримані дані підтверджуються тим, що L-аргінін є потенційним імуномодулятором. Застосування препарату регулює імунні фактори. При підвищенні концентрації в плазмі L-аргініну підвищується активність лімфоцитів — нормальних і лімфокінативованих кілерів, посилюється продукція інтерлейкіну-2. L-аргінін підвищує активність T-клітин та має імуностабілізуючий ефект [10].

superoxide dismutase and catalase activities had the steady tendency to increase. The changes in the level of ceruloplasmin were significantly different between the various groups of examined patients: from significant increase to a significant decrease. Such changes in antioxidants content the authors explain by their spending for interaction with LPO products.

Investigation of lung ventilation capacity in the dynamics of citrulline malate use showed a decrease in bronchospasm frequency from 60.0 to 25.0 %, $p < 0.05$ with repeated examination. The observed improvement in lung ventilation capacity can be explained based on the literature data [28], according to which the prescription of NO donors creates the broncholytic effect in many cases. A significant increase in plasma L-citrulline, indicating the increased production of NO was established in this case.

Indicators of cellular immunity were characterized by certain positive changes after use of the citrulline malate course, namely: the increased relative number of $CD3^+19^-$ lymphocytes to $(68.54 \pm 1.11) \%$ compared to $(60.12 \pm 1.09) \%$, $p < 0.05$; the increased percentage of $CD4^+8^-$ lymphocytes to $(34.76 \pm 1.01) \%$ compared to $(28.24 \pm 1.04) \%$, $p < 0.05$; immunoregulatory index was significantly increased and was almost returned to norm, which was increased to (1.17 ± 0.04) compared to (0.90 ± 0.04) , $p < 0.05$.

Analyzing the concentration of finely dispersed and highly dispersed circulating immune complexes a clear tendency to their decrease was showed from (184.12 ± 14.15) u.opt.density to (151.33 ± 10.08) u.opt.density and (19.8 ± 1.7) u.opt.density to (15.4 ± 1.5) u.opt.density $p > 0.05$ after use of citrulline malate course. A positive tendencies to normalizing the concentration of all major classes of serum immunoglobulins was also observed from the side of humoral immunity indices, but no significant difference was noted between the data received before the course of citrulline malate.

No significant changes were established from the side of indices regarding neutrophil functional activity after the drug usage.

The obtained data are confirmed by the fact that L-arginine is a potential immunomodulator. Use of the drug regulates the immune factors. With increasing the plasma L-arginine concentration, the activity of lymphocytes — normal and lymphokine-activated killers — is increased, the production of interleukin-2 is intensified. The activity of T-cells is increased by L-arginine and has immunostabilizing effect [10].

ВИСНОВКИ

Застосування курсу цитруліну малату для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій,

➤ призводило до підвищення вмісту у сироватці крові L-аргініну та стабільних метаболітів NO (нітрит, сума нітриту і нітрату);

➤ сприяло зменшенню тривалості періоду відновлення і збільшенню тривалості періоду гіперкомпенсації термографічного показника кровообігу в оклюзійній пробі з реактивною гіперемією, що свідчить підвищення ендотелійзалежної вазодилатації і вазомоторної спроможності ендотелію;

➤ мало антиоксидантний вплив: зниження вмісту у сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують тіобарбітуровою кислотою при підвищенні активності антиоксиданту каталази;

➤ призводило до суттєвого зниження частоти бронхоспазму у обстежених дітей;

➤ здійснювало імуномодулюючий ефект: підвищення відсотку T-лімфоцитів, нормалізацію їх субпопуляційного складу;

➤ характеризувалося наявністю тенденції до поліпшення процесів вегетативної регуляції серцевого ритму і реполяризації серцевого м'яза.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанова Е. И., Вдовенко В. Ю., Кондрашова В. Г., Колпаков И. Е. Чернобыльская катастрофа и здоровье детей. Новая медицина тысячелетия. 2010. № 4. С. 18-22.
2. Степанова Е. И., Колпаков И. Е., Кондрашова В. Г., Литвинец О. М. Оксид азота і перекисне окислення ліпідів у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 261-269
3. Поляков В. В., Сенаторова А. С. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Міжнародний медичний журнал. 2012. Т. 18, № 2. С. 32-36.
4. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. Consilium medicum Ukraine. 2008. № 11. С. 38-40.
5. Степанова Е. И., Березовский В. Я., Колпаков И. Е., Кондрашова В. Г., Литвинец О. М. Ендотелійзалежна реакція судин та вегетативний гомеостаз у дітей, які проживають на радіоактивно забруднених територіях. Лікарська справа. 2013. № 2. С. 32-38.
6. Степанова Е. И., Колпаков И. Е., Кондрашова В. Г., Вдовенко В. Ю., Литвинец О. М., Скварська О. О., Зигало В. М. Поліморфізм генів NO-синтази, як фактор ризику в розвитку ендотеліальної дисфункції, функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій. 36.

CONCLUSIONS

Use of the citrulline malate course to correct endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated territories

➤ resulted in the increased content of serum L-arginine and NO stable metabolites (nitrite, amount of nitrite and nitrate);

➤ it contributed to reduce the duration of recovery period and to increase the duration of the hypercompensation period of thermographic circulation index at occlusive test with reactive hyperemia, indicating an increase of endothelium dependent vasodilatation and endothelial vasomotor capacity;

➤ it had the antioxidant effect: a decrease in content of serum LPO end products that react with thiobarbituric acid under the increased activity of antioxidant catalase;

➤ it led to significant decrease in frequency of bronchospasm in examined children;

➤ it made the immunomodulatory effect: an increase of T-lymphocytes percentage, and normalization of their subpopulation composition;

➤ it was characterized by the presence of a tendency to improve the processes of autonomic regulation of cardiac rhythm and repolarization of the heart muscle.

REFERENCES

1. Stepanova Yel, Vdovenko YuV, Kondrashova VG, Kolpakov IYe. [Chernobyl catastrophe and health of children]. Novaya Medicina Tsyacheletiya. 2010;(4):18-22. Russian.
2. Stepanova Yel, Kondrashova VG, Kolpakov IYe, Litvinets OM. [Nitric oxide and lipid peroxidation in children-residents of radioactively contaminated territories]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;(18):261-9. Ukrainian.
3. Polyakov W, Senatorova AS. [The clinical significance of endothelial dysfunction in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma]. Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal. 2012;18(2):32-6. Russian.
4. Holovchenko YuY, Treshchynskaia MA. [The review of modern concepts of endothelial dysfunction]. Consilium medicum of Ukraine. 2008;(11):38-40. Ukrainian.
5. Stepanova Yel, Berезovskij VyA, Kolpakov IYe, Kondrashova VG, Lytvynets OM [Endothelium dependent vascular reaction and vegetative homeostasis in children living in radioactively contaminated areas]. Likars'ka sprava. 2013;(2):328. Ukrainian.
6. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Kondrashova VH, Vdovenko WYu, Lytvynets OM, Skvarska OO, Zyhala VM. [Polymorphism of NO-synthase genes as a risk factor in the development of endothelial dysfunction, functional disorders of the respiratory system and the autonomic nervous system in children, residents of radioactively

- наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2015. Вип. 24 (3). С. 354-263.
7. Bai Y., Sun L., Yang T., Sun K., Chen J., Hui R. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89, no. 1. P. 77-84.
8. Коноплева Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции. *Therapia.* 2011. Т. 56, №3. С. 26-30.
9. Болотна Л. А., Кучук Ю.В.Метаболізм L-аргініну та оксид азоту у хворих на atopічний дерматит. *Дерматологія та венерологія.* 2006. Т. 34, №4. С.10-16.
10. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. *Укр. мед. часопис.* 2011. Т. 5 (85), № IX/X.C. 97-109.
11. Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях: патент № 93262 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) / Степанова Є. І., Колпаков І. Є, Василенко В. В., Вдовенко В. Ю., Литвинец О. М., Кондрашова В. Г., Леонович О. С. ; заявник Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України. № u201403793; заявл. 11.04.2014; опубл. 25.09.2014, Бюл. №18, 2014 р.
12. Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J. A. Analisis of nitrite and nitrate in biological fluids. *Analytical Biochemistry.* 1982. Vol. 126, no. 1. P. 131-138.
13. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. Київ : Здоров'я, 1971. 216 с.
14. Березовський В. Я., Динник О. Д., Літовка І. Г. Реактивна гіперемія, як показник якості функціонування ендотелію. *Медична гідрологія та реабілітація.* 2006. Т. 6, № 1. С. 4-11.
15. Методи оцінки вільнорадикального окислення та стану антиоксидантної системи організму у клінічній практиці : методичні рекомендації. Київ : Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 2007. 23 с.
16. Савельев Б. П., Ширяева И. С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков : руководство для врачей. М. : Медицина, 2001. 231 с.
17. Романенко А.Е., Бебешко В. Г., Чумак А. А. [и др.]. Иммунологические методы в оценке состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации : методические рекомендации. Киев : Научный центр радиационной медицины АМН Украины, 1998. 21 с.
18. Orea-Tejeda A., Orozco-Gutierrez J.J., Castiello-Martinez L., Keirns-Davies C, Montano-Hernandez P, Vazquez-Diaz O, Valdespino-Trejo A, Infante O, Martinez-Memije R. The effect of L-arginine and citrylline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Carchiology Jourhal.* 2010. Vol. 17, no. 5. P. 464-470.
19. Bucer R. H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007. Vol. 137, no. 6. P. 1650S-1655S.
20. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией. *Укр. мед. часопис.* 2010. Т. 75, № 1. С. 24-30.

- contaminated areas]. *Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka.* 2015;24(3):354-63. Ukrainian.
7. Bai Y, Yang T, Sun K, Sun K, Chen J, Hui R. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):77-84.
8. Konopleva LF. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular disease and methods of its correction]. *Therapia.* 2011;56(3):26-30. Russian.
9. Bolotna LA, Kuchuk YuV. [The metabolism of L-arginine and nitric oxide in patients with atopic dermatitis]. *Dermatology and Venerology (Kyiv).* 2006;34(4):10-16. Ukrainian.
10. Treshchinskaya MA. [Theoretical and practical aspects of L-arginine use for the purpose of the prevention of cerebrovascular pathology]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2011;5(85):97-109. Russian.
11. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Vasylenko V.V. et al. inventors; State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine», assignee. [Method of forming high-risk groups for the development of endothelial dysfunction in children living in radiation contaminated areas]. *Ukraine patent 93262 UA,* 2014 September 25. Ukrainian.
12. Green LC, Wagner DA, Glogowski JA. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids. *Analytical biochemistry.* 1982;126(1):131-8.
13. Veremeenko KN. [Proteolytic enzymes and their inhibitors in clinical practice]. *Kyiv: Zdorov'ya;* 1971. 216 p. Russian.
14. Berzovs'kyu VYa, Dynnyk OD, Litovka IH. [Reactive hyperemia how Quality Score of functioning endothelium]. *Medychna hidrolohiya ta reabilitatsiya.* 2006;6(1):4-11. Ukrainian.
15. [Methods for evaluation of free radical oxidation and antioxidant system of the organism in clinical practice: guidelines]. *Kyiv: National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine;* 2007. 23 p. Ukrainian.
16. Savel'ev BP, Shiyaeva IS. [Functional parameters of the respiratory system in children and adolescents: A Guide for Physicians]. *Moscow: Meditsina;* 2001. 231 p. Russian.
17. Romanenko AE, Bebeshko VG, Chumak AA et al. [Immunological methods in the assessment of the health status of persons exposed to ionizing radiation: guidelines]. *Kyiv: SI «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine»;* 1998. 21 p. Russian.
18. Orea-Tejeda A, Orozco-Gutierrez JJ, Castiello-Martinez L, Keirns-Davies C, Montano-Hernandez P, Vazquez-Diaz O, Valdespino-Trejo A, Infante O, Martinez-Memije R. The effect of L-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J.* 2010;17(5):464-70.
19. Bxger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007;137(6):1650-5.

21. Oka R. K., SzubaA., GiacominiJ. C., CookeJ. P. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc. Med.* 2005. Vol. 10, no. 4. P. 265-274.
22. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины (обзор литературы). *Укр. мед. часопис.* 2009. Т. 74, № 6. С. 11-16.
23. Коноплева Л. Ф., Андреев Е. В. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются. *Therapie.* 2010. Т. 51, № 10. С. 64-68.
24. Рябченко Н. И., Коноплянников А. Г., Иванник Б. П., Рябченко В. И., Конопляникова О. А., Дзиковская Л. А., Синькова Р. В., Антошина М. М., Насонова В. А., Фесенко Э. В. Радиопротекторные и антистрессовые свойства модуляторов продукции оксида азота. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2005. Т. 45, №1. С. 68-72.
25. Голиков П. П., Леманев В. Л., Ахметов В. В. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновим диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерии. *Клин. медицина.* 2004. № 7. С. 15-19.
26. Победьонна Г. П. Роль змін показників перекисного окислення ліпідів, ферментів антиоксидантного захисту та метаболітів оксиду азоту у формуванні системного окислювального стресу у хворих із загостренням бронхіальної астми. Лікарська справа (Врачебное дело). 2005. № 5-6. С. 36-40.
27. Федорова Г. О., Богатирьова О. В. Мідь-залежні антиоксиданти та вміст нітратів/нітритів при лікуванні важкообпечених препаратами L-аргініну. Кровообіг та гемостаз (Circulation and haemostasis). 2015. Т. 47-48, № 1-2. С. 158-159.
28. Звягина Т. В., Аникеева Т. В., Белоконов Т. М. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии. *Український пульмонологічний журнал.* 2002. № 1. С. 66-68.

20. Babushkina AB. [Effeciency of oral L-arginine in patients with endothelial disfuncin]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2010;75(1):24-30. Russian.
21. Oka RK, Szuba A, Giacomini JC, Cooke JP. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2005;10(4):265-74.
22. Babushkina AB. [L-arginine in terms of evidence-based medicine (literature review)]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2009;74(6):11-6. Russian.
23. Konoplyova LF, Andreev EB. [L-arginine in patients with coronary heart disease: studies are continued]. *Therapie.* 2010;51(10):64-8. Russian.
24. Ryabchenko NI, Konoplyannikov AG, Ivannik BP, Ryabchenko VI, Konoplyannikova OA, Dzikovskaya LA, Sin'kova RV, Antoshchina MM, Nasonova VA, Fesenko EV. [Radioprotective and anti-stress properties of the modulators of the production of nitric oxide]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2005;45(1):68-72. Russian.
25. Golikov PP, Lemenev VL, Akhmetov WV. [The character of relationship of nitric oxide with angiotensin-converting enzyme and malonyl dialdehyde in patients with atherogenic stenosis of internal carotid artery]. *Klin. meditsina.* 2004;7:15-9. Russian.
26. Pobed'onna HP. [The role of changes in the indices of lipid peroxidation, enzymes of antioxidant protection and nitric oxide metabolites in the formation of systemic oxidative stress in patients with exacerbation of bronchial asthma]. *Likars'ka sprava (Vrachebnoe delo).* 2005;5-6:36-40. Ukrainian.
27. Fedorova HO, Bogatyriova OV. Copper dependent antioxidants and nitrates / nitrites content in the treatment of heavily burned patients by L-arginine drugs. *Krovoobih ta hemostaz (Circulation and haemostasis).* 2015;47-48(1-2):158-9. Ukrainian.
28. Zviyagina TV, Anikeeva TV, Belokon TM. [The clinical significance of changes in the metabolism of nitric oxide in pulmonology]. *Ukrayins'kyi pul'monolohichnyi zhurnal.* 2002;(1):66-8. Russian.

Стаття надійшла до редакції 05.04.2017

Received: 05.04.2017

УДК: 616.728.2-77-073:57.088.6

М. М. Ткаченко¹, П. О. Король^{1,2}✉¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, б-р Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна²Київська міська клінічна лікарня № 12, вул. Підвисоцького, 4а, Київ, 01103, Україна

РОЛЬ ТРИФАЗОВОЇ ОСТЕОСЦИНТИГРАФІЇ ПРИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ КУЛЬШОВИХ І КОЛІННИХ СУГЛОБІВ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

Мета: визначити діагностичну роль трифазової остеосцинтиграфії (3-ф ОСГ) у ранньому прогнозуванні параендопротезних ускладнень кульшових і колінних суглобів учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Матеріал та методи. У 75 пацієнтів чоловічої статі, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з ураженнями кульшових і колінних суглобів різного генезу, методом 3-ф ОСГ досліджено радіонуклідні кінетичні параметри включення та розподілу радіофармпрепарату (РФП) в ділянках ушкоджених суглобів.

Результати. Встановлено, що обчислення кількісних показників кінетики індикатора на різних етапах 3-ф ОСГ дозволило визначити статистично достовірні відмінності метаболічних змін при вогнищевих ураженнях в суглобових структурах. Тим самим підвищено диференційно-діагностичні можливості радіонуклідного методу обстеження хворих при ендопротезуванні кульшових і колінних суглобів.

Висновки. Кінетика остеотропних РФП в осередках фіксації уражених кульшових і колінних суглобів при інфекційно-запальних процесах характеризується переважанням ретенції та питомого накопичення препарату в ранній статичній фазі і відстроченій статичній фазі 3-ф ОСГ порівняно з вогнищами фіксації РФП при деформуючих остеоартрозах, що корелює з відмінностями деструктивно-репаративних процесів у них.

Ключові слова: остеосцинтиграфія, ендопротезування, кульшові та колінні суглоби, радіофармпрепарат.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 476–483.

М. М. Tkachenko¹, P. O. Korol^{1,2}✉¹Bohomolets National Medical University, 01601, Kiev, T. Shevchenko Blvd, 13, Ukraine²Kiev Clinical City Hospital #12, 01103, Kiev, Pidvysotskoho str., 4a, Ukraine

The role of three-phase bone scintigraphy in arthroplasty of hip and knee joints of clean-up workers of Chornobyl accident

Objective. The objective of the work to determine the diagnostic role of the three-phase bone scintigraphy (3-F BS) in the early prediction of paraendoprosthetic complications of the hip and knee joints of the participants in clean-up workers of Chornobyl accident.

Material and methods. The 3-F BS method were investigated the radionuclide kinetic parameters of the inclusion and distribution of radiopharmaceuticals (RF) in damaged joints in the 75 male clean-up workers.

Results. It was established that calculating the quantitative indices of kinetics of the drug at various stages of the 3-F BS allowed to determine statistically significant differences in metabolic changes in focal lesions in articular structures. Thus, the differential diagnostic capabilities of the radionuclide method of examination of patients with arthroplasty of the hip and knee joints are elevated.

Conclusions. The kinetics of osteotropic RF in the foci of fixing the damaged hip and knee joints in the infectious and inflammatory processes is characterized by the predominance of retention and specific accumulation of the drug in the early static phase and the delayed static phase of the 3-F BS compared with the centers of fixation of RF in deforming osteoarthroses, which correlates with the differences in destructive- reparative processes in them.

Key words: bone scintigraphy, arthroplasty, hip and knee joints, radiopharmaceuticals.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:476–483.

✉ Король Павло Олександрович, e-mail: p.korol@online.com.ua

ВСТУП

В останні десятиріччя набуває значної актуальності питання захворюваності на дистрофічно-дегенартивну патологію кульшових і колінних суглобів учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) [1, 2]. Це пов'язано, по-перше, з інтенсифікацією статичного навантаження на дані суглоби, по-друге, — з негативним впливом іонізуючого випромінювання на кістково-хрящовий апарат, а також погіршенням демографічної ситуації в Україні та збільшенням частки осіб пенсійного віку, які складають основний масив хворих з ураженнями кульшових і колінних суглобів [1, 3].

Тотальне ендопротезування є революцією в лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань і травм кульшових та колінних суглобів. Завдяки цьому методу лікування, хворі швидко відновлюють працездатність і повертаються до повноцінного життя [4]. Ендопротезування кульшових та колінних суглобів при їх патологічній нестабільності є актуальним провідним методом ортопедичної корекції, що дозволяє значно покращити якість життя [5]. Інтенсивний розвиток ендопротезування кульшових суглобів, поряд з високим реабілітаційним потенціалом даної операції, супроводжується збільшенням кількості випадків глибокої інфекції в ділянці хірургічного втручання, що складає, за даними вітчизняних і закордонних авторів, від 0,3 до 1 % при первинному ендопротезуванні, та більше 4 % — при ревізійному [6, 7]. Лікування інфекційних ускладнень після зазначених операцій — процес тривалий, що потребує застосування дорогих медикаментів і матеріалів [8].

Питання лікування пацієнтів, у яких розвинулось параендопротезне ускладнення після ендопротезування кульшових та колінних суглобів, і надалі залишаються актуальною темою для дискусій серед фахівців. Раніше було абсолютно неприпустимим імплантувати ендопротез в уражену інфекцією ділянку [1]. Однак розвиток розуміння септичного процесу, пов'язаного з імплантами, а також прогрес у хірургічній техніці зробили можливим успішне ендопротезування в даних умовах. Більшість хірургів згодні, що видалення компонентів ендопротезу та ретельна хірургічна обробка рани є важливим етапом лікування хворого [5, 7]. Однак з приводу того, який з інструментальних методів є найбільш ефективним у ранній діагностиці гострих параендопротезних ускладнень при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів і досі не існує єдиної думки.

INTRODUCTION

In recent decades, the issue of morbidity on the degenerative-degenerative pathology of the hip and knee joints of clean-up workers has been acutely relevant [1, 2]. This is due, firstly, to the intensification of the static load on the joints, and secondly, with the negative effect of ionizing radiation on the bone and cartilage apparatus, as well as the deterioration of the demographic situation in Ukraine and an increase in the proportion of persons of retirement age who make up the main massif patients with lesions of the hip and knee joints [1, 3].

Total arthroplasty is a revolution in the treatment of degenerative-dystrophic diseases and traumas of the hip and knee joints. Due to this method of treatment, patients quickly restore their ability to work and return to full-fledged life [4]. Arthroplasty of hip and knee joints with their pathological instability is an actual leading method of orthopedic correction, which can significantly improve the quality of life [5]. Intensive development of arthroplasty of hip joints, along with the high rehabilitation potential of this operation, is accompanied by an increase in the number of cases of severe infection in the field of surgical intervention, which, according to domestic and foreign authors, ranges from 0.3% to 1% at the primary arthroplasty bath, and more 4 % — with a revision [6, 7]. Treatment of infectious complications after these operations is a long process that requires the use of expensive medicines and materials [8].

The issue of treating patients who developed a paraendoprosthetic complication after the hip and knee arthroplasty is still a topical issue for discussions among specialists. Previously, it was completely unacceptable to implant the endoprosthesis in the affected area [1]. However, the development of understanding of the septic process associated with implants, as well as the progress in surgical technique, made possible a successful arthroplasty in these conditions. Most surgeons agree that removal of the components of the endoprosthesis and thorough surgical treatment of the wound are an important step in the treatment of the patient [5, 7]. However, as to which of the instrumental methods is most effective in early diagnosis of acute paraendoprosthetic complications during arthroplasty of the hip and knee joints, there is still no consensus.

МЕТА

Визначити діагностичну роль трифазової остеосцинтиграфії (3-ф ОСГ) у ранньому прогнозуванні параендопротезних ускладнень кульшових і колінних суглобів учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Основну групу представлено 75 пацієнтами, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з ураженнями кульшових і колінних суглобів різного генезу, чоловічої статі, віком від 17 до 85 років. Середній вік обстежених пацієнтів – $(57,2 \pm 12,4)$ років. Загальна кількість осіб контрольної групи – 42 пацієнти, віком від 25 до 73 років, середній вік – $(58,3 \pm 9,3)$ років. Контрольну групу представлено пацієнтами, у яких були відсутні скарги та клінічні симптоми, характерні для ураження кульшових і колінних суглобів.

Усім пацієнтам 3-ф ОСГ проводили за стандартним протоколом [9, 10]:

- I етап – ангиографічна фаза (АФ); проводилась одразу після внутрішньовенного болюсного введення 600–800 МБк ^{99m}Tc -метилендіфосфонату (^{99m}Tc -MDP);
- II етап – рання статична фаза (РСФ); виконувалась в статичному режимі одразу після закінчення збору АФ, збір інформації протягом 120 с;
- III етап – відстрочена статична фаза (ВСФ); проводилась через 2 – 4 год після введення РФП, виконувалась в статичному режимі.

Після отримання зображень та проведення стандартних операцій комп’ютерної обробки діагностичної інформації, проводили візуальну оцінку зон, що досліджувались. Ділянки локалізувались переважно в проекціях структур суглобових комплексів кульшових та колінних суглобів, а також в проекції проксимальних ділянок стегнової та великогомілкової кісток. Форма, розміри та інтенсивність візуалізації ділянок варіювали в широких межах. Природу кожного з осередків було чітко визначено за результатами клініко-інструментальних (вивчення анамнезу, об’єктивного статусу, лабораторних даних) і променевих (рентгенографія, комп’ютерна томографія (КТ), ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансна томографія (МРТ)) методів, підтверджено повторними сцинтиграфічними обстеженнями. З метою аналізу інформації всі вогнища розподілено на групи, які розташували в порядку наростання інтенсивності ушкоджень кісткової тканини, агресивності патологічних змін: 1-ша група – аваскулярний некроз; 2-га група – деформуючий остеоартроз; 3-тя група – посттравматичний остеоартроз; 4-та

OBJECTIVE

The aim of this work is to determine the diagnostic role of 3-F BS in the early prediction of paraendoprosthetic complications of the hip and knee joints of clean-up workers.

MATERIAL AND METHODS

The main group is represented by 75 clean-up workers with lesions of hip and knee joints of different genesis, males aged from 17 to 85 years old. The average age of the examined patients was 57.2 ± 12.4 . The total number of control group was 42 patients aged 25 to 73 years old, mean age 58.3 ± 9.3 . The control group was presented by patients who had no complaints and clinical symptoms that were characteristic of lesions of the hip and knee joints

For all patients, 3-F BS was performed according to the standard protocol [9, 10]:

- Stage I – angiographic phase (AF); was performed immediately after intravenous bolus injection of 600–800 MBq of ^{99m}Tc -methylenediophosphonate (^{99m}Tc -MDP);
- Stage II – Early static phase (ESF); was performed in a static mode immediately after the AF collection, the collection of information for 120 s;
- Stage III – deferred static phase (DSF); was carried out in 2 – 4 years after the introduction of ESF, was performed in static mode.

After receiving the images and performing standard computer diagnostic information processing operations, they performed a visual assessment of the investigated areas. The sites were localized mainly in the projections of the structures of the articular complexes of the hip and knee joints, as well as in the projection of the proximal regions of the femur and tibia. The shape, size and intensity of the visualization of the plots varied widely. The nature of each of the cells was clearly determined by the results of clinical and instrumental studies (anamnesis, objective status, laboratory data) and radiation (X-ray, computer tomography (CT), ultrasound (US), magnetic resonance imaging (MRI)) methods confirmed by repeated scintigraphic examinations. In order to analyze the information, all foci are divided into groups that are arranged in order of increasing the intensity of bone injury, aggressiveness of pathological changes: 1st group – avascular necrosis; 2nd group – deforming osteoarthritis; 3rd group – post-traumatic osteoarthritis; 4th group – rheumatoid

Таблица 1

Розподіл учасників ліквідації аварії на ЧАЕС за первинним діагнозом.

Table 1

Distribution of the ChNPP accident clean-up workers by the primary diagnosis.

Групи хворих / groups of patients	Абсолютне число / absolute number	%
Деформуючий остеоартроз / deforming osteoarthritis	24	32,0
Аваскулярний некроз / avascular necrosis	16	21,3
Ревматоїдний артрит / revmatoid arthritis	20	26,7
Посттравматичний остеоартроз / post-traumatic osteoarthritis	15	20.0
Усього / total:	75	100,0

група – ревматоїдний артрит. Розподіл хворих за первинним діагнозом представлено у табл. 1.

В кожній групі пацієнтів було обчислено радіонуклідні параметри включення і розподілу РФП у патологічних вогнищах:

- F – питоме максимальне накопичення РФП в осередку 3-ф ОСГ;
- P – коефіцієнт відносного накопичення в осередку 3-ф ОСГ;
- A – асиметрія накопичення РФП при 3-ф ОСГ у патологічному вогнищі та симетричний неушкодженій ділянці;
- параметри квазілінійної апроксимації фази рівноважної концентрації ангиографічної кривої (a – кутовий коефіцієнт; b – початкова ордината);
- F Σ – площа під ангиографічною кривою;
- Ir – індекс ретенції (%).

Для обробки результатів досліджень використовували пакет статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами аналізу радіонуклідних показників АФ, РСФ та ВСФ було виявлено закономірності фіксації РФП в динаміці у патологічних осередках суглобових структур різної природи. Так, підвищення інтенсивності кровотоку при деформуючих остеоартрозах, посттравматичних процесах і ревматоїдному артриті в АФ вказувало на інтенсифікацію артеріального кровопостачання таких вогнищ внаслідок активного запалення, впливу інфекційного агента або підвищеної остеолітичної активності. Інтегральна перфузія ділянок з дегенеративно-дистрофічними змінами і остеонекрозом перевищувала показники контрольної групи за рахунок гіперемії, тканинного набряку та впливу медіаторів запалення; у вогнищах ревматоїдного артрити – кровонаповнення тканин було значно більшим за рахунок підвищення проникності судин,

arthritis. Distribution of patients with primary diagnosis is presented in the Table. 1.

Radionuclide parameters of inclusion and distribution of radiopharmaceuticals in pathological centers were calculated in each group of patients:

- F – Specific maximum accumulation of RF in the area of 3-F BS;
- P – relative accumulation ratio in the area of 3-F BS;
- A – asymmetry of accumulation of RF during 3-F BS in pathological center and symmetric intact site;
- parameters of quasi-linear approximation of the phase of equilibrium concentration of angiographic curve (a – angular coefficient; b – initial ordinate);
- F Σ – area under the angiographic curve;
- Ir – retention index (%).

To process the received data, the statistical software package of IBM SPSS Statistics Base v.22 was used.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of analysis of radionuclide indices AF, ESF and DSF, the patterns of fixation of RF in dynamics in pathological cells of articular structures of different nature were revealed. Thus, increasing the intensity of blood flow in deforming osteoarthritis, post-traumatic processes and rheumatoid arthritis in the AF indicated an intensification of arterial blood supply to such centers due to active inflammation, the influence of an infectious agent or increased osteolytic activity. Integral perfusion of sites with degenerative-dystrophic changes and osteonecrosis exceeded the control group’s parameters due to hyperemia, tissue edema and the influence of inflammatory mediators; in the foci of rheumatoid arthritis – the blood filling of the tissues was significantly higher due to increased vascular permeability, due to the

внаслідок дії інфекційних агентів, активації факторів резорбції та синтезу мінеральних компонентів, ангиогенезу.

Вимивання РФП з різних за природою ділянок також мало свої відмінні риси — так, аваскулярні осередки поводити себе аналогічно нормальній кістковій тканині, не затримуючи препарат. Ретенція РФП підвищувалась при посттравматичних остеоартрозах і ревматоїдних артритах, що свідчило про високу екстракційну здатність таких осередків. Асиметрія фіксації РФП у патологічному осередку та симетричній неушкодженій ділянці також була вищою для 3-ї і 4-ї груп вогнищ, що свідчило на користь більш інтенсивної затримки препарату у них.

З метою визначення достовірності відмінностей отриманих кінетичних показників для осередків різної природи, було проаналізовано співвідношення статистичної ймовірності їх різниці у груп вогнищ, що досліджувались. Кожен параметр порівнювався з аналогічним у своїй групі. За результатами статистичного аналізу слід зазначити, що аваскулярні осередки достовірно відрізнялись від вогнищ при деформуючому і посттравматичному артрозі лише за показниками індексу ретенції та асиметрії фіксації у ВСФ; в АФ не відмічалось суттєвих відмінностей для цих груп вогнищ. Параметри ангиограм артритичних вогнищ також не мали істотних відмінностей від інших осередків, окрім ділянок при ревматоїдному артриті. F_{Σ} для 4-ї групи достовірно перевищувала показники контрольної, 1-ї та 2-ї груп вогнищ ($p < 0,05$); при посттравматичних остеоартрозах цей показник, незважаючи на високе середнє значення, істотно не відрізнявся від інших осередків, за винятком контрольної групи. Коefіцієнт відносного накопичення РФП в АФ також мав достовірні відмінності для ревматоїдного артриту порівняно з контрольною, 1-ю та 2-ю групами осередків ($p < 0,05$). Для 4-ї та усіх інших груп достовірно відрізнялись значення питомого накопичення РФП у РСФ ($p < 0,05$) та ВСФ ($p < 0,05$). Важливим було також визначення індексу ретенції, що мав достовірні відмінності у вогнищах деформуючого і посттравматичного остеоартрозу, ревматоїдного артриту ($p < 0,05$). Асиметрія накопичення РФП у патологічному вогнищі та симетричній неушкодженій ділянці у ВСФ достовірно відрізнялась в усіх групах, крім 3-ї та 4-ї груп вогнищ. Цей показник в АФ статистично достовірно був вищим для ревматоїдного артриту, а у РСФ — показники у групах між собою статистично не відрізнялись. Загалом, найбільша кількість достовірно відмінних показників в усіх трь-

ох фазах відмічалась між вогнищами при ревматоїдному артриті і ділянками при асептичному некрозі та деформуючому остеоартрозі, при цьому більш інформативними виявились показники статичних фаз. Параметри АФ мали суттєві відмінності лише у групах з максимально різними метаболічними процесами — у асептичних вогнищах і вогнищах при ревматоїдному артриті. Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок, що обчислення кількісних показників кінетики РФП на різних етапах 3-ф ОСТ дозволило визначити статистично достовірні відмінності метаболічних змін при вогнищевих ураженнях в суглобових структурах. Тим самим підвищено диференційно-діагностичні можливості радіонуклідного методу обстеження хворих при ендопротезуванні кульшових і колінних суглобів.

The washing of RF from different sites by nature also had its own distinctive features — so, the avascular areas behaved similarly to normal bone tissue without delaying the drug. The retention of RF was increased in post-traumatic osteoarthritis and rheumatoid arthritis, indicating a high extractive ability of such areas. The asymmetry of fixation of RF in the pathological areas and the symmetric intact site was also higher for the 3rd and 4th groups of centers, which was indicative of the more intensive drug delay in them.

In order to determine the reliability of the differences in the obtained kinetic parameters for cells of different nature, the correlation of statistical probability of their difference in the groups of investigated centers was analyzed. Each parameter was compared to that of the same group. According to the results of the statistical analysis, it should be noted that the avascular areas differed significantly from the centers in the case of deforming and post-traumatic arthrosis only on the basis of indexes of retention and asymmetry of fixation in the DSF; in the AF there were no significant differences for these groups of centers. The parameters of angiograms of arthritic centers also did not differ significantly from other areas, except for rheumatoid arthritis sites. F_{Σ} for the 4th group significantly exceeded the indicators of the control, 1st and 2nd groups of centers ($p < 0,05$); in post-traumatic osteoarthritis, this indicator, despite the high average, did not differ significantly from other areas, with the exception of the control group. The coefficient of relative accumulation of RF in the AF also had a significant difference for rheumatoid arthritis compared with the control group, 1st and 2nd groups of areas ($p < 0.05$). For the 4th and all other groups, the values of specific accumulation of RF in ESF ($p < 0.05$) and DSF ($p < 0.05$) significantly differed significantly. It was also important to determine the retention index, which had credible differences in the centers of deforming and post-traumatic osteoarthritis, rheumatoid arthritis ($p < 0.05$). The asymmetry of the accumulation of RF in the pathological center and the symmetric intact section in the AFF significantly differed in all groups except for the 3rd and 4th groups of lesions. This indicator in the AF was statistically significantly higher for rheumatoid arthritis, and in the ESF, the rates in the groups were not statistically different. In general, the largest num-

ber of significantly different indicators in all three phases was observed between centers in rheumatoid arthritis and sites with aseptic necrosis and deforming osteoarthritis, while static phases were more informative. The parameters of the AF had significant differences only in the groups with the most different metabolic processes — in aseptic centers and foci at rheumatoid arthritis. Summing up the obtained results, we can conclude that the calculation of quantitative indicators of kinetics of the RF at different stages of the 3-F BS allowed determining statistically significant differences in metabolic changes in focal lesions in the articular structures. Thus, the differential diagnostic capabilities of the radionuclide method of examination of patients with arthroplasty of the hip and knee joints are elevated.

За результатами аналізу кінетичних показників 3-ф ОСТ розроблено радіонуклідну модель «dual time-point imaging» динаміки включення та розподілу РФП при септичних і асептичних ураженнях суглобів (рис. 1).

Згідно з даною моделлю, в ранній статичній фазі 3-ф ОСТ — спостерігається поступове зростання відсотку включення і розподілу РФП в дистрофічно-дегенеративних та інфекційно-запальних вогнищах. Підвищення накопичення індикатора в інфекційно-запальних вогнищах і ділянках деформуючого остеоартрозу обумовлено підвищенням інтенсивності кровотоку в АФ, що вказувало на інтенсифікацію артеріального кровопостачання таких вогнищ, внаслідок активного запалення, впливу інфекційного агента або підвищеної остеобластичної активності.

According to the results of the analysis of kinetic indices of 3-F BS, a radionuclide model «dual time-point imaging» has been developed for the dynamics of inclusion and distribution of radiopharmaceuticals for septic and aseptic disease of joints (Fig. 1).

According to this model, in the early static phase of the 3-F BS — there is a gradual increase in the percentage of inclusion and distribution of RF in degenerative and degenerative and infectious-inflammatory foci. Increasing the accumulation of the indicator in inflammatory foci and areas of deforming osteoarthritis is due to an increase in the blood flow in the AF, indicating an intensification of arterial blood supply to such centers, due to active inflammation, the influence of an infectious agent or increased osteoblastic activity.

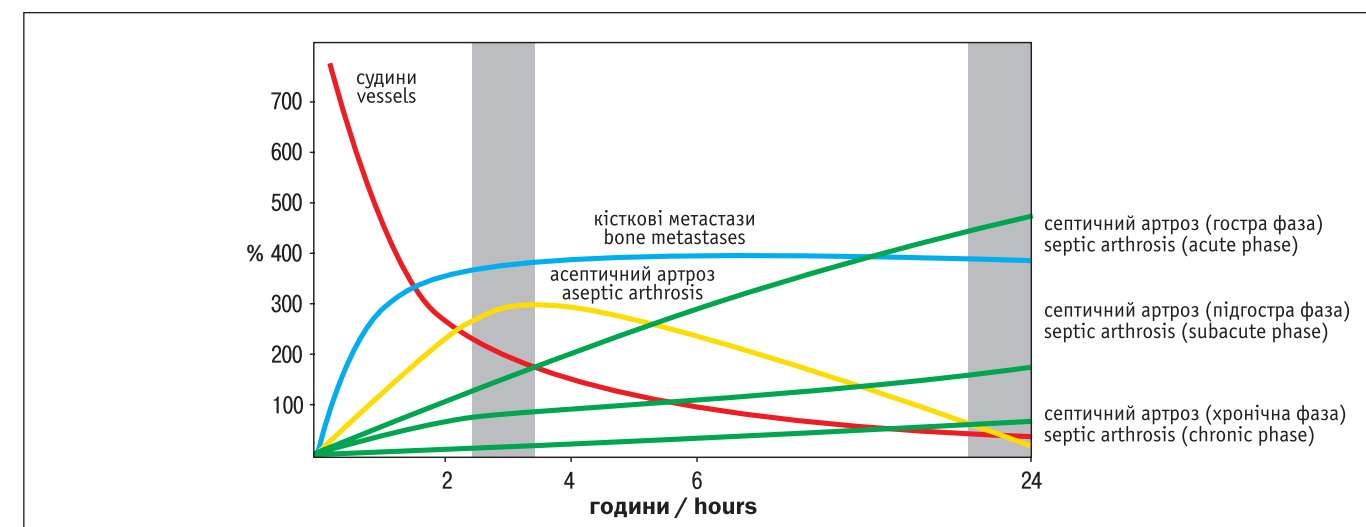


Рисунок 1. Радіонуклідна модель «dual time-point imaging» динаміки включення та розподілу РФП при септичних і асептичних ураженнях суглобів.

Figure 1. Radionuclide model «dual time-point imaging» dynamics of inclusion and distribution of radiopharmaceuticals for septic and aseptic disease of joints.

Найбільш показовим виявився аналіз параметрів відстроченої статичної фази 3-ф ОСГ — через добу після введення РФП. За даними аналізу, при деформуючому остеоартрозі відбувалась швидка елімінація радіологічного індикатора з патологічного вогнища, у зв'язку з активним вимиванням РФП, внаслідок зниження кровопостачання тканин ділянки — ретенційний «провал».

Слід зазначити, що у вогнищах ревматоїдного артрити, навпаки, спостерігалось поступове зростання відсотка накопичення індикатора у вогнищі, що обумовлено інтенсифікацією інтегральної перфузії цих ділянок, за рахунок підвищення проникності судин, внаслідок дії інфекційних агентів, активації факторів резорбції та синтезу мінеральних компонентів, ангиогенезу.

Таким чином, за результатами оцінки кінетичних параметрів 3-ф ОСГ ранньої і відстроченої статичних фаз, шляхом аналізу кривих «активність-час» радіонуклідної моделі «dual time point imaging» — у пацієнтів з асептичним процесом, можливе проведення ендопротезування без ризику виникнення параендопротезних ускладнень. В той час, як при діагностуванні септичного процесу — за даними мікробіологічної верифікації — в ділянці ураженого суглобу спостерігається експоненціальний зріст кривої радіонуклідної моделі «активність-час». Пацієнтам даної групи, з метою запобігання виникнення імплант-асоційованих ускладнень, доречно проводити курс антибактеріального лікування, згідно з чутливістю збудника до антибіотиків, без проведення ендопротезування на даному етапі.

ВИСНОВКИ

Зростання показників артеріального притоку та інтегральної перфузії при 3-ф ОСГ учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС відбувається у вогнищах гіперфіксації РФП при інфекційно-запальних процесах, за рахунок інтенсифікації в них остеобластичної активності і ангиогенезу, у порівнянні з дегенеративно-дистрофічними осередками фіксації РФП. Кінетика остеотропних РФП в осередках фіксації уражених кульшових і колінних суглобів при інфекційно-запальних процесах характеризується переважанням ретенції та питомого накопичення препарату в ранній статичній фазі і відстроченій статичній фазі 3-ф ОСГ порівняно з вогнищами фіксації РФП при деформуючих остеоартрозах, що корелює з відмінностями деструктивно-репаративних процесів у них. Практичне застосування радіонуклідної моделі «dual time point imaging» сприяє ранньому виявленню параендопро-

The most revealing was the analysis of the parameters of the delayed static phase of the 3-F BS — a day after the introduction of RF. According to the analysis, in case of deforming osteoarthritis there was a rapid elimination of the radiological indicator from the pathological focus, due to the active washing of the RF, due to the decrease in blood supply to the tissues of the site — a retention «failure».

It should be noted that in the foci of rheumatoid arthritis, on the contrary, there was a gradual increase in the percentage of accumulation of the indicator in the hearth due to the intensification of integral perfusion of these sites, due to increased vascular permeability, due to the action of infectious agents, activation of factors of resorption and synthesis of mineral components, and angiogenesis.

Thus, based on the results of the estimation of the kinetic parameters of the 3-F BS of the early and delayed static phases, by the analysis of the «activity-time» curves of the radionuclide model «dual time point imaging» — in patients with an aseptic process, it is possible to conduct an arthroplasty without the risk of paraendoprosthetic complications. While in the diagnosis of the septic process (according to the microbiological verification), an exponential growth of the curve of the radionuclide model «activity-time» is observed in the affected joint region. In patients of this group, in order to prevent the occurrence of implant-associated complications, it is appropriate to conduct a course of antibiotic treatment, according to the sensitivity of the pathogen to the antibiotics, without the arthroplasty at this stage.

CONCLUSIONS

The growth of arterial inflow and integral perfusion indices at 3-F BS of clean-up workers — at the centers of hyperfixation of RFP in infectious-inflammatory processes, due to the intensification of osteoblastic activity and angiogenesis in them, in comparison with degenerative-dystrophic areas of fixation of RF. The kinetics of osteotropic RF in the areas of fixing the damaged hip and knee joints in the infectious and inflammatory processes is characterized by the predominance of retention and specific accumulation of the drug in the early static phase and the delayed static phase of the 3-F BS compared with the centers of fixation of RF in deforming osteoarthroses, which correlates with the differences in destructive- reparative processes in them. The practical application of the dual time point imaging radionuclide model facilitates the

тезних ускладнень у післяопераційний період, зменшенню кількості ревізійних ендопротезувань та скороченню терміну реабілітаційно-відновлювальних заходів після ендопротезування учасників ліквідації аварії на ЧАЕС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Корж А. А., Кулиш Н. И., Танькут В. А. Современные взгляды на эндопротезирование и перспективы развития мобилизирующих операций на тазобедренном суставе. Ортопедия, травматология и протезирование. 2005. № 2. С. 1-5.
2. Мечев Д. С., Щербина О. В. Радіонуклідні методи дослідження скелету: роль в клінічній практиці. Радіологічний вісник. 2011. Т. 38, № 1. С. 23-25.
3. Вишняков А. Е. Современные взгляды на лучевые методы диагностики асептического некроза головки бедренной кости. Междунар. мед. журнал. 2006. № 1. С. 107-111.
4. Schlenkhoff C., Mantovani P., Randau T. The value of 99mTc bone scintigraphy in detecting a low grade infection of a total hip or knee arthroplasty. Eur. J. Nucl. Med. 2017. Vol. 44, Suppl. 2. P. 256.
5. Stuchin S. A. Anatomic diameter femoral heads in total hip arthroplasty: a preliminary report. J. Bone Joint Surg. Am. 2008. Vol. 90, Suppl. 3. P. 52-56.
6. Свешников А. А., Самчуков М. С. Ранняя диагностика дегенеративно-дистрофических изменений в тазобедренном суставе радионуклидными методами. Ортопедия, травматология, протезирование. 1988. № 10. С. 70-73.
7. Vadi S. K., Chouhan D. K., Gorla A. K. Potential adjunctive role of radiosynovectomy in primary synovial osteochondromatosis of the knee: a case report. Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2017. Vol. 51, № 3. P. 252-255.
8. Pellegrino T., Petretta M., Cantoni V. Relationship between WBC scintigraphy with Tc99m HMPAO-labeled leucocytes and clinical outcome in patients with suspected prosthetic joint infection. Eur. J. Nucl. Med. 2017. Vol. 44, Suppl. 2. P. 256.
9. Касаткин Ю. Н., Поцыбина В. В., Левчук Д. И. Остеосцинтиграфия при системных поражениях опорно-двигательного аппарата: параметры нормы, проблемы визуализации и анализа. Радиология-практика. 2003. № 3. С. 3134-3137.
10. Korol P., Tkachenko M. Diagnostic parameters of bone scintigraphy for knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. East European Scientific Journal. 2016. № 10. P. 38-39.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2017

early detection of paraendoprosthetic complications in the postoperative period, reducing the number of revisional arthroplasty and reducing the period of rehabilitation and restoration measures after arthroplasty of clean-up workers.

REFERENCES

1. Korzh AA, Kulish NI, Tankut VA. [Modern views on endoprosthetics and prospects for the development of mobilizing operations on the hip joint]. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2005;2:1-5. Ukrainian.
2. Mechev DS, Scherbina OV. [Methods of nuclear medicine for skeletal depression: role in clinical practice]. Radiological Bulletin. 2011;38(1):23-5. Ukrainian.
3. Vishnyakov AE. [Modern views on radiation methods for diagnosing aseptic necrosis of the femoral head]. Intern. honey. Journal. 2006;1:107-11. Russian
4. Schlenkhoff C, Mantovani P, Randau T. The value of 99mTc bone scintigraphy in detecting a low grade infection of a total hip or knee arthroplasty. Eur. J. Nucl. Med. 2017;44(2):256.
5. Stuchin SA. Anatomic diameter femoral heads in total hip arthroplasty: a preliminary report. J Bone Joint Surg Am. 2008; 90(3):52-6.
6. Sveshnikov AA, Samchukov MS. [Early diagnosis of degenerative-dystrophic changes in the hip joint by radionuclide methods]. Orthopedics, traumatology and prosthetic. 1988;10:70-3. Ukrainian.
7. Vadi SK, Chouhan DK, Gorla AK. Potential adjunctive role of radiosynovectomy in primary synovial osteochondromatosis of the knee: a case report. Nuclear Medicine and Molecular imaging. 2017;51(3):252-5.
8. Tc-99m HMPAO-labeled leucocytes and clinical outcome in patients with suspected prosthetic joint infection. Eur J Nucl Med. 2017;44(2):256.
9. Kasatkin YuN, Pocibina W, Levchuk DI. [Bone scintigraphy with systemic lesions of the musculoskeletal system: normal parameters, visualization and analysis problem]. Radiology-Practice. 2003;3:3134-7. Ukrainian.
10. Korol P, Tkachenko M. Diagnostic parameters of bone scintigraphy for knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. East European Scientific Journal. 2016;10:38-9.

Received: 22.05.2017

ПАМ'ЯТІ ІЛЛІ АРОНОВИЧА ЛІХТАРЬОВА IN MEMORIAM ILLYA LIKHTAROV

Минув майже рік, як пішов з життя відомий український вчений-біофізик, учасник ліквідації аварії на ЧАЕС, завідувач відділу дозиметрії та радіаційної гігієни Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН України, засновник і Генеральний директор Науково-дослідного інституту радіаційного захисту АТН України, доктор фізико-математичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, член Національної комісії з радіаційного захисту населення України, Лауреат Державних премій СРСР і України Ілля Аронович Ліхтарьов.

Almost a year ago passed away Illya A. Likhtarov, an outstanding Ukrainian biophysicist, a disaster fighter after Chernobyl accident, a head of the Department of Dosimetry and Radiation Hygiene of the National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, a founder and general director of the Ukrainian Radiation Protection Institute, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine, a member of the National Commission for Radiation Protection of Ukraine, and State Prizes Laureate of the USSR and Ukraine.



Ілля Аронович був видатним вченим світового масштабу, засновником дозиметричної наукової школи в Україні, мав багато звань та нагород. Але найголовніше і найцінніше те, що він був людиною з великої літери. Незважаючи на всі свої досягнення та регалії, Ілля Аронович вирізнявся скромністю, поважав інших людей незалежно від їхнього соціального та матеріального статусу і цим викликав повагу інших до себе. Ми пам'ятаємо про Іллю Аро-

Illya Likhtarov was an outstanding scientist of world importance and a founder of the dosimetric scientific school in Ukraine; he had a lot of titles and awards. But the main and the most valuable thing was the following: he was really a man with a capital M. In spite of all his achievements and regalia, Illya was notable for his modesty; he respected other people regardless of their social and pecuniary status and this caused respect of other persons to him. We remember his

новича, його небайдужість, чуйність і готовність допомогти у важку хвилину. Він був надзвичайно світлою постаттю з дивовижним розумом та добрим серцем.

І. А. Ліхтарьов народився 1 лютого 1935 року в м. Прилуки Чернігівської області України. Дитинство провів у Києві, який став його рідним містом на все життя. У 1955 році закінчив з відзнакою Київський геологорозвідувальний технікум, а вже у наступному році став студентом геологічного факультету Середньоазіатського політехнічного інституту (м. Ташкент). З III курсу почав працювати в Києві: спочатку в геофізичних партіях, а з 1960 по 1964 роки — інженером-фізиком радіологічної групи Київської обласної санітарно-епідеміологічної станції. У 1962 році закінчив з відзнакою Всесоюзний заочний політехнічний інститут у Москві за фахом «гірничий інженер-геофізик».

У 1964 році І. А. Ліхтарьов вступає до аспірантури Ленінградського НДІ радіаційної гігієни МОЗ РРФСР (нині — Санкт-Петербурзький НДІ радіаційної гігієни імені професора П.В. Рамзаєва). Під час навчання в аспірантурі Ілля Аронович досліджує дію радіоїоду на щитоподібну залозу, процеси обміну радіоїоду в організмі тварин та людини у нормальних умовах функціонування, а також при введенні препаратів стабільного йоду. Одним з добровольців, яким вводили радіоактивний йод, був сам І. А. Ліхтарьов. Результатом проведених досліджень стало створення методики профілактики ураження щитоподібної залози при надходженні радіонуклідів йоду в організм людини. Після успішного завершення цієї роботи, у 1969 р. він отримав ступінь кандидата технічних наук.

Майже 20 років (з 1969 по 1986) І. А. Ліхтарьов очолював лабораторію радіаційної біофізики Ленінградського НДІ радіаційної гігієни, яка займалась вивченням метаболізму радіонуклідів і дозиметрією внутрішнього опромінення людини. Під його керівництвом колектив молодих фахівців виконав великий комплекс досліджень метаболізму радіонуклідів йоду, тритію, стронцію, кальцію, плутонію та інших в організмі людини і тварин.

Розробка методів математичного моделювання процесів метаболізму в організмі людини, розрахунки доз внутрішнього опромінення, розробка та впровадження нормативів радіаційної безпеки при поводженні з радіонуклідами для професіоналів та населення — все це знаходилося у сфері діяльності лабораторії. За цей час Ілля Аронович захистив докторську дисертацію (1976 р.) та

sensibility, responsiveness, and readiness for help in a hard moment. He was immensely light figure with striking mind and kind heart.

I. Likhtarov was born on February 1, 1935 in the town of Pryluky in Chernihiv Oblast of Ukraine. He spent his childhood in Kyiv, which became his life-long hometown. In 1955 he graduated with honors from Kyiv geological surveyance technical school, and already next year he has entered the Faculty of Geology of the Central Asiatic Polytechic Institute (the city of Tashkent). From his 3rd year of study he started his carrier in Kyiv, first in geophysical parties and then from 1960 till 1964 as an engineer-physicist of the radiology group of Kyiv Regional Sanitary-Epidemiological Station. In 1962 he graduated with honors from All-USSR Correspondence Polytechnic Institute in Moscow as a 'mining engineer-geophysicist'.

In 1964, I. Likhtarov enrolled in graduate school at the Leningrad Institute of Radiation Hygiene (IRH; nowadays Prof. P. V. Ramzayev St. Petersburg Research Institute for Radiation Hygiene). There Illya Likhtarov investigates the effect of radioactive iodine in the thyroid gland, processes of radioiodine metabolism in organism of animals and humans under normal functioning conditions, as well as after injection of stable iodine medicines. One of volunteers who were injected with radioactive iodine was I. Likhtarov himself. The research resulted in elaboration of technique for prophylactic of the thyroid gland lesion after intake of iodine radionuclides in the human body. After successful accomplishing this work, in 1969 I. Likhtarov received his PhD degree.

Almost 20 years, from 1969 to 1986, Dr. Likhtarov led the Laboratory of Radiation Biophysics within the IRH responsible for studying radionuclide metabolism and dosimetry of internal human exposure. Under his leadership a group of young specialists conducted huge complex of research in the metabolism of iodine, tritium, strontium, calcium, plutonium and other radionuclides in humans and animals.

Elaboration of methods for mathematical modeling of metabolism processes in human organism, calculation of internal exposure doses, elaboration and implementation of standard for radiation safety of professionals and population while treating with radionuclides — all of this was within the scope of the laboratory. During that time Illya Likhtarov defended his thesis of Doctor of Sciences (1976) and got a



Співробітники лабораторій радіаційної безпеки та радіаційної біофізики Ленінградського НДІ радіаційної гігієни (І. А. Ліхтарьов – у центрі)
Coworkers of Laboratories of Radiation Safety and Radiation Biophysics within the Leningrad Research Institute for Radiation Hygiene (I. Likhtarov is in the centre)

отримав звання професора за спеціальністю «біофізика» (1984 р.), а під його керівництвом було підготовлено 14 кандидатів та 6 докторів наук. У 1983 році І.А. Ліхтарьову у складі колективу співробітників була присуджена Державна премія СРСР в галузі науки і техніки за участь у розробці системи радіаційного контролю для радянських атомних центрів Челябінська, Красноярська та Томська.

Відразу після аварії на ЧАЕС у травні 1986 року, І. А. Ліхтарьова запросили до України як експерта при Міністрі охорони здоров'я України. Масштаби аварії потребували висококваліфікованих наукових фахівців з дозиметрії, тому довелося практично з чистого аркуша створювати наукову школу дозиметрії та радіаційної безпеки в Україні. Так під його керівництвом у Києві при Всесоюзному науковому центрі радіаційної медицини Академії медичних наук СРСР (нині – «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України») було створено відділ дозиметрії та радіаційної гігієни, яким Ілля Аронович Ліхтарьов керував протягом 30-ти років до останнього дня свого життя. На сьогодні його учні, серед яких десятки кандидатів та докторів наук, працюють у наукових закладах України та інших країн світу. За участь в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС він був нагороджений орденом Дружби народів.

title of professor by the speciality of Biophysics (1984), and he supervised 14 PhDs and 6 Doctors of Sciences. In 1983 the State Award of the USSR in the field of science and technology was given to I. Likhtarov and his co-workers for participation in elaboration of a system of radiation control for Soviet atomic centers of Chelyabinsk, Krasnoyarsk, and Tomsk.

Just after the Chornobyl accident in May 1986, I. Likhtarov was invited to move to Ukraine in the role of an expert advisor to the Ministry of Health of Ukraine. After the accident, highly qualified experts in dosimetry were needed, hence it was necessary to create from nothing a scientific school in dosimetry and radiation safety in Ukraine. So under his guidance in Kyiv within the All-Union Research Centre for Radiation Medicine of the Academy of Medical Sciences of the USSR (now «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine») it was organized the Department of Dosimetry and Radiation Hygiene, and Illya Likhtarov headed it along 30 years till the last day of his life. Nowadays his disciples, including dozens of PhDs and Doctors of Sciences, are working at research institutions of Ukraine and other countries. For participation in liquidation of implications of the Chornobyl accident he was decorated with Order of Friendship of Peoples.

З перших місяців роботи у відділі дозиметрії почали накопичуватися величезні масиви даних радіологічного моніторингу. Спочатку вони зберігалися на паперових носіях, проте професор І. А. Ліхтарьов одним з перших усвідомив, що повинна бути змінена сама парадигма роботи з масивами даних. Зважаючи на це, він доклав багато зусиль для виділення керівними органами держави необхідних коштів для замовлення новітньої обчислювальної техніки для свого відділу. Результати не забарилися – вже до кінця 1989 року було введено до електронної бази даних та проаналізовано результати понад 150 тисяч прямих вимірювань вмісту радіоїоду в щитоподібній залозі. Проводились роботи з відцифровування результатів вимірювань вмісту радіонуклідів у навколишньому середовищі, продуктах харчування, тілі людини та інших даних. Для зберігання цієї інформації було розпочато створення Центрального еколого-дозиметричного реєстру, у якому на сьогодні зберігається близько 2 млн. записів.

Під керівництвом І. А. Ліхтарьова була здійснена масштабна реконструкція індивідуальних доз опромінення евакуйованого населення м. Прип'яті та інших населених пунктів 30-км зони. Більше того, було вирішено небачене за масштабами завдання щодо оцінки радіаційної обстановки на території площею понад 10 млн. га, де розташовано близько 2200 населених пунктів, у яких на той час мешкало понад 3,5 млн осіб, з них більше 600 тисяч – діти. Ситуація погіршувалася колосальною різноманітністю природних екологічних та соціальних умов, що впливають на формування дози опромінення: доза для різних населених пунктів могла відрізнятися на порядок величини навіть при однаковій щільності забруднення території. Незважаючи на складність, проблему було вирішено завдяки розробці та впровадженню національної системи загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення внаслідок чорнобильських випадін. Вона передбачає проведення екологічного та дозиметричного моніторингу, а також оцінку ретроспективних і прогнозних річних доз опромінення залежно від віку, статі та місця проживання особи у період з 1986 р. по 2055 р. За редакцією професора І.А. Ліхтарьова було видано 15 Збірок «Загальнодозиметрична паспортизація і результати ЛВЛ-моніторингу в населених пунктах України, що зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії», у яких оприлюднено дані щодо опромінення населення радіоактивно забруднених територій за 1991–2013 pp.

From the first months of work, in the Department of Dosimetry there were accumulated huge data arrays of radiological monitoring. First they were stored on paper mediums, but it was Professor Likhtarov who one of the first understood that a paradigm of working with data sets has to be changed. Thus, he made many efforts to achieve that ruling bodies of the state provide necessary funds for ordering novel personal computers for his department. The results were immediate: already till the end of 1989 it was registered in the electronic data base and analyzed the results of over 150 thousand direct measurements of the radioiodine in thyroid gland. A work was held in digitization of measurements of radionuclides content in environment, food, human body, etc. For storage of this information, the Central Ecological and Dosimetric Register was created, where nowadays around 2 billion recordings are stored.

Under the guidance of I. Likhtarov, a large-scale reconstruction of individual exposure doses was performed for the evacuated population of the city of Prip'yat and other settlements of the 30 km zone. Moreover a problem unprecedented in scale was solved to estimate the radiation situation at the territory over 10 billion ha, where around 2,200 settlements are situated, in which at that time over 3.5 million persons resided including 600 thousand children. The situation became worse due to huge variety of natural ecological and social conditions that make influence on forming of exposure dose. In fact the dose for different settlements could differ up to an order of a quantity even under equal contamination densities of territories. In spite of its complexity, the problem was solved due to implementation of national dosimetric passport system for settlements of Ukraine, which suffered from radioactive contamination as a result of Chornobyl fallouts. It provides for organizing ecological and dosimetric monitorings, as well as estimation of retrospective and expected annual exposure doses in dependence of age, sex, and a place of residence of a person in the period from 1986 till 2055. Professor I. Likhtarov edited 15 collected volumes «Integrated dosimetric passportization and results of Whole Body Counting (WBC) monitoring in settlements of Ukraine that suffered from radioactive contamination after Chornobyl accident», where the data were presented concerning exposure of the population of radioactively contaminated territories for the period of 1991–2013.

Разом зі своїми учнями Ілля Аронович розробив й упровадив систему ретроспективного відновлення доз опромінення щитоподібної залози всього населення України, яка дозволила обґрунтувати адресне надання медичної допомоги та організацію моніторингу здоров'я населення, в першу чергу осіб, які були дітьми та підлітками під час Чорнобильської аварії. Крім цього, завдяки створенню моделі реконструкції доз на щитоподібну залозу всіх осіб, що мешкали на території України у 1986 р., вдалося дати відповідь на питання про ризики виникнення радіоіндукованих раків щитоподібної залози. Уже перший аналіз, виконаний спільно з колегами з Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка, показав наявність суттєвої кореляції між дозовим навантаженням на щитоподібну залозу і частотою виникнення раку щитоподібної залози. Результати аналізу були опубліковані у 1995 році в журналі «Nature» і викликали значний інтерес фахівців у всьому світі. Як наслідок було ініційовано спільне українсько-американське когортне радіоепідеміологічне дослідження захворюваності на рак щитоподібної залози у дітей та підлітків до 18 років в результаті Чорнобильської аварії в Україні, яке триває й досі.

Коло наукових інтересів Іллі Ароновича постійно розширювалося. Його цікавили актуальні та перспективні напрямки не тільки в галузі дозиметрії, а і в суміжних областях, таких як епідеміологія та статистика. Після публікації ряду статей, які показували, що ігнорування похибок в дозах опромінення зумовлює суттєве заниження оцінок радіаційних ризиків (тобто, має місце недооцінка шкідливого впливу іонізуючого випромінювання на здоров'я людини), під керівництвом Іллі Ароновича була створена міжнародна робоча група з розробки методів оцінки радіаційних ризиків, які б враховували наявність дозових невизначеностей. У цю групу поряд із дозиметристами увійшли всесвітньо відомі статистики України та США. Результатом плідної співпраці стала монографія, присвячена регресійним моделям з помилками вимірювання та їх застосування до оцінки радіаційних ризиків (вида-на українською та англійською мовами), а також ряд статей, опублікованих у провідних наукових журналах. Дані роботи стали фундаментом для коректної оцінки радіоіндукованих ризиків захворюваності на рак щитоподібної залози в Україні унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

У 1995 році професор І. А. Ліхтарьов створив і очолив Науково-дослідний інститут радіаційного

Together with his disciples Illya Likhtarov elaborated and implemented a system of thyroid doses reconstruction for the total population of Ukraine. This made it possible to ground the addressed concession of medical help and organizing a health monitoring of the population, first of all for the persons who were children and adolescents during the Chornobyl accident. Besides this, due to elaboration of the model for thyroid dose reconstruction for all persons resided at the territory of Ukraine in 1986, it turned out well to give an answer to the question about risks of radio-induced thyroid cancer. Already the first analysis made together with colleges from the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» showed the presence of significant correlation between thyroid dose and the frequency of thyroid cancer. Results of the analysis were published in 1995 in the journal «Nature» and caused great interest of experts all over the world. As a result it was initiated a joint Ukrainian-American cohort radio-epidemiological investigation of thyroid cancer and other thyroid disorders in Ukraine following the Chornobyl accident, and this investigation has been continued till now.

The scope of scientific interests of Illya Likhtarov enlarged permanently. He was interested in actual and perspective directions not only in the field of dosimetry, but in neighboring fields such as epidemiology and statistics. After publishing a series of papers which showed that ignoring measurement errors in exposure doses leads to significant underestimation of radiation risks (i.e., to underestimation of harmful impact of ionizing exposure on human health), under the guidance of Professor Likhtarov an international working group was created for elaboration of methods for estimation radiation risks, which take account for dose uncertainties. This group included, together with dosimetrists, some worldwide known statisticians of Ukraine and the USA. Fruitful cooperation resulted in the monograph devoted to regression measurement error models and their application to radiation risks estimation (published both in Ukrainian and English), and also in a series of papers published in leading scientific journals. Those papers made a foundation for correct estimation of radio-induced risks of thyroid cancer prevalence in Ukraine as a consequence of the Chornobyl accident.

In 1995 Professor I. Likhtarov created and headed the Ukrainian Radiation Protection Institute. Its

захисту АТН України. У коло його завдань входило моделювання процесів переносу радіонуклідів у навколишньому середовищі і організмі людини; дозиметрія внутрішнього і зовнішнього опромінення; радіаційний захист і безпека персоналу атомних підприємств та населення, нормування опромінення людини; радіаційна безпека на АЕС і об'єктах Зони відчуження; вплив наслідків аварії на Чорнобильській АЕС на навколишнє середовище. Протягом 15 останніх років колектив Інституту радіаційного захисту супроводжує вирішення найскладнішого науково-практичного завдання – забезпечення безпеки персоналу, залученого до проектів будівництва нового конфайнменту над зруйнованим 4-м енергоблоком ЧАЕС та перетворення об'єкту «Укриття» в екологічно безпечну систему. Під керівництвом Іллі Ароновича була організована безпрецедентна за масштабом і складністю система індивідуального моніторингу доз внутрішнього опромінення персоналу об'єкту «Укриття» від широкого спектру радіонуклідів, включаючи трансуранові і трансплутонієві елементи.

У 2007 році І. А. Ліхтарьов став ініціатором, а потім і очолив роботи із забезпечення індивідуалізованими оцінками доз опромінення суб'єктів Державного Реєстру України (ДРУ), які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Протягом наступних 10 років індивідуалізована доза опромінення усього тіла та опромінення щитоподібної залози була відновлена для близько 250 тис. суб'єктів ДРУ, що мешкають на радіоактивно-забруднених територіях Житомирської, Київської, Рівненської та Чернігівської областей.

Визнанням наукового авторитету І. А. Ліхтарьова стало обрання його членом Національної комісії з радіаційного захисту СРСР (1978–1991 pp.), а у 1993 році – членом Міжнародної комісії з радіаційного захисту (МКРЗ), де він успішно працював до 2005 року. З 1992 року І. А. Ліхтарьов очолював Комісію з гігієнічного нормування і регламентування радіоактивних речовин і радіаційних факторів Комітету з питань гігієнічного регламентування. Під його керівництвом розроблені й втілені у практику національні законодавчі документи: «Норми радіаційної безпеки України», «Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України», а також новаторський регулярний документ, якому немає аналогів в Україні – «Норми радіаційної безпеки України. Доповнення: Радіаційний захист від джерел потенційного опромінення (НРБУ-97/Д-2000)».

Ілля Аронович проводив неабияку науково-громадську роботу. У 2000–2007 pp. він – позаштатний головний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я

assignments included: modeling of radionuclides transfer in environment and their biokinetics in human body; dosimetry of internal and external exposure; radiation protection and safety of the staff of atomic enterprises and the population and regulation of human exposure; radiation safety at nuclear power plants and objects of the Exclusion Zone; effect of the Chornobyl accident on the environment. During the last 15 years the Ukrainian Radiation Protection Institute supports a solution of the most complicated scientific and practical assignment: to provide safety of the staff involved in building a New Safe Confinement above the destroyed 4th energetic block of the Chornobyl Nuclear Power Plant and transformation of the Shelter Object into an ecologically safe system. Under the guidance of Illya Likhtarov, it was organized a system unprecedented in scale and complexity for individualized monitoring of internal exposure of the staff of the Shelter Object from a wide spectrum of radionuclides including transuranic and transplutonic elements.

In 2007 Illya Likhtarov initiated and then headed works in supplying with individualized exposure doses for subjects of State Register of Ukraine (SRU), which suffered as a result of the Chornobyl accident. Along the next 10 years the individualized exposure dose to the whole body and to thyroid gland were reconstructed for about 250 thousand subjects of SRU residing at radioactively contaminated territories of Zhytomyr, Kyiv, Rivne, and Chernihiv Oblasts.

In recognition of Dr. Likhtarov's scientific achievements, he was elected a member of the USSR National Radiological Protection Commission (1978–1991), and in 1993 a member of the International Commission on Radiological Protection (ICRP), where he worked successfully until 2005. Since 1992, has headed the Commission on Radiation Standards of Ukraine that developed and implemented in practice national legislative documents: «Norms of Radiation Safety of Ukraine», «Main Sanitary Rules for Providing Radiation Safety of Ukraine», and also a pioneering regulatory document which has no analogue in Ukraine, «Norms of Radiation Safety of Ukraine. Supplement: Radiation Protection from Sources of Potential Exposure».

Illya Likhtarov conducted remarkable scientific and social work. In 2000–2007 he was a non-staff main expert in radiation hygiene in the Ministry of

України з радіаційної гігієни, з 2002 р. — голова експертної комісії для проведення державної санітарно-епідеміологічної експертизи в особливо складних випадках при Головному державному санітарному лікареві України та член Комітету з радіаційних стандартів Міжнародного агентства з атомної енергії (МАГАТЕ), з 2009 р. — голова консультативної ради з радіаційного захисту при Державній інспекції ядерного регулювання України, з 2010 — голова Комітету комплексного аналізу міжнародних та національних норм і стандартів радіаційної безпеки і дозиметрії та їх адаптації на території України при Національній комісії з радіаційного захисту України (НКРЗУ). Під його керівництвом підготовлено 25 кандидатів та 10 докторів наук.

Коли у 2014 р. країну спіткали важкі випробування — Революція Гідності, анексія Криму та російська агресія, Ілля Аронович не залишився осторонь. З перших днів він приходив на Майдан, підтримував протестувальників, приносив їм теплі речі, медикаменти. З початком війни на сході України 80-річний професор був одним із перших, хто з'явився у військкомат та запропонував свої послуги. Звичайно ж йому відмовили, але головне — це бажання допомогти тим, хто цього потребує. Тому Ілля Аронович став волонтером — відвідував поранених бійців у госпіталах, закуповував необхідне медичне обладнання, медикаменти тощо. У 2016 р. він отримав Подяку «За надану благодійну допомогу та проявлену небайдужість до наших воїнів у ці нелегкі часи для нашої Батьківщини. Дякуємо за розуміння і за сприяння встановленню миру та спокою на всій території України» від Благодійної організації «Благодійний фонд «Миротворці України».

Наукова спадщина І. А. Ліхтарьова налічує майже 600 наукових праць, серед яких — монографії, статті у провідних міжнародних наукових журналах, публікації МКРЗ, МАГАТЕ, Наукового комітету ООН з дії атомної радіації, Всесвітньої організації охорони здоров'я, Національні доповіді до річниць Чорнобильської катастрофи та ключові нормативно-правові документи України у сфері радіологічного захисту.

За вагомий внесок у вітчизняну та світову науку, розвиток дозиметрії, радіаційної гігієни, радіаційної безпеки персоналу АЕС та протирадіаційного захисту населення України Ілля Аронович неодноразово відзначався державними та міжнародними нагородами. У 2004 р. йому присуджено Державну премію України в галузі науки і техніки за

Health of Ukraine. Since 2002, he has been a head of the expert commission for providing the state sanitary-epidemiological expertise in especially complicated cases within Main state sanitary medical officer of Ukraine and member of Committee in radiation standards of International Atomic Energy Agency (IAEA). Since 2009, he has been a head of consulting council in radiation protection within State Nuclear Regulatory inspectorate of Ukraine, and since 2010, a head of the Committee for complex analysis of international and national regulations and standards of radiation safety and dosimetry and their adaptation at the territory of Ukraine within National Commission for Radiation Protection of Ukraine. Totally he supervised 25 PhDs and 10 Doctors of Sciences.

When in 2014 our country went through severe trials — the Revolution of Dignity, annexation of Crimea, and Russian aggression, Illya Likhtarov did not stay aside. From the first day he has come to Maidan and supported protesters, brought them warm clothing and medicines. At the beginning of war in the east of Ukraine, 80 years old professor was one of the first who has appeared in the military registration and enlistment office and proposed his services. Of course he was refused, but the main was his desire to help those who need it. Therefore, Illya Likhtarov became a volunteer: he visited wounded fighters in hospitals, bought necessary medical equipment, etc. In 2016 he got the Gratitude «For given charitable help and showed interest to our fighters in these hard times for our Motherland. Thank you for understanding and support in establishing piece and calm at the whole territory of Ukraine» from the charitable fund «Peacemakers of Ukraine».

The scientific heritage of I. Likhtarov includes about 600 scientific papers; among them are monographs, articles in leading international scientific journals, documents of the ICRP, IAEA, UNSCEAR and WHO, National reports to anniversaries of the Chornobyl accident, and key regulatory and legal documents of Ukraine in the area of radiological protection.

For significant impact in domestic and world science, development of dosimetry, radiation hygiene, radiation safety of the staff of NPPs and radiation protection of the population of Ukraine Illya Likhtarov was repeatedly decorated with state and international awards. In 2004 he was awarded State prize of Ukraine in the field of science and technology

комплексне дослідження впливу Чорнобильської катастрофи на природне середовище, наукове обґрунтування реабілітації забруднених територій та радіаційного захисту населення України. У 2005 р. він був нагороджений Почесною відзнакою Міністерства України з питань надзвичайних ситуацій та у справах захисту населення від наслідків Чорнобильської катастрофи, а у 2006 р. — Почесною грамотою Верховної Ради України та цінним подарунком. Указом Президента України від 20.05.2011 р. І. А. Ліхтарьову присвоєно Почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». У 2014 р. Ілля Аронович був нагороджений Медаллю академіка Глушкова за видатні заслуги в галузі створення і використання новітніх технологій для розбудови економічної, науково-технологічної та соціально-культурної сфер діяльності суспільства України, а у 2016 р. Дипломом ООН за вагомий особистий внесок у виконанні міжнародних Чорнобильських програм і соціальний захист потерпілих верст населення від наслідків ядерних випробувань та утвердження високих стандартів в ім'я добробуту України.

За заповітом І. А. Ліхтарьов був похований поблизу с. Соболівка Брусилівського району Житомирської області у скиті на честь Іверської ікони Божої Матері, ктитором (благодійником) якого він був у останні роки.

Пам'ять про Іллю Ароновича ніколи не згасне у серцях колег, друзів, рідних та всіх, хто його знав.

for complex investigation of the environmental effects of the Chornobyl accident, scientific justification for the rehabilitation of contaminated territories and radiation protection of the population of Ukraine. In 2005 he was awarded by an honorable distinction from the Ministry of Emergencies of Ukraine, and in 2006 by an honorary diploma from Verkhovna Rada of Ukraine and a valuable gift. By President's decree from 20.05.2011, I. Likhtarov was awarded the Title «Honored worker of science and technology of Ukraine». In 2014 Professor Likhtarov was awarded by the Medal of Academician Hlushkov for outstanding merits in the field of elaboration and utilizing novel technology for construction of economical, scientific-technological and social-cultural areas of social activity of Ukraine, and in 2016 by UN Diploma for significant personal contribution in accomplishment of international Chornobyl programs and social protection of the population suffered from consequences of nuclear tests and for consolidation of high standards for prosperity of Ukraine.

By his testament I. Likhtarov was buried near the village Sobolivka of Brusyliv Raion of Zhytomyr Oblast in the monastery in honour of Our Lady of Iveron. The last years Illya Likhtarov has been its benefactor.

The memory of Illya A. Likhtarov will never extinct in the hearts of colleagues, friends, relatives, and all those who knew him.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Абраменко Ірина Вікторівна, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ), м. Київ

Альохіна Світлана Михайлівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Асмолкова Валентина Сергіївна, кандидат біологічних наук, науковий співробітник, Інститут біохімії ім.О. В. Паладіна НАН України, м. Київ

Агаманюк Наталя Павлівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії клітинної радіобіології, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Афанасьєв Дмитро Євгенович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Бабенко Тетяна Федорівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії медико-інформаційних технологій, ННЦРМ, м. Київ

Базика Дмитрій Анатолійович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології, генеральний директор ННЦРМ, м. Київ

Базика Олександр Дмитрович, молодший науковий співробітник відділення кардіології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Бешко Володимир Григорович, доктор медичних наук, професор,член-кореспондент НАМН, керівник відділу гематології та трансплантології інституту клінічної радіології ННЦРМ

Бездробна Лариса Костянтинівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії радіаційної цитогенетики та випробування радіофармпрепаратів відділу радіобіології та радіоекології, Інститут ядерних досліджень НАН України, м. Київ

Бердишев Андрій Геннадійович, кандидатбіологічних наук, старший науковий співробітник відділу біохімії ліпідів, Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна НАН України, м. Київ

Березовський Вадим Якимович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної патофізіології «Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України», м. Київ

Беляєв Олег Анатолійович, молодший науковий співробітник лабораторії імуноцитології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Беляєв Юрій Миколайович, старший науковий співробітник лабораторії епідеміології непухлинної захворюваності, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології, ННЦРМ, м. Київ

Білий Давид Олександрович, доктор медичних наук, завідувач відділення кардіології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Білоус Надія Іванівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Білько Денис Іванович, кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри лабораторної діагностики біологічних систем факультету природничих наук, старший науковий співробітник Центру молекулярних і клітинних досліджень Національного університету «Києво-Могилянська академія», м. Київ

Білько Надія Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри лабораторної діагностики біологічних систем факультету природничих наук, керівник Центру молекулярних і клітинних досліджень Національного університету «Києво-Могилянська академія», м. Київ

Бойко Зульфіра Набіуллівна, старший науковий співробітник лабораторії радіологічного захисту відділу дозиметрії та радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Бойко Оксана Анатоліївна, аспірант лабораторії клітинної радіобіології, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Бомко Марія Олександрівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Бондаренко Ірина Валентинівна, молодший науковий співробітник лабораторії медико-соціальних досліджень, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Борис Юрій Богданович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри урології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Боярський Володимир Георгійович, лікар відділення діагностики, клініка ННЦРМ, м. Київ

Бруслова Катерина Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Бузунов Володимир Опанасович, доктор медичних наук, професор, директор Інституту радіаційної гігієни і епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Василенко Валентина Володимирівна, кандидат технічних наук, завідувач лабораторії лічильників випромінювання людини відділу дозиметрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Вдовенко Віталій Юрійович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Гарькава Наталія Анатоліївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри неврології і офтальмології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

Гасанова Олена Володимирівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення гастроентерології відділу терапії радіаційних наслідків, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Герасименко Валентина Борисівна, молодший науковий співробітник лабораторії радіологічного захисту відділу дозиметрії та радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Гертман Віра Захарівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії патофізіології і експериментальної терапії радіаційних уражень, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

Горідько Тетяна Михайлівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біохімії ліпідів, Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна НАН України, м. Київ

Гороть Ірина Василівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри радіології та радіаційної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Гресько Марина Володимирівна, молодший науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Григор'єва Людмила Іванівна, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри якості, стандартизації та техногенно-екологічної безпеки Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв

Грицук Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної, біоорганічної і біологічної хімії УО «Гомельський державний медичний університет», м. Гомель, Беларусь

Гула Надія Максимівна, доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу біохімії ліпідів, Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна НАН України, м. Київ

Гунько Наталія Володимирівна, кандидат географічних наук, завідувач лабораторії медичної демографії, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Данилейченко Інна Валеріївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Дац Ігор Володимирович, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Демченко Олена Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії цитогенетики відділу медичної генетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Дерев'янко Людмила Петрівна, доктор біологічних наук, професор кафедри технології м'ясних, рибних та морепродуктів, Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ

Дмитренко Олена Олександрівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабора- торії імуногенетики відділу гематології та трансплантології інституту клінічної радіології ННЦРМ.

Домашевська Тетяна Євгеніївна, науковий співробітник, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Домбровська Наталя Сергіївна, аспірант відділу радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Дорічевська Раїса Юхимівна, молодший науковий співробітник лабораторії медико-інформаційних технологій, ННЦРМ, м. Київ

Дрозд Іван Петрович, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу радіобіології і радіоекології, Інститут ядерних досліджень НАН України, м. Київ

Дягіль Ірина Сергіївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантології стовбурових клітин відділу гематології та тран- сплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Дьоміна Ємілія Анатоліївна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний нау- ковий співробітник відділу радіобіології та екології, Інститут експериментальної патології, онко- логії і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ

Жадан Наталія Станіславівна, молодший науковий співробітник Науково-дослідного інституту радіаційного захисту Академії технологічних наук України, м. Київ

Закладна Наталія Валеріївна, лікар із загальної гігієни, Токмацький міжрайонний відділ ДУ «Запорізь- кий обласний лабораторний центр МОЗ України», м. Запоріжжя

Зигало Віктор Миколайович, клінічний ординатор відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Іванова Ольга Миколаївна, науковий співробітник лабораторії радіологічного захисту відділу дози- метрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Ільєнко Ірина Миколаївна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії імун- оцитології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Ільчишин Оксана Степанівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Камінський Олексій Валентинович, доктор медичних наук, лікар-ендокринолог вищої категорії, завіду- вач відділу радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Клімук Богдана Тарасівна, аспірант кафедри промислової біотехнології факультету біотехнології і біотехніки, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м.Київ

Ковган Леоніла Миколаївна, доктор технічних наук, завідувач лабораторії дозиметрії Науково- дослідного інституту радіаційного захисту Академії технологічних наук України, м. Київ

Колпаков Ігор Євгенович, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Кондрашова Валентина Григорівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, вчений секретар Інституту клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Копилова Ольга Василівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Король Павло Олександрович, доктор медичних наук, завідувач відділення радіонуклідної діагностики, асистент кафедри радіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київсь- ка міська клінічна лікарня № 12, м. Київ

Короткова Наталя Володимирівна, молодший науковий співробітник лабораторії медичної демографії, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Кортушин Генадій Іванович, старший науковий співробітник, Державна установа «Український центр інформаційних технологій та Національного реєстру» МОЗ України, м. Київ

Косякова Галина Василівна, науковий співробітник відділу біохімії ліпідів, Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Київ

Коцюбинський Олександр Володимирович, головний лікар ДУ «СМСЧ №3» МОЗ України у м. Вараш Рівненської обл.

Кравченко Віктор Іванович, лікар-невропатолог відділення радіаційної психоневрології клініки ННЦРМ, м. Київ

Кравченко Ірина Георгіївна, провідний інженер-програміст відділу розробки, супроводу та експлуатації, Державна установа «Український центр інформаційних технологій та Національного реєстру» МОЗ України, м. Київ

Краснікова Людмила Іванівна, кандидат медичних наук, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології, ННЦРМ, м. Київ

Красносельський Микола Віленович, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут медич- ної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

Кузьменко Володимир Федорович, кандидат медичних наук, завідувач відділення реанімації і інтенсив- ної терапії клініки ННЦРМ, м. Київ

Кукуш Олександр Георгійович, доктор фізико-математичних наук, професор, кафедра математичного аналізу Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

Курінний Денис Аркадійович, науковий співробітник лабораторії цитогенетики відділу медичної генети- ки, Інститут експериментальної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Курочкіна Віта Анатолівна, провідний інженер лабораторії радіаційної цитогенетики та випробування радіофармпрепаратів відділу радіобіології та радіоекології, Інститут ядерних досліджень НАН Ук- раїни, м. Київ

Курченко Андрій Ігорович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О. О. Богомоль- ця, м. Київ

Куц Костянтин Володимирович, аспірант відділу радіаційної психоневрології. Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Лавренчук Галина Йосипівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабо- раторії клітинної радіобіології, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Леонович Олена Семенівна, завідувач відділення вродженої та спадкової патології клініки ННЦРМ, м. Київ

Липська Алла Іванівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу радіобіології та радіоекології, Інститут ядерних досліджень НАН України, м. Київ

Литвинець Леонід Олександрович, кандидат технічних наук, науковий співробітник лабораторії лічиль- ників випромінювання людини відділу дозиметрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Логановська Тетяна Костянтинівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Логановський Костянтин Миколайович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Любарець Тетяна Федорівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науко- вий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин відділу гематології та трансплантології інституту клінічної радіології ННЦРМ

Лясківська Олена Володимирівна, молодший науковий співробітник лабораторії імунцитології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Ляшенко Людмила Олександрівна, кандидат біологічних наук, заступник генерального директора з на- уково-організаційної роботи та перспективного розвитку ННЦРМ, м. Київ

Макогонов Ігор Олександрович, кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Манюк Любов Володимирівна, кандидат філологічних наук, асистент, кафедри іноземних мов Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Мартіна Зоя Володимирівна, кандидат медичних наук, завідувач відділення радіаційної гематології, Клініка ННЦРМ, м. Київ

Марценюк Оксана Дмитрівна, завідувач відділу розробки, супроводу та експлуатації Державного реєстру ДУ «Український центр інформаційних технологій та Національного реєстру» МОЗ України, м. Київ

Масюк Сергій Володимирович, кандидат фізико-математичних наук, завідувач лабораторії радіологічного захисту відділу дозиметрії та радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Мегедь Олена Федорівна, науковий співробітник відділу біохімії ліпідів, Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Київ

Мищик Юліан Олегович, кандидат медичних наук, доцент кафедри урології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Мінченко Жанна Миколаївна, доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології інституту клінічної радіології ННЦРМ

Мішаріна Жанна Анатоліївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Морозова Марина Миколаївна, науковий співробітник лабораторії медико-соціальних досліджень, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Нечасв Станіслав Юрійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії дозиметрії та радіаційної гігієни, відділу дозиметрії та радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Нікітіна Ірина Олександрівна, асистент кафедри загальної, біоорганічної і біологічної хімії УО «Гомельський державний медичний університет», м. Гомель, Беларусь

Носач Олена Василівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, начальник відділу докторантури та аспірантури, наукової інформації та інтелектуальної власності НАМН України, м. Київ

Овсяннікова Людмила Михайлівна, доктор медичних наук, професор, заступник начальника науково-координаційного управління — начальник відділу координації, планування та контролю виконання НДР НАМН України, м. Київ

Озерова Юлія Юріївна, науковий співробітник, лабораторії медико-соціальних досліджень, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Омельянець Микола Іванович, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник лабораторії медичної демографії, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Орлова Наталія Михайлівна, доктор медичних наук, професор кафедри медичної статистики, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Папуга Мирослав Степанович, лікар, Інститут геронтології НАМН України, м. Київ

Парамонов Віктор Володимирович, головний лікар, Черкаський обласний онкологічний диспансер, м. Черкаси

Петриченко Олександр Олександрович, доктор медичних наук, провідний співробітник лабораторії медико-соціальних досліджень, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Пікта Вадим Олександрович, науковий співробітник лабораторії лічильників випромінювання людини відділу дозиметрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Пілінська Марія Андріївна, доктор медичних наук, професор, виконуючий обов'язки завідувача лабораторії цитогенетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Плескач Оксана Яківна, кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії клінічної імунології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Поліник Світлана Іванівна, аспірант відділу медичної генетики Інституту експериментальної

радіології, Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», м. Київ Україна

Прилипко Валентина Антонівна, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії організаційно-медичних і соціальних проблем великих радіаційних аварій, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Пронін Олексій Володимирович, молодший науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Прохорова Євгенія Михайлівна, аспірант лабораторії клітинної біології, Інститут експериментальної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Пушкар Олена Сергіївна, старший лаборант лабораторії патофізіології і експериментальної терапії радіаційних уражень, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

Пушкарьова Тетяна Іванівна, молодший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Ревура Андрій Петрович, асистент кафедри онкології і радіології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Рибченко Людмила Анатоліївна, кандидат медичних наук, науковий співробітник лабораторії мутагенезу та антимутагенезу Інституту експериментальної радіології Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», м. Київ

Родіонова Наталія Костянтинівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник відділу радіобіології та екології, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ

Руссу Ірина Зіновіївна, кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри лабораторної діагностики біологічних систем факультету природничих наук, науковий співробітник Центру молекулярних і клітинних досліджень Національного університету «Києво-Могилянська академія», м. Київ

Рушковський Станіслав Ричардович, кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної та медичної генетики. Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

Самсон Юрій Миколайович, лікар відділення реанімації і інтенсивної терапії, клініка ННЦРМ, м. Київ

Саркісова Елеонора Олександрівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення гастроентерології відділу терапії радіаційних наслідків, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Сергєєва Анна Сергіївна, студентка Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Симонова Лариса Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії патофізіології і експериментальної терапії радіаційних уражень, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

Скаленька Наталія Михайлівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Солдатенко Олег Якович, кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Степанова Євгенія Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Сушко Віктор Олександрович, доктор медичних наук, перший заступник генерального директора ННЦРМ, завідувач відділу моніторингу стану здоров'я працівників атомної енергетики та промисловості, завідувач відділу терапії радіаційних наслідків, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Талан Оксана Олексіївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії цитогенетики відділу медичної генетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Талько Вікторія Василівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіобіології, директор Інституту експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Тарасенко Лариса Василівна, молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної цитогенетики та випробування радіофармпрепаратів відділу радіобіології та радіоекології, Інститут ядерних досліджень НАН України, м. Київ

Терещенко Сергій Олексійович, в. о. директора ДУ «Український центр інформаційних технологій та Національного реєстру» МОЗ України, м. Київ

Ткаченко Михайло Миколайович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри радіології та-радіаційної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Томілін Юрій Андрійович, доктор біологічних наук, професор, керівник науково-методичного центру екологічної безпеки Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв

Трихліб Ірина Всеволодівна, лікар-педіатр приймального відділення клініки ННЦРМ, м. Київ

Тукаленко Євген Валерійович, кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу фізіології кро-вообігу Науково-дослідного інституту фізіології ім. акад. Петра Богача, Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ

Федірко Павло Андрійович, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії медико-інфор-маційних технологій, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Федосенко Галина Васиївна, кандидат мелічних наук, старший науковий співробітник, провідний на-уковий співробітник лабораторії радіаційної гігієни і моніторингу, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Хоменко Ірина Михайлівна, доктор медичних наук, завідувач кафедри громадського здоров'я, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Цветкова Наталія Михайлівна, кандидат мелічних наук, старший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Циганок Тетяна Васиївна, науковий співробітник лабораторії радіаційної цитогенетики та випробу-вання радіофармпрепаратів відділу радіобіології та радіоекології, Інститут ядерних досліджень НАН України, м. Київ

Чепурний Микола Іванович, науковий співробітник лабораторії радіологічного захисту відділу дози-метрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Чумак Анатолій Андрійович, професор, доктор медичних наук, завідувач відділу клінічної імунології, директор Інституту клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Чумак Станіслав Анатолійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології ННЦРМ, м. Київ

Швайко Людмила Іванівна, доктор медичних наук, завідувач відділення пульмонології відділу терапії радіаційних наслідків, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Шеметун Олена Володимирівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії цитогенетики відділу медичної генетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Янович Лариса Ананіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу координації, планування та аналізу наукових досліджень ННЦРМ, м. Київ

Ярошенко Жанна Степанівна, головний лікар клініки ННЦРМ, м. Київ

Яцемирський Сергій Михайлович, лікар відділення реанімації і інтенсивної терапії, Клініка ННЦРМ, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Abramenko Iryna Victorivna, Professor, Doctor of Medical Sciences, chief research associate, Laboratory of Molecular Biology, Department of Clinical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Afanasyev Dmytro Yevgenovych, Candidate of Medical Sciences, leading research associate, Department of Radiation Endocrinology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Al'ohina Svitlana Myhajlivna, Candidate of Biological Sciences, senior research associate, Laboratory of Molecular Biology, Department of Clinical Immunology, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Asmolikova Valentyna Sergiivna, Candidate of Biological Sciences, research associate, A.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Atamaniuk Nataliia Pavlivna, Candidate of Biological Sciences, senior research specialist, leading research asso- ciate, Laboratory of Cell Radiobiology, Institute for Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Babenko Tetyana Fedorivna, Candidate of Medical Sciences, senior research associate, Laboratory of Medical Information Technologies, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Bazyka Dymytrii Anatoliiovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Clinical Immunology, Director General, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Bazyka Oleksander Dmytrovych, Junior Research Fellow, Cardiology Department, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Bebeshko Volodymyr Grygorovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Hematology and Transfusion, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Belyaev Oleg Anatoliiovych, junior research associate, Laboratory of Immunocytology of the Department of Clinical Immunology, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Belyaev Yuri Mykolaiovych, Senior Researcher of the Epidemiology Laboratory of Non-Tumor Disease, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Berdyshev Andriy Gennadiyovych, research associate, Department of Lipid Biochemistry, A.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Bezdrobna Larysa Kostantynivna, Candidate of Biological Sciences, senior research specialist, Head Laboratory of Radiation Cytogenetic and Testing of Radiopharmaceutical Production, Radiobiology and Radioecology Department, Institute for Nuclear Research, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Bil'ko Denys Ivanovych, Higher Postgraduate Degree in Biological Sciences, senior lecturer of the Department of Laboratory Diagnostics of Biological Systems of Natural Science Faculty, senior research associate of the Center for molecular and cellular studies of the National University «Kyiv'Mohyla Academy», Kyiv, Ukraine

Bil'ko Nadia Mykhailivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics of Biological Systems of Natural Science Faculty, Head of the Center for Molecular and Cellular Studies of the National University «Kyiv-Mohyla Academy», Kyiv, Ukraine

Bilous Nadiya Ivanivna, Candidate of Biological Sciences, senior research associate, Laboratory of Molecular Biology, Department of Clinical Immunology, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Boyko Oksana Anatoliivna, Postgraduate Laboratory of Cellular Radiobiology, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Boyko Zulfira Nabiullivna, senior research associate, Laboratory for Radiological Protection, Dosimetry and Radiation Hygiene Department, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

- Bomko Maria Oleksandrivna**, Candidate of Medical Sciences, senior research associate, Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Bondarenko I. V.**
- Borys Yuriy Bogdanovich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
- Boyarskiy Volodymyr Georhiiovych**, Staff Physician, Department of Diagnostics, Clinic of the NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Bruslova Kateryna Mykhailivna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Buzunov Volodymyr Opanasovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Chepurny Mykola Ivanovych**, research associate, Laboratory for Radiological Protection, Dosimetry and Radiation Hygiene Department, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Chumak Anatolii Andriiovych**, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Clinical Immunology Department, Director of Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Chumak Stanislav Anatoliyovych**, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate, Department of Radiation Psychoneurology, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Danyleychenko Inna Valeriivna**, Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Radiology, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
- Dats Igor Volodymyrovych**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Radiology, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
- Demchenko Olena Mykolaivna**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Cytogenetics, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, NNSCRM, Kyiv, Ukraine
- Derevyanko Liudmyla Petrivna**, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Technology of Meat, Fish and Seafood, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
- Diagil Iryna Serhiivna**, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Specialist, Head of the Unit of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation, Department of Hematology and Transplantology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Domashevska Tetiana Yevhenivna**, research associate, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Dombrovska Natalia Serhiivna**, post-graduate student, Department of Radiation Endocrinology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Domina Emiliia Anatoliivna**, Doctor of Biological Sciences, leading research associate, Department of Radiobiology and Ecology, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
- Dorichevska Raisa Yukhimivna**, junior research associate, Laboratory of Medical Information Technologies, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Drozd Ivan Petrovych**, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Specialist, Leading Research Associate of the Department of Radiobiology and Radioecology, Institute for Nuclear Research, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
- Fedirko Pavlo Andriiovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Laboratory of Medical Information Technologies, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Fedosenko Galyna Vasylivna**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Leading research associate, Laboratory for Radiation Hygiene and Monitoring, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Garkava Nataliya Anatoliivna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Neurology & Ophthalmology Department, State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine
- Gasanova Olena Volodymyrivna**, Candidate of Medical Sciences, senior research associate, Gastroenterology Unit, Department of Therapy of Radiation Effects, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

- Gerasymenko Valentyna Borysivna**, junior research associate, Laboratory for Radiological Protection of the Dosimetry and Radiation Hygiene Department, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, Ukraine
- Gertman Vira Zakharivna**, Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy for Radiation Losses, Department of Medicine « SP Grigoriev Institute of Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine », Kharkiv, Ukraine
- Gorid'ko Tetyana Mikhailivna**, Candidate of Biological Sciences, Senior Research Associate, Department of Biochemistry of Lipids, Institute of Biochemistry named after. O. V. Palladin of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
- Gresko Maryna Volodymyrivna**, junior researcher of the Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology NNSCRM, Kyiv, Ukraine
- Grigorieva Lyudmyla Ivanivna**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Quality, Standardization and Technogenic-Ecological Safety of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine
- Gritsuk Alexander Ivanovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General, Bioorganic and Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
- Gula Nadia Maksymivna**, Doctor of Biological Sciences, Professor, corresponding member of the NAS of Ukraine, Head Department of Lipid Biochemistry, A.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
- Gunko Natalia Vladimirovna**, Candidate of Science (Geography), Head Laboratory of Medical Demography, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Horot' Iryna Vasylivna**, Candidate of Medical Sciences, assistant of the the Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
- Iatsemyrskiy Serhii Mykhailovych**, Doctor Department of Reanimation and Intensive Therapy, Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Ilchyshyn Oksana Stepanivna**, Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Radiology, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv
- Iliencko Iryna Mykolaivna**, Doctor of Biological Sciences, senior research associate, Laboratory of Immunocytology, Department of Clinical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Ivanova Olga Mykolaivna**, research associate, Laboratory for Radiological Protection, Dosimetry and Radiation Hygiene Department, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Kaminskyi Oleksiy Valentynovich**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Endocrinology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Khomenko Iryna Mykhailivna**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Public Health, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine
- Klimuk Bohdana Tarasivna**, postgraduate student of the Department of Industrial Biotechnology at the Faculty of Biotechnology and Biotechnology, National Technical University of Ukraine « Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine
- Kolpakov Igor Yevhenovych**, Doctor of Medical Sciences, leading research associate, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Kondrashova Valentyna Gryhorivna**, Candidate of Medical Sciences, leading research associate, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Kopylova Olga Vasylivna**, Candidate of Medical Sciences, leading research associate, Department of Radiation Endocrinology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine
- Korol Pavel Oleksandrovych**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radionuclide Diagnostics, Assistant Professor of the Department of Radiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv City Clinical Hospital № 12, Kyiv, Ukraine
- Korotkova Natalia Victorovna**, Junior Research Associate, Laboratory of Medical Demography, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kortushin Gennady Ivanovych, Senior Scientist of «Ukrainian Centre of Information Technologies and National Register», the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Kosyakova Galyna Vasylivna, research associate, Department of Lipid Biochemistry, A.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Kovgan Leonila Mykolaivna, Doctor of Science (Engineering), Head the Dosimetric Laboratory of Ukrainian Radiation Protection Institute of Academy of Technological Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Krasnikova Lyudmila Ivanovna, Candidate of Medical Sciences, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Krasnoselskiy Mykola Vilenovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the SI «SP Grigoriev Institute of Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Kravchenko Victor Ivanovych, medical doctor, neurologist, Department of Radiation Psychoneurology, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kravchenko Irina Georgiivna, Lead Engineer-Programmer of Department of Development, Maintenance and Operation of the State Register, «Ukrainian Centre of Information Technologies and National Register», the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Kukush Oleksandr Georhiiovych, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Department of Mathematical Analysis, Taras Shevchenko National University of Kyiv

Kurinyi Denys Arkadiiovych, Junior Research of Laboratory Cytogenetics, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kurochkina Vita Anatoliivna, leading engineer of the Laboratory of Radiation Cytogenetics and Testing of Radiopharmaceuticals of the Department of Radiobiology and Radioecology, Institute of Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

Kuts Konstantin, PhD student of the Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kuzmenko Volodymyr Fedorovych, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Reanimation and Intensive Therapy Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine

Lavrenchuk Galyna Yosypivna, Doctor of Biological Sciences, senior research specialist, Head Laboratory of Cell Radiobiology, Institute for Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Leonovych Olena Semenivna, Head Department of Congenital and Hereditary Diseases, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Lypska Alla Ivanivna, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Specialist, Head of the Department of Radiobiology and Radioecology, Institute for Nuclear Research, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Liubarets Tetiana Fedorivna, Doctor of Medical Sciences, leading research associate of the Division of Radiation Oncology and Stem Cell Transplantation of Hematology and Transplantation Division of Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Loganovskaja Tatiana Kostiantynivna, Candidate of Medical Sciences, Leading Scientist of the Radiation Psychoneurological Department, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Loganovsky Kostiantyn Mykolaiovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Radiation Psychoneurology Department, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Lyashenko Lyudmila Oleksandrivna, Candidate of Biological Sciences, Deputy Director General for Scientific and Organizational Work and Prospective Development of NRCRM, Kyiv

Lyaskivska Olena Volodymyrivna, junior researcher of the immunocytology laboratory of the Department of Clinical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Lypska Alla Ivanivna, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Specialist, Head of the Department of Radiobiology and Radioecology, Institute for Nuclear Research, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Litvinets Leonid Oleksandrovych, Candidate of Science (Engineering), Research associate, Whole Body Counter Laboratory, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Makogonov Igor Oleksandrovych, Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Radiology, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Manyuk Lyubov Volodymyrivna, Candidate of Philological Sciences, assistant, Department of Foreign Languages, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv

Marcenjyk Oksana Dmytrivna, Head of Department of Development, Maintenance and Operation of the State Register, «Ukrainian Centre of Information Technologies and National Register», the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Martina Zoya Volodymyrivna, Candidate of Medical Sciences, Head Radiation Hematology Department, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Masiuk Sergii Volodymyrovych, Doctor of Science (Physics and Mathematics), Head of Laboratory for Radiological Protection, Dosimetry and Radiation Hygiene Department, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Mehed Olena Phedorivna, research associate, Department of Lipid Biochemistry, A.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Morozova Maryna Mykolaivna, Research Fellow, Laboratory of Organizational-Medical and Social Problems of Large Radiation Accidents, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Mytsyk Julian Olegovych, Candidate of Medical Sciences, associate professor of Urology Department, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Nechaev Stanislav Yuriiovych, Candidate of Medical Sciences, senior research specialist, Head of the Laboratory Dosimetry and Radiation Hygiene, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Nikitina Iryna Oleksandrivna, assistant professor of the Department of General, Bioorganic and Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Nosach Olena Vasylivna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of Doctoral and Postgraduate Studies, Scientific Information and Intellectual Property, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Omelyanets Mykola Ivanovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, leading research associate, Laboratory of Medical Demography, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Orlova Natalia Mykhailivna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Medical Statistics, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

Ovsyannikova Lyudmyla Mykhailivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Head of the Scientific-Coordination Department – Head of the Department for Coordination, Planning and Control of the Implementation of the Scientific Research Institute of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ozerova Yuliia Yuriivna, research associate, Laboratory of Organizational, Methodological and Social Issues of Major Nuclear Accidents, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Papuha Myroslav Stepanovych, doctor, Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Paramonov Victor Volodymyrovych, Chief Physician, Cherkasy Regional Oncology Center, Cherkasy, Ukraine

Petrychenko Oleksandr Oleksandrovych, Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of the Medical and Organizational Department of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Pikta Vadym Oleksandrovych, Research associate, Whole Body Counter Laboratory, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Pilinska Mariya Andriivna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Cytogenetics, Department of Medical genetics, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Pleskach Oksana Jakivna, Candidate of Biological Sciences, Head Laboratory of Clinical Immunology, Department of Clinical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Polinyk Svitlana Ivanivna, postgraduate student of the Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Prilipko Valentyna Antonivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory of Organizational, Methodological and Social Issues of Major Nuclear Accidents, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Pushkar Olena Serhiivna, Senior Laboratory of the Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy for Radiation Losses, State Institute «SP Grigoriev Institute of Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Pushkareva Tetiana Ivanivna, Junior Research Associate, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Revura Andrii Petrovych, Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiology FPDO, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Rodionova Naliya Kostiantynivna, Candidate of Medical Sciences, senior research specialist, senior research associate, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Rushkovsky Stanislav Rychardovych, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General and Medical Genetics, Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

Russu Iryna Zinoviivna, Candidate of in Biological Sciences, senior lecturer of the Department of Laboratory Diagnostics of Biological Systems of Natural Science Faculty, Researcher of the Center for Molecular and Cellular Studies of the National University «Kyiv’Mohyla Academy», Kyiv, Ukraine

Rybchenko Lyudmila Anatolievna, Candidate of Medical Sciences, researcher of the Laboratory of Mutagenesis and Antimutagenesis, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Samson Yuri Mykolaiovych, Doctor Department of Reanimation and Intensive Therapy, Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine

Sarkisova Eleonora Oleksandrivna, Candidate of Medical Sciences, senior research associate, Gastroenterology Unit, Department of Therapy of Radiation Effects, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Sergeeva Anna Serhiivna, a student of the Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Shemetun Olena Volodymyrivna, Candidate of Medical Sciences, senior researcher, Head of the Laboratory of Cytogenetic, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology NRCRM, Kyiv, Ukraine

Shvayko Lyudmila Ivanivna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pulmonology, Department of Radiation Therapy, Institute of Clinical Radiology, NNRSRM, Kyiv, Ukraine

Simonova Larysa Ivanivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy of Radiation Losses, Department of Medicine « SP Grigoriev Institute of Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Skaletska Natalia Mykhailivna, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Radiology, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Soldatenko Oleg Yakovych, Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Radiology, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Stepanova Yevgenia Ivanivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Sushko Viktor Oleksandrovych, Doctor of Medical Sciences, First deputy General Director of NRCRM, Head of the Nuclear Power Energetics & Industry Personnel Health Monitoring, Head of the Division of Therapy of Radiation Consequences, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tal’ko Victoria Vasylivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiobiology, Director of the Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tarasenko Larysa Vasylivna, junior researcher of the Laboratory of Radiation Cytogenetics and Radiofarm Testing of the Department of Radiobiology and Radioecology, Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Tereshchenko Sergiy Oleksiiovych, Acting Director of «Ukrainian Centre of Information Technologies and National Register», the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Tkachenko Mykhailo Mykolaiovych, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Tomilin Yuriy Andriiovych, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Scientific and Methodological Center for Ecological Safety of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Tryhlib Iryna Vsevolodivna, pediatrician of the Reception Department of the NRCRM clinic, Kyiv, Ukraine

Tsvyetkova Natalia Mykhaylivna, Candidate of Medical Sciences, Senior Research associate, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tsyganok Tetyana Vasylivna, Research Fellow of the Laboratory for Radiation Cytogenetics and Radiopharmaceuticals Testing at the Department of Radiobiology and Radioecology, Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Tukalenko Eugen Valeriiovych, Candidate of Biological Sciences, a research associate at the Department of Physiology of the Blood Circulation of the Petro Bogach Scientific-Research Institute of Physiology, Educational Center «Institute of Biology and Medicine», Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

Vasylenko Valentyna Volodymyrivna, Candidate of Science (Engineering), Head the Whole Body Counter Laboratory, Institute for Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Vdovenko Vitaly Yuriyovych, Candidate of Medical Sciences, leading research associate, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Yanovych Larysa Ananiivna, Candidate of Medical Sciences, senior research specialist, Head of the Department of Research Coordination, Planning and Analysis, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Yaroshenko Zhanna Stepanivna, Chief Physician at the NNRCRM Clinic, Kyiv, Ukraine

Zakladna Natalia Valeriivna, General Hygiene Officer, Tokmatsky Interdistrict Department, Zaporizhzhya Regional Laboratory Center, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

Zhadan Nataliia Stanislavivna, Junior research associate of Ukrainian Radiation Protection Institute of Academy of Technological Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Zyhalo Victor Mykolayovych, resident physician, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

Загальні положення

Збірник наукових праць «Проблеми радіаційної медицини та радіобіології» публікує оригінальні та оглядові роботи з актуальних проблем радіаційної медицини та радіобіології, в яких розглядаються результати досліджень, присвячених

- вивченню стану здоров'я осіб, які зазнали впливу чинників Чорнобильської катастрофи та інших ядерних аварій, мали чи мають контакт з джерелами іонізуючого випромінювання у професійній діяльності або під час лікування,
- оцінці медико-демографічних наслідків радіаційних та ядерних аварій,
- дозиметрії внутрішнього опромінення мешканців радіоактивно забруднених територій та інших категорій постраждалих,
- медичному та біофізичному контролю стану здоров'я і професійної придатності персоналу об'єкту «Укриття»,
- ретроспективній дозиметрії в рамках епідеміологічних досліджень,
- дослідженню механізмів безпосереднього і віддаленого впливу іонізуючої та неіонізуючої радіації на організм людини і тварин,
- формуванню віддалених наслідків опромінення,
- проведенню профілактичних заходів, спрямованих на охорону здоров'я населення.

Автори при підготовці та оформленні статей мають керуватися положеннями, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали. Правила написання та редагування матеріалів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

Статті публікуються двома мовами: українською/російською та англійською.

На Інтернет сайті видання (<http://radiationproblems.org.ua>) українською та англійською мовами представляється зміст випусків збірників, анотації статей з ключовими словами та адресами авторів, у вільному доступі — повні тексти статей з

малюнками, таблицями, списками використаної літератури.

Збірник наукових праць виходить раз на рік.

Публікація статей для авторів безоплатна.

Порядок подання рукописів

Для розгляду питання про публікацію статті до редакції збірника необхідно надіслати поштою або представити особисто:

- 1) рукопис (роздруківку) статті українською/російською або англійською мовою, підписаний на останній сторінці всіма авторами;
- 2) рукопис (роздруківку) статті англійською мовою — автентичний переклад українського/російського варіанту статті;
- 3) відомості про всіх авторів із зазначенням прізвища, імені та по батькові, наукового ступеня, вченого звання, посади та місця роботи (українською/російською та англійською мовами);
- 4) експертний висновок про можливість відкритого опублікування статті;
- 5) супровідний лист-клопотання з організації, де була виконана робота (або лист автора);
- 6) рецензію від відомого фахівця в даній галузі науки; підпис рецензента обов'язково має бути завірений;
- 7) в електронному вигляді додаються:
 - електронні версії статті двома мовами, повністю ідентичні роздруківці; назву файлу треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;
 - відомості про авторів;
 - рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті надіслати електронною поштою на адресу редакції: rad_problems@ukr.net.

Обсяг оригінальної статті не повинен перевищувати 10–12 сторінок, оглядової — 15–20. Більший обсяг статті з оригінальними дослідженнями допускається в індивідуальному порядку, за рішенням редколегії.

Рецензування

Усі статті проходять обов'язкове рецензування за профілем наукового дослідження членами редакційної колегії або незалежними експертами.

Рецензування проводиться конфіденційно як для автора, так і для рецензентів. Рукопис направляється

ся рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи.

Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування.

За відсутності значущих зауважень рецензента стаття приймається для подальшої роботи.

За необхідності зміни рукопису відповідно до зауважень рецензента, редакція повертає рукопис статті і рецензію авторам для переробки або аргументованої відповіді рецензенту. Перероблений авторами рукопис повторно надсилається рецензенту і в разі, відсутності повторних зауважень, стаття приймається для подальшої роботи.

У разі висновку рецензента про неможливість публікації статті, редколегія приймає рішення про її відхилення і повідомляє про це авторів.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж року з моменту публікації.

Технічні вимоги до тексту статті

Приймаються статті, набрані в редакторі MS Word for Windows (шрифт Times New Roman, кегль 12, через 1,5 інтервалу, розмір паперу A4 (210 x 297 мм), поля з усіх боків — по 2 см, сторінки пронумеровані). Якщо при підготовці статті у програмі Word була використана функція «Рецензування», то перед тим, як зберегти файл, потрібно відмінити функцію «Рецензування», після чого використати функцію «Прийняти всі зміни в документі».

Послідовність розміщення матеріалу статті:

- 1) індекс УДК;
- 2) ініціали, прізвища авторів;
- 3) установа, де виконана робота (без аббревіатур), поштова адреса;
- 4) заголовок статті;
- 5) анотація;
- 6) ключові слова мовою статті — від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті;
- 7) текст статті;
- 8) список використаної літератури;
- 9) ініціали і прізвища авторів, установа, де виконана робота, анотація і ключові слова російською мовою, якщо мова статті українська, або українською, якщо мова статті російська.

Заголовок статті має бути максимально коротким, інформативним, без скорочень.

Якщо автори статті працюють в різних установах, то біля кожного прізвища (нарядковою циф-

рою в кінці) вказують, хто в якій установі працює, а також хто з авторів відповідає за листування (зірочка поряд з нарядковою цифрою). Автор, який відповідає за листування має чітко зазначити, чи можна наводити при публікації статті його електронну адресу.

Порядок оформлення англomовного варіанту статті такий же.

У разі подання англomовної статті наявність анотацій двома мовами обов'язкова

На останній сторінці — прізвище, ім'я та по батькові, поштова та електронна адреси, номери телефонів (службовий, домашній або мобільний) автора, з яким редакція має спілкуватися.

В анотації обов'язково необхідно зазначити ініціали та прізвища усіх авторів статті, організацію(ї), де була виконана робота, повну назву статті. Анотація оригінальної статті (не більше 300 слів) має бути структурована за заголовками рубрик статті: а) мета дослідження; б) матеріали і методи; в) результати; г) висновки. Анотації оглядових статей неструктуровані (до 100–150 слів).

Текст. Стаття має бути ретельно відредагована та вивірена авторами. Виправлення і позначення від руки не допускаються. Виклад матеріалу має бути чітким, без довгих вступів і повторів.

Усі позначення і найменування одиниць фізичних величин повинні бути подані у відповідності до Міжнародної системи одиниць (СІ). Якщо дослідження виконувалося на приладах, які дають показники в інших одиницях, необхідно останні перевести в систему СІ, подавши несистемні одиниці в круглих дужках.

Терміни подаються згідно з термінами і поняттями, визначеними в Державних гігієнічних нормативах «Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97)»; міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, правилами генетичної номенклатури; біохімічні терміни, скорочення, умовні позначення — з урахуванням правил їх використання, рекомендованих Комісією з біохімічної номенклатури Міжнародної біохімічної спілки; назви хвороб — за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду; назви фармакологічних препаратів — за Міжнародними непатентованими назвами (INN). Скорочення слів не допускаються, за винятком загальноновживаних. Аббревіатури (лише великими буквами) включаються в текст тільки після їх першого згадування з повним розшифруванням. Дані, представлені в таблицях, не повинні дублювати дані рисунків і тексту статті, та навпаки.

Автори несуть повну відповідальність за зміст та вірогідність наведених у статті даних.

Оригінальні статті повинні містити такі чітко розмежовані розділи: 1) вступ; 2) мета дослідження; 3) матеріали і методи; 4) результати та їх обговорення; 5) висновки; 7) список використаної літератури. Оглядові статті можуть бути неструктуровані або розподілені на розділи.

Вступ. Коротко висвітлюються: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми та на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття.

Мета статті (постановка завдання). Коротко і чітко формулюються мета або завдання дослідження, або ж гіпотеза, яка перевіряється.

Матеріали і методи. Стисло, але чітко мають бути описані дизайн дослідження і аналіз даних, таким чином, щоб інші дослідники могли відтворити результати дослідження. Тут наводять посилання на загальноприйняті методи, короткий опис і посилання на детальний виклад вже опублікованих, але ще недостатньо відомих методів. опис нових і суттєво модифікованих методів, обґрунтовують їх застосування. Детально описують тільки нові методи. Назви апаратів, матеріалів і реактивів, фірм, слід подавати в оригіналі (без перекладу).

В цьому розділі слід чітко і детально описати, яким чином відбирались хворі для спостережень або тварини для експериментів (в т. ч. контрольні групи), включаючи критерії відбору та виключення.

В експериментальних дослідженнях слід зазначити вид, стаття та кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях або заборі у них проб, матеріалів для лабораторних досліджень, способи евтаназії тварин згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин».

Клінічні дослідження мають проводитися згідно зі стандартами «Належної клінічної практики» (Good Clinical Practice) і принципами Хельсінкської Декларації. Учасники дослідження мають бути ознайомлені з метою та основними положеннями дослідження, після чого повинні підписати письмово оформлену згоду на участь в дослідженні. Авторам необхідно навести деталі вказаної проце-

дури при описі протоколу дослідження і вказати, що Комітет з медичної етики схвалив протокол дослідження.

В кінці розділу «Матеріали і методи» виділяється підрозділ «Обробка даних», в якому вказується, якими методами обробки даних користувався автор. При описі структури дослідження і статистичних методів необхідно вказати, який статистичний пакет, які комп'ютерні програми, доступні для пересічного користувача, було використано при статистичному опрацюванні результатів. За можливості, рекомендується використання стандартних статистичних методів з посиланням на відомі посібники і підручники. Для нетрадиційних або нових статистичних методів слід наводити відповідні посилання, в яких опубліковано детальний опис застосовуваних математичних методів і алгоритмів.

Автори оглядових статей повинні включити в них розділ, в якому описуються методи, використані для знаходження, відбору, отримання інформації та синтезу даних.

Результати та їх обговорення — виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.

Результати. Їх належить представляти в логічній послідовності в тексті, в таблицях і рисунках. В тексті не варто повторювати дані таблиць і рисунків, потрібно говорити лише про їх порівняння. Підсумовуючи кількісні дані, необхідно наводити не лише відносні (наприклад, проценти), але й абсолютні їх значення, а також вказувати, які статистичні методи були застосовані для їх аналізу.

Обговорення. Містить лише інтерпретацію результатів, а не їх повторення. Слід виділити нові і важливі аспекти результатів проведеного дослідження, проаналізувати можливі механізми чи трактування цих даних, за можливості зіставити їх з даними інших дослідників. В обговорення можна включити обґрунтовані рекомендації для практики та можливі перспективи застосування отриманих результатів у майбутніх дослідженнях.

Висновки. В них формулюються результати вирішення проблеми, вказаної у заголовку і меті статті.

Висловлення вдячності (у разі необхідності).

Ілюстрації. Рисунки мають бути чіткими, фотографії — контрастними. Рисунки розміщуються в тексті (додатково додаються в окремих файлах), назви рисунків і підписи до них подаються під ри-

сунками. У підписуваних підписах мають бути пояснені всі криві, букви, цифри, інші умовні позначення. Посилання на основний текст допускаються, щоб уникнути повторів і неясностей. У підписах до мікрофотографій потрібно вказати ступінь збільшення та метод забарвлення.

Рисунки (схеми, графіки, діаграми, фото) подають у чорно-білому форматі, графіки і діаграми — виконані як діаграми Word або у форматі MS Excel. Вони повинні містити всі необхідні позначення координатних осей, кривих, інших деталей. Всі лінії, криві, символи, позначення осей мають бути зображені чітко (лінії кривих товщі координатних осей). Всі написи на рисунках виконуються мовою статті. Тонові рисунки, фотографії мають бути збережені у форматі TIFF або JPEG.

Таблиці повинні бути наочними, мати назву і порядковий номер, містити стислі, необхідні дані. В них мають бути чітко вказані розмірність показників і форма подання даних ($M \pm m$; $M \pm SD$; M_t ; M_o ; перцентилі тощо). Всі цифри, підсумки і відсотки в таблицях мають бути ретельно вивіреніми і відповідати згадуванню у тексті. На кожену таблицю має бути посилання в тексті. Всі пояснення, включаючи розшифровку аббревіатур подаються в примітках.

Формули слід подавати у форматі MS Equation, нумерують їх у круглих дужках праворуч. Формули великого розміру записуються у кілька рядків. В математичних формулах слід виділити курсив, великі та малі букви, які мало відрізняються за своїм написанням: P і p , C і c , K і k тощо.

Список використаної літератури

При оформленні списку перевагу слід надавати публікаціям останніх років. Джерела літератури подають у порядку згадування в тексті. Посилання в тексті позначають арабськими цифрами у квадратних дужках. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. За правильність наведених у списку літератури даних відповідальність несуть автор(и). В україномовному/російськомовному варіанті статті список використаної літератури оформляють згідно з ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання».

В англomовному варіанті статті список використаної літератури (**References**) теж наводиться повністю, однак у ньому при оформленні україномовних/російськомовних джерел літератури *транслітеруються прізвища авторів і назва журналу, збірника тощо, назва статті перекладається на англійську.*

При транслітерації україномовних джерел слід керуватися Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. "Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею" (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/55-2010-%D0%BF>). Для зручності транслітерації україномовних джерел можна скористатися онлайн-конверторами: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>; <http://ukrlit/transliteratsiia>; <http://translit.kh.ua>; російськомовних: <http://www.translit.ru>; http://shub123.ucoz.ru.Sistema_transliterazii.html.

Для формування REFERENCES слід користуватися стилем Vancouver, формалізованому International Committee of Medical Journal Editors у документі «*Citing Medicine*» і прийнятому Національною медичною бібліотекою США для баз даних MEDLINE/ PubMed. Детальну інформацію щодо оформлення **References** у відповідності з цим стилем можна отримати на сайті: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Назви періодичних видань мають бути скорочені у відповідності до стилю, прийнятого в Index Medicus. Уточнити скорочені назви журналів (розшифрувати/знайти правильні скорочення) можна на відповідних сайтах журналів або на сайті PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>.

Етичні питання

Авторство. Всі особи, позначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного учасника в роботі повинна бути достатньою для того, щоб взяти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором ґрунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз та інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесенні принципів змін; остаточному затвердженні версії, яка подається до друку.

Участь, що полягає тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення до складу авторської групи. Загальне керівництво дослідницьким колективом також не вважається достатнім для авторства.

Порядок, в якому будуть вказані автори, визначається їх спільним рішенням.

Всі члени колективу, які не відповідають критеріям авторства, повинні бути перераховані за їх згодою у розділі «Вираз вдячності».

Редактори мають право запитати у авторів, який внесок кожного з них в написання статті; ця інформація може бути опублікована.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів, що стосується конкретного рукопису, виникає в тому випадку, коли один з учасників процесу рецензування або публікації — автор, рецензент або редактор — має зобов'язання, які могли б вплинути на його або її думку (навіть якщо це і не відбувається насправді) через наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті, особисті або фінансові відносини.

У рукописі повинні бути згадані всі особи та організації, що сприяли виконанню дослідження (фінансова підтримка, інший матеріальний чи особистий внесок у збір, аналіз та інтерпретацію даних).

Учасники процесу рецензування та публікації повинні повідомляти про наявність конфлікту інтересів. Автори повинні вказувати імена тих, кому, на їх думку, не слід направляти рукопис на рецензію у зв'язку з можливим, як правило професійним, конфліктом інтересів. Автори при поданні рукопису несуть відповідальність за розкриття своїх фінансових та інших конфліктних інтересів, здатних вплинути на їх роботу.

Рецензенти повинні повідомляти редакції про всі конфлікти інтересів, які можуть вплинути на їх думку про рукописи ; вони повинні відмовитися від рецензування конкретної статті, якщо вважають це виправданим. У свою чергу редакція повинна мати можливість оцінити об'єктивність рецензії і вирішити, чи не варто відмовитися від послуг даного рецензента.

Редколегія може використовувати інформацію, представлену в повідомленнях про наявність конфлікту інтересів і про фінансовий інтерес, як основу для прийняття редакційних рішень.

Редактори, які приймають рішення про рукописи, не повинні мати особистого, професійного чи фінансового інтересу/участі в будь-якому питанні, який вони можуть вирішувати.

Дотримання прав хворих та конфіденційність. Хворі мають право на збереження конфіденційності, яку не можна розкривати без їх згоди. Інформація, що дозволяє встановити особу, включаючи імена хворих, ініціали, номери лікарень та історій хвороби, не повинна публікуватися у вигляді письмових описів, фотографій і родоводів, якщо тільки ця інформація не представляє велику наукову цінність або якщо хворий (або батько, або опікун) не надасть (нададуть) письмову згоду на публікацію. Автори повинні повідомити хворим, чи існує ймовірність того, що матеріал, який доз-

воляє встановити особу, після публікації буде доступний через Інтернет. Автори повинні надати до редакції письмову інформовану згоду хворого на поширення інформації і повідомити про це в статті.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участю людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони у відповідності з етичними стандартами комітету, відповідального за експерименти за участю людини/людей (що входить до складу установи або національного) і Гельсінкської декларації 1975 року та її переглянутого варіанту 2000 р. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їхніх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів за участю тварин автори повинні вказати, чи виконувались вимоги «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та правил установи щодо утримання і використання лабораторних тварин.

Публікація негативних результатів. Багато досліджень, що показують негативні результати, насправді є незавершеними/неостаточними. Можливість публікації неостаточних результатів досліджень розглядається редколегією в особливому порядку, оскільки часто такі статті не мають біомедичної цінності.

Множинні публікації. Редакція не розглядає рукописи, одночасно представлені для публікації в інші журнали, а також роботи, які в основному вже були опубліковані у вигляді статті або стали частиною іншої роботи, представленої або прийнятої для публікації іншим друкованим виданням або електронним засобом масової інформації. Це не виключає можливості розгляду статті, не прийнятої до публікації іншим журналом, або повного опису, представленого після публікації попередніх результатів, тобто тез або постерних повідомлень, представлених на наукових конференціях.

Редакція залишає за собою право на наукове та літературне редагування статті.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним вимогам, розглядатися не будуть.

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General Information

The Collection of Papers «Problems of Radiation Medicine and Radiobiology» is publishing the original data and systematic reviews on contemporary issues in radiation medicine and radiobiology. Content of publications covers the topics of research results in the field of

- health in people who survived after the Chernobyl NPP accident or other nuclear accidents, have or have had a contact with ionizing radiation sources in professional activity or within therapy
- assessment of health and demographic consequences of radiation and nuclear accidents
- dosimetry of internal radiation exposure in population of contaminated territories and other groups of survivors
- medical and biophysical control of health and professional suitability of the «Shelter» unit staff
- retrospective dosimetry in the framework of epidemiological studies
- study of pathways of the direct and remote effects of ionizing and non-ionizing radiation impact on humans and animals
- remote consequences of irradiation
- application of prophylactic arrangements focused on population health protection.

Authors should follow the provisions elaborated by editorial staff according to recommendations of the MH of Ukraine and Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>.

Papers are published in two languages i.e. Ukrainian or Russian and English.

There are the tables of contents of the published issues, paper abstracts with keywords and authors' addresses, and full-text papers with figures, tables and references included in a free access at the editorial web-site (<http://radiationproblems.org.ua>).

The Collection of Papers is issued yearly. Publications are free for the authors.

Manuscripts submission

Editorial review of manuscripts is launched upon submission of the following:

- 1) two copies of manuscript (printout) of the paper in Ukrainian / Russian or English signed on the last page by all the authors;
- 2) manuscript (printout) of the paper in English i.e. the authentic translation of Ukrainian / Russian version of the article;
- 3) information on all authors including the family name, first name and patronymic, scientific degree, academic rank, position and place of work (in Ukrainian / Russian and English);
- 4) expert opinion on the possibility of open publication of the paper;
- 5) the covering letter / petition from organization where the work was performed (or letter by the author);
- 6) a critical review by the well-known expert in the topical field of science; signature of reviewer is to be certified;
- 7) the CD with files:
 - electronic versions of papers in two languages fully identical to the printout; the file name is to be specified in Latin according to surname of the first author;
 - information about the authors;
 - figures in a graphical format.

Electronic versions of the article should be sent by e-mail to the editorial address: rad_problems@ukr.net.

Maximum length of the original articles should not exceed 10–12 pages, of the reviews — 15–20. A larger length of articles on the original research may be accepted on an individual basis by the decision of editorial board.

Editorial and/or Peer Review

All articles undergo a mandatory review according to the scientific research field by the members of the editorial board or independent experts. A review is conducted privately for both author(s) and for reviewers. The manuscript is sent to reviewers without specifying the names of the author(s) and institution(s).

Editorial board informs authors about the review results by e-mail.

In the absence of meaningful comments of reviewer the paper is accepted for further work.

If amendment of manuscript is required according to reviewer's comments, the editors return the manuscript and review statement to the authors for correction or reasoned response to reviewers. The rewritten by authors manuscript is repeatedly sent to reviewer and in case of no repeated comments the article is accepted for further work.

If the paper is unacceptable for publication in reviewer's opinion the editorial board decides to reject it and informs the authors.

Final decision on whether the paper is acceptable for publication is made by the editorial board.

No manuscripts will be returned.

The originals of reviews are kept within one year of publication.

Manuscript Preparation and Submission Requirements

The submitted papers should be typed in MS Word for Windows (font Times New Roman, 12, spacing 1.5, paper size A4 (210 × 297 mm) page margins at all sides 2 cm, numbered pages). If the MS Word feature «Review» was used, then before saving the file one should cancel the «Review» function and then use the function «Accept all changes».

Order of manuscript components should be the following:

- 1) UDC code
- 2) initials and surnames of authors
- 3) institution title (no any abbreviations) where the work was completed.
- 4) paper title
- 5) abstract
- 6) keywords in the language of the manuscript i.e. from 5 to 10 words or word groups corresponding to the paper content
- 7) paper text
- 8) references
- 9) initials and surnames of authors, institution title (no any abbreviations) where the work was completed and keywords in Russian if the paper is in Ukrainian or in Ukrainian if the paper is in Russian.

The paper title is to be as short as possible, conclusive with no acronyms.

If authors have different affiliations then each surname is to be marked at the end with a superscript figure indicating the respective affiliation. The corresponding author should be marked with an asterisk. The corresponding author should state clearly if

his/her e-mail address could be shown in a published paper.

Order of manuscript components in the English version is to be the same.

Paper submitted in English is to mandatorily include the abstracts in two languages.

The surname, first name, patronymic, post and e-mail address, phone numbers (office, home or cell) of the corresponding author are to be denoted on the last page.

Abstract should mandatorily include the surnames and initials of all authors, institution title where the work was completed, and the full title of paper. A structured abstract is to be of no more than 300 words representing the headlines (sections) of the paper i.e. study objective, materials and methods, results, conclusions. Abstract of a review paper (up to 100-150 words) is unstructured.

Text. The paper should be carefully edited and verified by the authors. Corrections and notation in handwriting are not allowed. The content presentation should be clear, with no long introductions or repetitions.

All symbols and names of units of physical quantities must be states in accordance with the International System of Units (SI). If the research is carried out on the devices which give values in other units it is necessary to convert those in the SI submitting at that the non-system units in parentheses.

Book names and expressions must be given under the terms and concepts defined in the State sanitary regulations «Norms of Radiation Safety of Ukraine (NRBU-97)», international anatomical and histological nomenclatures, rules of genetic nomenclature. Biochemical terms, abbreviations, and symbols taking into account the rules for their use are to be used as recommended by the Commission on biochemical nomenclature of the International Union of biochemical, names of diseases — according to the International classification of Diseases 10th revision, the names of pharmaceutical preparations — according to the International non-proprietary names (INN) naming system.

Abbreviations are not permitted, except common ones. Abbreviations (capital letters only) are included in the text only after the first mention with a complete decoding.

The data presented in the tables should not duplicate data graphics and text, and vice versa.

Authors are solely responsible for the content and the consistency/accuracy of data given in the paper.

Reports of Original Data should contain the following clearly delineated sections: 1) Introduction, 2) Objective of the study, 3) Materials and methods, 4) Results and discussion, 5) Conclusions, and 7) References. **Review articles** may be unstructured or divided into sections.

Introduction. Problem set up in a general terms and its relationship with scientific and practical tasks, analysis of recent research and publications which discuss this issue and on which the author rests upon both with unsolved aspects of the problem, to which covers the paper are to be highlighted.

Objective of the paper (assigning the objective). Study objective or tasks or otherwise the hypothesis to be tested are stated.

Materials and methods. Study design and data analysis should be described briefly, but clearly, so that other researchers could reproduce the results of the study. References to conventional methods and a brief description with a link to a detailed manual of already published but not yet sufficiently known methods, description of new and substantially modified methods, with justifying of their use are provided here. Only the new methods are to be described in detail. The original names (with no translation) of devices, materials and reagents, companies/manufacturers should be submitted.

This section should clearly and thoroughly describe how the patients were selected for observation or animals for experiments (among them the control groups), including selection and exclusion criteria.

Species, sex and number of animals, methods of anesthesia for manipulation(s) or biological material sampling for laboratory tests, methods of euthanasia of animals in accordance with the «Rules of work with the use of experimental animals» should be described in experimental studies.

Clinical studies should be conducted in accordance with the standards of the «Good Clinical Practice» and principles of the Declaration of Helsinki. Study participants must have read and understood the purpose and main provisions of the study and then must sign the written consent to participate in the study. Authors should provide details of the procedures specified in the description of the study protocol and point out that the Committee on Medical Ethics has approved the study protocol.

At the end of section «Materials and Methods» a subsection «Data Management» is placed, where author describes the applied respective methods. Describing the study structure and statistical methods

it should be pointed out what statistical package and computer software available for the average user were applied in statistical management of the results. If possible, we recommend to use the standard statistical methods with reference to known manuals and textbooks. For the new or non-traditional statistical methods the relevant references should be denoted, where a detailed description of mathematical methods and algorithms is provided.

Authors of the review articles should include there a section with explanation of methods used for data search, selecting, obtaining and synthesis.

Results and discussion — presentation of the main content of research and explanation of scientific results.

Results. They should be presented in a logical sequence in the text, tables and figures. It is not necessary to repeat the data from tables and figures in the text, one should only discuss and compare them. When summarizing the quantitative data not only relative (e.g. per cents), but absolute values should be provided with specification of statistical methods used for analysis.

Discussion. Includes only the interpretation of results, and not repeat them. New and important aspects of the results of the study should be provided with an analysis of possible mechanisms or interpretation of the data and a possibility to compare with those from other researchers. Substantiated recommendations for practice and possible application prospects of the results of future studies can be included in discussion.

Conclusions. The results are to be represented on solving the problem stated in study/paper title and objective.

Expressing the gratitude (acknowledgements) is stated if necessary.

Illustrations. The figures should be clear, the photos — rich in contrast. The figures should be placed in the body text (added in separate files), names of pictures and descriptions should be submitted under the figures. All curves, letters, numbers and other symbols on figures should be described there. Links to the main text are permitted to avoid repetition and misreading. The magnification and staining should be specified in descriptions of photomicrographs.

Figures (diagrams, graphs, charts, pictures) are to be submitted in black and white, the diagrams — made as MS Word charts or in MS Excel format. They should contain all the necessary notation of coordinate axes, curves, and other details. All lines, curves, symbols denoting the axes should be clearly depicted (curved

line being thicker than coordinate axes). All lettering on figures are to be in the language of article. Pictures with rendering and photos should be saved in TIFF or JPEG format.

Tables should be clear having the name and serial number and containing the necessary data in a compressed style. The dimensions and form of data presentation ($M \pm m$; $M \pm SD$; M_t ; M_o ; percentile, etc.) are to be specified. All figures, totals, and percentages in tables should be checked thoroughly and comply to the text content. Each table must be referenced in the text. All explanations, including expanding of abbreviations are given in the notes.

Formulas/equations are to be in the format of MS Equation labeled/enumerated in parentheses on the right. The long equations can be written in several lines. Symbols in mathematical formulas should be formatted in italic style, as uppercase and lowercase letters which hardly differ in their writing: P and p , C and c , K and k , etc.

References. Preference should be given to publications in the recent years. Sources of literature are to be placed in order of mentioning in the text. References in the text are denoted as Arabic numerals in square brackets. References to unpublished works are not permitted.

Author(s) are responsible for the accuracy of data given in the references.

List of references in Ukrainian/Russian-language version of the article is to be prepared in accordance with State Standard of Ukraine (DSTU 8302:2015).

References in the English version of paper are provided in full, but all Ukrainian/Russian sources should be presented in a transliterated form, specifically the names of the authors and journal, collection, etc. are to be transliterated. Title of the article is to be translated into the English.

Transliteration of the Ukrainian sources is subject to provisions of the Decree #55 of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated January 27, 2010 «On Regulation of Latin transliteration of Ukrainian alphabet» (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/55-2010-%D0%BF>). Online converters can be used for a convenient transliteration of the Ukrainian sources: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>; <http://ukrlit / transliteratsiia>; <http://translit.kh.ua>; Russian: <http://www.translit.ru>; http://shub123.ucoz.ru.Sistema_transliterazii.html. When generating the References list the Vancouver style should be used, been formalized by International Committee of Medical Journal Editors in the document «Citing

Medicine» and adopted by the US National Library of Medicine database MEDLINE/PubMed. More detailed information on preparation of References in accordance with this style can be found at: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. The titles of periodicals should be abbreviated according to the style adopted in Index Medicus. Abbreviated titles of the journals can be revised (i.e. decoded or checked a correct reduction) on the respective journal websites or PubMed website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.nlm-catalog/journals>.

Ethical issues

Authorship. All persons designated as «authors» have to meet the criteria of this concept. Participation in the work of each participant should be sufficient to take responsibility for its content. The right of authorship is based on significant contributions to the conception and design of the study or to the analysis and interpretation of data, preparation of the text of the article or making fundamental changes, final approval of the version submitted for publication.

Participation only in providing the funding or selection of material for the paper does not justify the inclusion to the authors' group. General management of the research team is also not considered sufficient for an authorship.

The order in which the authors are listed is defined by their joint decision.

All team members who do not meet the criteria of authorship should be listed with their consent in «Acknowledgements» section.

Editors have a right to enquire the authors for the contribution of each of them in paper writing and this information may be published.

Conflict of interests. A conflict of interest regarding a particular manuscript occurs when one of the participants of the review or publication process i.e. author, reviewer, or editor — has a commitment/obligation which could affect his or her opinion (even if it's absent) through scientific competition, and intellectual preferences, personal or financial relationships.

All persons and organizations that promote the implementation of research (financial support, financial or other contribution to the collection, analysis and interpretation of data) should be referred to in the manuscript.

Participants of the review and publication process must disclose all conflicts of interest. Authors should indicate the names of those to whom in their opinion the manuscript should not be sent for reviewing usual-

ly due to the professional conflict of interests. Authors when submitting a manuscript are responsible for the disclosure of their financial and other conflicts of interest that can affect the work.

Reviewers must notify the editorial board of any conflicts of interest that may affect their opinion about the manuscript, and they have to refuse from reviewing of a specific article if consider it appropriate. In turn, the editorial board should be able to evaluate the objectivity of the reviews and decide whether or not it is necessary to refuse from the services of the reviewer.

Editors may use the information provided in the reports on the presence of conflicts of interest and financial interest as a basis for making editorial decisions.

The editors who make decisions about manuscripts must have no personal, professional or financial interest/participation in any matter they can be addressed.

Observance of rights and privacy of patients. Patients have a right to privacy (i.e. maintenance of confidentiality) that can not be disclosed without their consent. Information that makes possible the person identification, including the names of patients, initials, numbers of hospitals and case records should not be published in a form of written descriptions, photographs and pedigrees unless the information is of great scientific value, or if the patient (or parent or guardian) will give (provide) a written consent to publication. Authors should inform the patient whether there is a probability that personally identifiable data after the publication will be available over the Internet. Authors should submit to editor a written informed consent of the patient to disseminate information and report it to the article.

Protection of humans and animals within scientific research. If there is a description of experiments involving human/people in the article the authors should specify whether they were carried out in accordance with the ethical standards of a committee responsible for experiments involving human/people (a national one or within the staff of institution) and the Helsinki Declaration of 1975 and its revised version of 2000. In doubtful cases the authors must submit the substantiation of study approaches and evidence that the advisory council of the institution had approved the research aspects that are questionable. In describing of experiments involving animals the authors must indicate whether the requirements of «Rules of the work on the use of experimental animals» and rules of the institution for the management and use of laboratory animals are met.

Publication of negative results. Many studies showing negative results are in fact incomplete/inconclusive. Possibility to publish the inconclusive research results is reviewed by editorial board in a special manner, as such papers often are of no not biomedical value.

Multiple publications. Editorial board does not accept the manuscripts submitted simultaneously for publication to other journals, as well as works that are foremost already published as articles or are a part of another paper, provided or accepted for publication in other printed source or electronic medium. This does not preclude the reviewing of articles not accepted for publication by another journal, or a complete description provided after the publication of the preliminary results, i.e. abstracts or poster presentations presented at scientific conferences.

Editors reserve the right for literary and scientific editing of papers.

Articles not meeting the specified requirements will not be accepted.

Authors are sent the author's copies of Collection of Papers.