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

**За загальною редакцією члена-кореспондента НАМН України
професора Д.А. Базики**

PROBLEMS OF RADIATION MEDICINE AND RADIOBIOLOGY

**Under the general editorship
of Corresponding Member of NAMS of Ukraine
Professor D.A. Bazyka**

**Збірник засновано у 1988 році
Випуск 21
2016**

**Founded in 1988
Volume 21
2016**

**Київ "ДІА" 2016
Kyiv "DIA" 2016**

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 № 10 від 28.09.2016)

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., чл.-кор. 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)
Бебешко 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 ф.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 біол. 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/

© ДУ "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України", 2016
© Афанасьєв Д.Є., дизайн, 2016

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 30.09.2015)

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, and abstracts database "Ukrainika Naukova"

EDITORIAL BOARD

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

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

Executive Editors:
S. V. Andreichenko, Dr. of Biological Sciences, Prof. (Kyiv)
K. M. Loganovsky, Dr. of Medical Sciences, Prof. (Kyiv)
V. V. Chumak, Dr. of Biological Sciences (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), Melnykov 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/

© SI "National Research Center for Radiation Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2016
© Afanasyev D.E., design, 2016

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ЗМІСТ

ДІЯЛЬНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ» У 2015 РОЦІ **10**
Базика Д. А., Сушко В. О., Чумак А. А., Бузунов В. О., Талько В. В., Янович Л. А.

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

МЕДИЧНА ДОПОМОГА ДИТЯЧОМУ НАСЕЛЕННЮ ПРИ РАДІАЦІЙНИХ ПОДІЯХ НА ПЕРШИХ ЕТАПАХ **21**
Афанасьєв Д. Є., Камінський О. В., Копилова О. В., Чикалова І. Г., Муравйова І. М., Ваколюк К. О., Пронін О. В., Самойлов О. О., Белінгіо Т. О., Тепла О. В., Рожківська Л. В., Улянченко І. В., Грищенко К. В., Цвєт Л. О., Домбровська Н. С.

ВПЛИВ РАДІО- ТА ХІМІОТЕРАПІЇ ОНКОХВОРИХ НА РОЗВИТОК ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) **45**
Гавриш І.Т.

ІОНІЗУЮЧА РАДІАЦІЯ: ВПЛИВ НА ГОЛОВНИЙ МОЗОК ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ПРОЯВИ **64**
Мараззіті Д., Піччіні А., Муччі Ф., Бароні С., Логановський К., Логановська Т.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ДОЗИМЕТРІЯ

САНІТАРНО-ЗАХИСНІ ЗОНИ АЕС ТА РАДІАЦІЙНО-ГІГІЄНІЧНІ ВИМОГИ ДО ЇХ ПРИЗНАЧЕННЯ **91**
Бончук Ю. В.

СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАН УЧАСНИКІВ ЛНА НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС. ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕГАТИВНИХ ЗМІН **106**
Бузунов В. О., Логановський К. М., Краснікова Л. І., Бомко М. О., Бєляєв Ю. М., Ярошенко Ж. С., Домашевська Т. Є.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПРОЦЕДУРИ ПРОВЕДЕННЯ ЛВЛ-ВИМІРЮВАНЬ 1986 РОКУ **119**
Василенко В. В., Іванова О. М., Литвинець Л. О., Пікта В. О., Задорожна Г. М., Чепурний М. І., Ліхтарьов І. А.

СТРУКТУРНІ ВЛАСТИВОСТІ КОГОРТИ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НА ЧАС АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОЧНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ НА НАЙБІЛЬШ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ УКРАЇНИ **132**
Гунько Н. В., Короткова Н. В., Омельянець М. І.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГЕНОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТИ АСТАКСАНТИНУ, ВИЯВЛЕНІ ПРИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ *IN VITRO* НА ЛІМФОЦИТИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ **141**
Пілінська М. А., Курінний Д. А., Рушковський С. Р., Дибська О. Б.

ПОШКОДЖЕННЯ ХРОМОСОМ ПРИ ОПРОМІНЕННІ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА РОЗВИТКУ ЕФЕКТУ СВІДКА **149**
Шеметун О. В.

МОДИФІКАЦІЯ ГУМАТОМ НАТРІЮ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ХРОМОСОМ В *Allium*-ТЕСТІ **159**
Шкарупа В. М., Клименко С. В., Талько В. В.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

РИЗИК РОЗВИТКУ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ У ОСІБ, ОПРОМІНЕНИХ АНТЕНАТАЛЬНО ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС **172**
Бабенко Т. Ф., Федірко П. А., Дорічевська Р. Ю., Денисенко М. В., Самотейкіна Л. А., Тищенко О. П.

СТАН ЕРИТРОЇДНОЇ, МІЄЛОЇДНОЇ І ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНОК ГЕМОПОЕЗУ НА ЕТАПАХ ХІМІОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЛІМФОБЛАСТНИМИ ЛЕЙКЕМІЯМИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЕННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС **178**
Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Пушкарьова Т. І., Цвєткова Н. М., Кузнєцова О. Є., Кузьменко В. Ф., Гончар Л. О., Яцемирський С. М.

ВПЛИВ РАДІАЦІЙНИХ ТА НЕРАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ НА СТАН СИСТЕМИ КРОВОТВОРЕННЯ ДІТЕЙ **191**
Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Станкевич В. В., Цвєткова Н. М., Ляшенко Л.О., Галкіна С. Г., Пушкарьова Т. І., Колос В. І., Кузнєцова О. Є., Гончар Л. О., Яцемирський С. М., Самсон Ю. М.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДІЇ РАДІАЦІЙНИХ І НЕРАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА НОСІЙСТВА ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ *RS966221* ГЕНУ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ *4D* **204**
Білий Д. О., Плескач Г. В., Настіна О. М., Сидоренко Г. В., Курсіна Н. В., Базика О. Д., Ковальов О. С., Чумак А. А., Абраменко І. В.

ВЕСТИБУЛЯРНА ТА АКУСТИЧНА ДИСФУНКЦІЇ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ – 30 РОКІВ ПО ТОМУ **218**
Заболотний Д.І., Міщанчук Н.С.

OVEREXPRESSION OF *TP53*, *TP53I3* AND *BIRC5*, ALTERATIONS OF GENE REGULATION OF APOPTOSIS AND AGING OF HUMAN IMMUNE CELLS IN A REMOTE PERIOD AFTER RADIATION EXPOSURE **238**
Ilienko I. N., Bazyka D. A.

ПАТОЛОГІЧНИЙ РОЗВИТОК ОСОБИСТОСТІ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ ТА АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ **247**
Логановський К. М., Гресько М. В.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

КОГНІТИВНІ ВИКЛИКАНІ ПОТЕНЦІАЛИ P300 ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ **264**
Логановський К. М., Куц К. В.

ВНЕСОК СПАДКОВОЇ ТРОМБОФІЛІЇ В ЗБІЛЬШЕННЯ ЧАСТОТИ ТРОМБОЗІВ У ХВОРИХ НА Ph-НЕГАТИВНІ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НЕОПЛАЗІЇ, ВКЛЮЧАЮЧИ ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ **291**
Міщенюк О. Ю., Шкарупа В. М., Неумержицька Л. В., Кравченко С. М., Клименко С. В.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ *rs966221* ГЕНА ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ *4D* **312**
Настіна О. М., Плескач Г. В., Курсина Н. В., Базика О. Д., Макаревич О. М., Абраменко І. В., Чумак А. А., Білий Д. О.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ-МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИТЕРАПІЇ **322**
Степанова Є. І., Березовський В. Я, Колпаков І. Є., Кондрашова В. Г., Вдовенко В. Ю., Литвинець О. М., Лісуха Л. М., Зигало В. М., Колос В. І., Міщенко Л. П.

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ-МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ **336**
Степанова Є. І., Колпаков І. Є., Зигало В. М., Боярський В. Г.

МІКРОЦИРКУЛЯТОРНІ ПОРУШЕННЯ КОН'ЮНКТИВИ В УЧАСНИКІВ АВАРІЙНИХ РОБІТ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС **345**
Федірко П. А., Гарькава Н. А.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ **352**

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ **357**

TABLE OF CONTENTS

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 2014 **10**
Bazyka D., Sushko V., Chumak A., Buzunov V., Talko V., Yanovych L

REVIEWS

INITIAL HEALTHCARE TO PEDIATRIC POPULATION UNDER THE RADIATION EVENTS **21**
Afanasyev D. E., Kaminskyi O. V., Kopylova O. V., Chikalova I. G., Muraveva I. M., Vakoluk K. O., Pronin O. V., Samoylov O. O., Belingio T. O., Tepla O. V., Rozhkivska L. V., Ylyanchenko I. V., Gryschenko K. V., Tsvet L. O., Dombrovska N. S.

INFLUENCE RADIO AND CHEMOTHERAPY CANCER PATIENTS TO DEVELOPMENT OF MALE INFERTILITY (LITERATURE REVIEW) **45**
Gavrysh I.T.

IONIZING RADIATION: BRAIN EFFECTS AND RELATED NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS **64**
Marazziti D., Piccinni A., Mucci F., Baroni S., Loganovsky K., Loganovskaja T.

EPIDEMIOLOGY AND DOSIMETRY

SANITARY PROTECTIVE ZONES OF NPPS, RADIATION AND HYGIENIC REQUIREMENTS FOR THEIR ASSIGNMENT **91**
Bonchuk Iu. V.

SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL STATE OF THE CHORNOBYL CLEAN-UP WORKERS. RISK FACTORS FOR NEGATIVE CHANGES **106**
Buzunov V. O., Loganovsky K. N., Krasnikova L. I., Bomko M. O., Belyaev Yu. M., Yaroshenko Zh. S., Domashevska T. Ye.

EXPERIMENTAL RECONSTRUCTION OF HISTORICAL WBC-MEASURING PROCEDURE IN 1986 **119**
Vasylenko V. V., Ivanova O. M., Lytvynets L. O., Pikta V. O., Zadorozhna G. M., Chepurnyi M. I., Likhtariov I. A.

STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS AT THE TIME OF THE CHORNOBYL NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT RESIDING IN THE MOST INTENSIVELY CONTAMINATED TERRITORIES OF UKRAINE **132**
Gunko N. V., Korotkova N. V., Omelyanets N. I.

TABLE OF CONTENTS

EXPERIMENTAL RESEARCH

GENOPROTECTIVE PROPERTIES OF ASTAXANTHIN REVEALED BY IONIZING RADIATION EXPOSURE *IN VITRO* ON HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES **141**
Pilinska M. A., Kurinnyi D. A., Rushkovsky S. R., Dybska O. B.

DAMAGE OF CHROMOSOMS UNDER IRRADIATION OF HUMAN BLOOD LYMPHOCYTES AND DEVELOPMENT OF BYSTANDER EFFECT **149**
Shemetun O. V.

MODIFICATION OF RADIATION-INDUCED CHROMOSOME DAMAGE IN ALLIUM-TEST BY SODIUM HUMATE **159**
Shkarupa V. M., Klymenko S. V., Talko V. V.

CLINICAL RESEARCH

THE RISK OF MACULAR DEGENERATION DEVELOPMENT IN PERSONS ANTENATALLY IRRADIATED AS A RESULT OF CHORNOBYL NPP ACCIDENT **172**
Babenko T. F., Fedirko P.A., Dorichevska R.Y., Denysenko N.V., Samoteikina L. A., Tyshchenko O. P.

STATE OF ERYTHROID, GRANULOCYTE AND PLATELET LINKS OF HEMATOPOIESIS ON STAGES FOR CHEMOTHERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, WHO WERE EXPOSED TO RADIATION FROM THE ACCIDENT AT CHORNOBYL **178**
Bebeshko V. G., Bruslova K. M., Pushkareva T. I., Tsvyetkova N. M., Lyashenko L. O., Kuznyetsova O. Ye., Kuzmenko V. F., Gonchar L. O., Yaatsemyrskyi S. M.

EFFECT OF RADIATION AND NON-RADIATION ENVIRONMENTAL FACTORS FOR CHILDREN HEMATOPOIETIC SYSTEM **191**
Bebeshko V. G., Bruslova K. M., Stankevych V. V., Tsvietkova N. M., Lyashenko L. O., Galkina S. G., Pushkaryova T. I., Kolos V. I., Kuznetsova O. Ye., Honchar L. O., Yatsemyrskyi S. M., Samson Y. M.

FEATURES OF CORONARY HEART DISEASE DEVELOPMENT IN EMERGENCY WORKERS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT DEPENDING ON THE ACTION OF RADIATION AND NON-RADIATION RISK FACTORS AND GENOTYPES of SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM *rs966221* OF PHOSPHODIESTERASE *4D* GENE **204**
Belyi D., Pleskach G., Nastina O., Sidorenko G., Kursina N., Bazyka O., Kovalev O., Chumak A., Abramenko I.

VESTIBULAR AND ACUSTIC DYSFUNCTIONS IN CLEAN-UP WORKERS OF CHORNOBYL ACCIDENT (30 YEARS OF FOLLOW-UP) **218**
Zabolotnyi D. I., Mishchanchuk N. S.

OVEREXPRESSION OF *TP53*, *TP53I3* AND *BIRC5*, ALTERATIONS OF GENE REGULATION OF APOPTOSIS AND AGING OF HUMAN IMMUNE CELLS IN A REMOTE PERIOD AFTER RADIATION EXPOSURE **238**
Ilienko I. N., Bazyka D. A.

PATHOLOGICAL PERSONALITY DEVELOPMENT AFTER THE CHORNOBYL DISASTER AND THE ANTI-TERRORIST OPERATION **247**
Loganovsky K. M., Gresko M. V.

COGNITIVE EVOKED POTENTIALS P300 AFTER RADIATION EXPOSURE **264**
Loganovsky K. M., Kuts K. V.

THE CONTRIBUTION OF HEREDITARY THROMBOPHILIA TO INCREASING THE FREQUENCY OF THROMBOSIS IN PATIENTS WITH PH-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS, INCLUDING THE VICTIMS FROM THE CHORNOBYL ACCIDENT **291**
Mishcheniuk O. Y., Shkarupa V. M., Kostukevich O. M., Neumerzhitcka L. V., Kravchenko S. M., Klymenko S. V.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF HEART LEFT VENTRICLE DEPENDING ON POLYMORPHISM *rs966221* PHOSPHODIESTERASE *4D* GENE IN EMERGENCY WORKERS OF THE CHERNOBYL NPP SUFFERING FROM CORONARY HEART DISEASE **312**
Nastina O., Pleskach G., Kursina N., Bazyka O., Makarevich O., Abramenko I., Chumak A., Belyi D.

EFFICIENCY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CORRECTION IN CHILDREN-RESIDENTS OF RADIOACTIVELY CONTAMINATED AREAS USING THE METHOD OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXI THERAPY **322**
Stepanova Ye. I., Berezovsky V. Ya., Kolpakov I. Ye., Kondrashova V. H., Vdovenko V. Yu., Lytvynets O. M., Lisukha L. M., Zyhalo V. M., Kolos V. I., Mishchenko L. P.

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN- RESIDENTS OF RADIOACTIVELY CONTAMINATED AREAS BY NITRIC OXIDE DONATOR **336**
Stepanova Ye. I., Kolpakov I. Ye., Zyhalo V. M., Boyarsky V. G.

MICROCIRCULATION VIOLATIONS OF THE CONJUNCTIVA IN CLEAN-UP WORKERS OF THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT **345**
Fedirko P. A., Garkava N. A.

INFORMATION ABOUT AUTHORS **357**

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS **367**

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 615.849

Д. А. Базика✉, В. О. Сушко, А. А. Чумак, 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 2015 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 2015 р. У звіті представлені результати виконання науково-дослідних робіт фундаментального та 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.

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

Звіт ННЦРМ затверджено на засіданні Наукової ради НАМН України 17.03.2016 р.

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

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 10–20.

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", Melnykov 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 2015

Research activities and scientific advance achieved in 2014 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 Chornobyl 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 Chornobyl 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, Chornobyl, radiation effects, epidemiology, radiation hygiene, treatment of victims, international cooperation, personnel.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:10-20.

✉ Базика Димитрій Анатолійович, e-mail: bazyka@yahoo.com

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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, є центром, який співпрацює з ВООЗ в мережі медичної готовності та допомоги при радіаційних аваріях.

У 2015 р. в ННЦРМ виконувалось 32 науково-дослідні роботи: 28 – за бюджетом НАМН України (фундаментальних – 13, прикладних – 15); за тематикою «Загальнодержавної соціальної програми поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2014–2018 роки» – 3 НДР, на замовлення ДСП ЧАЕС – 1. Також в ННЦРМ виконувались наукові проекти в рамках міжнародного співробітництва: на замовлення Українського науково-технологічного центру – 2; за грантом іноземних фондів – 3 наукові проекти.

У 2015 р. завершені 16 НДР, які фінансувалися з бюджету НАМН України, і 3 НДР «Загальнодержавної програми поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2014–2018 роки».

РЕЗУЛЬТАТИ ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Найважливішими результатами фундаментальних досліджень ННЦРМ у 2015 році були наступні.

Уперше на основі дескриптивного аналізу встановлено, що у когортах УЛНА 1986-1987 рр. і евакуйованих (7308 і 2652 осіб, у т.ч. 3591 і 1638 осіб з дозами зовнішнього опромінення всього тіла, відповідно) визначено статистично достовірні радіаційні ризики розвитку окремих непухлинних хвороб при різних дозах зовнішнього опромінення всього тіла в діапазоні від 0,05 до 1,5 Гр порівняно з дозами до 0,05 Гр), а також статистично достовірні нерадіаційні ризики у зв'язку з біологічними та психосоціальними факторами. Визначено основні стресові фактори, пов'язані та не пов'язані з наслідками Чорнобильської катастрофи, що обумовили погіршення стану здоров'я, розвиток психосоматичних і соматичних хвороб. На основі соціально-психологічних досліджень створено соціально-психологічний портрет учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС 1986–1987 рр., дорослого евакуйованого населення. За результатами математичного моделювання описано зростання рівня хвороб системи кровообігу зі збільшенням дози опромінення. Розроблено кон-

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 Chornobyl accident, radiation medicine, radiobiology, radiation hygiene, and radiation epidemiology. NRCRM collaborates with the WHO network of medical preparedness and assistance in radiological accidents.

In 2015 there were 32 research projects carried out at the NRCRM, namely 28 (13 of basic and 15 of the applied research) using the NAMS budgetfunds; 3 – 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 «Chornobyl NPP». The research projects were also carried out within framework of international cooperation: 1 – under the contract with the Ukrainian Scientific Technology Center; 3 – according to a grant of the foreign funds.

The 16 research projects funded from the budget of NAMS of Ukraine and 3 – within the framework of «State social program for improving safety, occupational health and working environment in 2014–2018 years» were completed in 2015.

RESULTS OF BASIC RESEARCH

The most important results of basic research in 2015 were the following.

For the first time based on descriptive analysis statistically significant radiation risks of individual non-tumor diseases with various doses of irradiation of the whole body in the range of 0.05 to 1.5 Gy compared with doses up to 0.05 Gy in the cohorts of Chornobyl liquidators and evacuees (7308 and 2652 people, including 3591 and 1638 persons with external radiation dose of the whole body, respectively) were identified. And also statistically significant non-radiation risks due to the biological and psychosocial factors. The main stress factors related and not related to the consequences of the Chernobyl disaster, which caused the the deterioration of health and development of psychosomatic and somatic diseases were identified. Based on the social andpsychological research the social and psychological portrait of the Chornobyl liquidators and adult evacuees was established. According to the results of mathematical modeling the growth of level of cardiovascular diseases with an increase in exposure dose was

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

цепцію розвитку неонкологічної патології при надзвичайній радіаційній ситуації, обґрунтовано заходи щодо вдосконалення психосоціальної реабілітації постраждалих.

За результатами 25-річного епідеміологічного моніторингу встановлено, що захворюваність на рак щитоподібної залози в УЛНА в 4,3 раза вища очікуваного рівня, в евакуйованих – в 3,8 раза, у мешканців радіоактивно забруднених територій – в 1,3 раза. У жінок-УЛНА рівень захворюваності на рак молочної залози (РМЗ) в 1,6 раза вищий очікуваного рівня. Захворюваність на лімфоми та лейкемії у постраждалих перевищує національний рівень. На основі довгострокового моніторингу поновлено персоніфіковану базу даних усіх випадків злоякісних новоутворень у досліджуваних групах. Загальне їх число становить 39 899 випадків, в тому числі 11 116 в УЛНА, 3586 – в евакуйованих і 25 197 – у мешканців найбільш забруднених радіонуклідами територій.

Встановлено молекулярні механізми когнітивного дефіциту і радіаційного старіння у віддаленому періоді та залежність від дози і віку на момент опромінення. Визначено дозову залежність експресії генів регуляторів теломеро-теломеразного комплексу TERF1 TERF2, TERT та довжини теломер після опромінення в дозах, вищих за 250 мЗв.

Аналіз показників клітинного радіаційного старіння у стандартизованій віковій групі 40 років показав зниження середньої довжини теломер, за відсутності в дозовому діапазоні до 500 мЗв різниці у темпах подальшого скорочення теломер. Статистичної вірогідності зниження довжини теломер у віці 40 років набуває після опромінення у дозах, вищих за 500 мЗв. Отримані дані свідчать про розвиток клітинного радіаційного старіння за скороченням теломер, за типом «переведення стрілок» біологічного годинника, за відсутності прискорення процесу радіаційного старіння у віддаленому періоді.

Розроблено комплекс прогностичних факторів розвитку первинної і вторинної резистентності у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ). Запропоновані шляхи подолання первинної та вторинної резистентності і сформульовані рекомендації для підвищення ефективності таргетної терапії інгібіторами тирозинкінази. Розроблено алгоритм молекулярного моніторингу хворих на ХМЛ з первинною і вторинною резистентністю.

Встановлено внесок генетичних та епігенетичних змін в геномі соматичних клітин у механізми розвитку хронічних лімфопроліферативних захворювань (ХЛПЗ). Науково обґрунтований комплексний

described. The conception of non-cancer pathology during the emergency radiation situation was developed; measures of improvement of psychosocial rehabilitation of the victims were justified.

As a result of 25 years of epidemiological monitoring revealed that the incidence of thyroid cancer in liquidators in 4,3 times higher than expected level, evacuees – in 3,8 times, residents of contaminated areas – in 1,3 times. Female liquidators have the incidence of breast cancer in 1.6 times higher than expected. The incidence of lymphoma and leukemia in victims is higher than the national level. Based on the long-term monitoring the personified database of all cases of malignant tumors in the study group was updated. Their total number is 39,899 cases, including 11,116 in the liquidators, 3586 – in the evacuees and the 25,197 – in the residents of the most contaminated areas.

The molecular mechanisms of cognitive deficits and radiation aging in the remote period and dependence on the dose and age at the time of exposure were established. Dose dependence expression of genes-regulators of telomere-telomerase complex TERF1 TERF2, TERT and telomere length after irradiation at doses higher than 250 mSv was determined.

The analysis of cellular radiation aging in standardized ‘40 age group showed decrease in the average length of telomeres in the absence in the dose range up to 500 mSv differences in the rate of further reduction of telomeres. Statistical probability of reduction of telomere length in age of 40 years acquires after exposure to the doses that exceed 500 mSv. Obtained data testify about development of cellular radiation aging during telomere shortening in the absence of radiation acceleration of the aging process in the late period.

The complex of prognostic factors of development of primary and secondary resistance in patients with chronic myeloid leukemia (CML) was developed. The ways of overcoming the primary and secondary resistance were suggested. Recommendations to improve the efficiency of targeted therapy by tyrosine kinase inhibitors were formulated. The algorithm of molecular monitoring of patients with CML with primary and secondary resistance was developed.

The contribution of genetic and epigenetic changes in somatic cell genome in mechanisms of chronic lymphoproliferative diseases(CLPD) was established. Complex clinical and laboratory moni-

клініко-лабораторний моніторинг із застосуванням імуно- і молекулярно-генетичних критеріїв для прогнозу та оцінки перебігу захворювання і ефективності терапії в тому числі трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у хворих на ХЛПЗ.

Вперше з використанням диференційного G-забарвлення метафазних хромосом встановлено рівень та спектр аберацій хромосом в опромінених in vitro в дозі 0,25 Гр лімфоцитах периферичної крові мешканців м. Києва віком від 12 до 100 років. Встановлено підвищену хромосомну нестабільність організму людини у 60-70-річному віці, що характеризувався найвищим радіаційно-індукованим рівнем аберацій хромосом.

Вперше в українській популяції проводяться дослідження генетичних поліморфізмів rs1219648 та rs2981582 гена FGFR2, rs3803662 гена LOC643714 та rs3817198 гена LSP1, асоційованих з раком молочної залози. Визначена частота цих поліморфізмів і проведений порівняльний аналіз їх зустрічаємості у жінок з радіаційно-обумовленим та у жінок зі спонтанним раком молочної залози.

Визначено, що JAK2V617F-позитивний мутаційний статус є предиктором скорочення тривалості безтромботичної виживаності у хворих на спонтанну тромбоемболію. Доведено асоціативний зв'язок JAK2V617F мутації з низкою змін у гемограмі та трепанобіоптаті хворих на спонтанні і радіаційно-асоційовані Ph-негативні мієлопроліферативні неоплазії. При спонтанному ідіопатичному мієлофіброзі наявність G1691A алеля гена фактору V або G20210A алеля гена фактору II коагуляції збільшує ризик виникнення тромботичних подій.

Визначено рівні цитогенетичних (частота хромосомних аберацій) і молекулярно-генетичних (частота пошкоджуваності та рівень метилування ДНК) показників в неопромінених лімфоцитах периферичної крові умовно здорових волонтерів (фонові) та при дії астаксантину *in vitro*. Встановлено відповідність одержаних результатів популяційним даним і відсутність негативного впливу астаксантину на величини фонових значень досліджених показників.

Вперше на створеній експериментальній моделі внутрішньоутробного опромінення щурів Вістар ^{131}I шляхом одноразового перорального введення на 12–14-ту добу гестації 27,5 кБк радіонукліду (доза на щитоподібну залозу плоду (0,72 ± 0,14) Гр), досліджені нейробіологічні ефекти в організмі пренатально опромінених тварин. Надано оцінку нейрокогнітивних та емоційно-поведінкових розладів у осіб, внутрішньоутробно опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи.

toring with application of immuno- and molecular genetic criteria for the prediction and evaluation of the disease and the effectiveness of therapies, including transplantation of hematopoietic stem cells in patients with CLPD was scientifically justified.

For the first time using the differential G-coloring of metaphase chromosomes the level and spectrum of chromosomal aberrations in the in vitro irradiated peripheral blood lymphocytes at a dose of 0.25 Gy in residents of Kyiv aged 12 to 100 years was determined. Increased chromosomal instability of the human body in the 60-70 years of age was detected which characterized by the highest level of radiation-induced chromosome aberrations.

Research of genetic polymorphisms rs1219648 and rs2981582 of gene FGFR2, rs3803662 and rs3817198 of gene LOC643714 and gene LSP1, associated with breast cancer (BC) is conducted for the first time. Frequency of these polymorphisms and comparative analysis of their occurrence in women with breast cancer caused by radiation and in women with spontaneous breast cancer was determined.

It was determined that JAK2V617F-positive mutation status is predictive of reducing the duration of nonthrombotic survival in patients with spontaneous thromboembolism. An associative connection of JAK2V617F mutation with changes in hemogram and trepanobiopsy patients with spontaneous and radiation-associated Ph-negative myeloproliferative neoplasia was proved. The presence of factor V of the allele gene G1691A or coagulation factor II of allele gene G20210A increases the risk of thrombotic events during spontaneous idiopathic myelofibrosis.

The levels of cytogenetic (chromosome aberrations), and molecular genetic (frequency and level of damage DNA methylation) indicators in unirradiated peripheral blood lymphocytes of relatively healthy volunteers – as a background and under the astaxanthin challenge *in vitro* were found. Conformity of the obtained results of population data and absence of negative impact of astaxanthin on the background values of investigated parameters was established.

For the first time at the experimental model of rat prenatal exposure Wistar ^{131}I by a single oral administration on 12–14th day of gestation of 27.5 kBq radionuclide (dose on the thyroid gland of the fetus 0.72 ± 0.14 g) was investigated the neurobiological effects in the bodies of prenatally exposed animals. An evaluation of neurocognitive, emotional and behavioral disorders in fetal irradiated by the Chornobyl disaster was provided.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

РЕЗУЛЬТАТИ ПРИКЛАДНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Найважливішими результатами прикладних досліджень ННЦРМ у 2015 році були наступні.

Проведено розрахунок індивідуалізованих доз для 118 766 суб'єктів Державного реєстру України (ДРУ) чотирьох районів Житомирської і Рівненської областей, що становить 59 % від усіх зареєстрованих осіб. Отримано оцінки індивідуалізованих доз внутрішнього і зовнішнього опромінення всього тіла у період 1986–2014 рр. та опромінення щитоподібної залози (ЩЗ) у 1986 р. Здійснено реконструкцію поглинених доз внутрішнього опромінення ЩЗ для мешканців тих регіонів України, де проводились масові прямі вимірювання радіоактивності ЩЗ у 1986 р. Сформовано базу даних середньогрупових поглинутих доз внутрішнього опромінення ЩЗ для 38 статевовікових груп 1015 населених пунктів України.

Проведено комплексний радіаційний моніторинг рівнів внутрішнього опромінення мешканців 9 населених пунктів (НП) Київської, Рівненської та Житомирської областей. Результати на лічильниках випромінювання людини (ЛВЛ-виміри) у 2013–2015 рр. показали загальне зниження рівнів внутрішнього опромінення в останні роки порівняно з результатами попередніх власних досліджень в обстежених НП від 2010 до 2013 рр. Встановлено, що основними чинниками формування дози внутрішнього опромінення для мешканців обстежених НП Житомирської, Рівненської областей є надходження ^{137}Cs при споживанні молока з особистих господарств та лісових грибів, особливо сушених. Для мешканців обстежених НП Київської області більша частина дози внутрішнього опромінення формується за рахунок споживання продуктів лісового походження.

Вперше здійснено ревізію бази даних вимірювань вмісту ^{137}Cs в організмі жителів різних регіонів України, виконаних у 1986–2008 рр. із застосуванням ЛВЛ. Загальна кількість записів ревізованої бази даних ЛВЛ-вимірювань на сьогодні становить 708 032 записів (59 % первинної бази даних), що кваліфікуються як «високоякісні» та «високо достовірні».

Досліджено особливості умов життєдіяльності, стан соціально-психологічної напруги населення зони спостереження АЕС: система захисту (оповіщення, укриття, забезпечення індивідуального і колективного захисту) на випадок надзвичайного стану на АЕС не відповідає вимогам нормативних документів щодо радіаційного захисту населення, особливо у сільській місцевості; у режимі повсякденного функціонування не відпрацьовано механізм співпраці і зворотного зв'язку органів місцевого самоврядуван-

RESULTS OF APPLIED RESEARCH

The most important results of applied research in 2015 were the following.

The calculation of individualized doses for 118,766 subjects of the State Register of Ukraine (SRU) in four districts of Zhytomyr and Rivne regions, which are representing 59 % of all registered persons, was held. An evaluation of individualized doses of internal and external exposure of the whole body during the 1986–2014 years period and exposure of the thyroid gland (TG) in 1986 was obtained. Reconstruction of absorbed doses of internal radiation to the thyroid gland of the residents of those regions of Ukraine, where were conducted massive direct measurements of thyroid radioactivity in 1986 was made. The Database of average absorbed doses of internal exposure of the thyroid gland of 38 age-sex groups in 1015 settlements of Ukraine was formed.

A comprehensive monitoring of radiation levels of internal exposure residents of 9 settlements of Kyiv, Rivne and Zhytomyr regions was held. Results of counters of human body (HBC) irradiation level showed overall decrease in 2013–2015 in levels of internal exposure compared with previous studies received from 2010 to 2013. It was established that the main factor of forming of the internal exposure doses of the residents inspected in settlements of Zhytomyr and Rivne regions is receiving of ^{137}Cs during the consumption of milk from individual farms and eating wild mushrooms, especially dried mushrooms. For residents of inspected settlements of Kyiv region most of the internal exposure doses are formed due to consumption of food of forest origin.

For the first time the revision of database of measurements of ^{137}Cs presence in the bodies of residents of different regions of Ukraine, made in the 1986–2008 was carried out with the using of HBC. The total number of entries of revised database of measurements today constitutes 708,032 entries (59 % of the primary database), which are classified as «high» and «highly significant».

The peculiarities of living conditions and the state of social and psychological tension of population of NPP monitoring zone were investigated: protection system (warning, shelter, provision of individual and collective defense) in case of emergency at the NPP does not meet the requirements of normative documents on radiation protection, especially in rural areas; mechanisms of cooperation and reverse connection of local government,

ня, суб'єктів господарювання, управлінь освіти, загальноосвітніх шкіл, медичних установ з керівництвом АЕС і фахівцями цивільного захисту регіонального рівня. Запропоновано оптимізувати інформаційну стратегію на державному, регіональному та місцевому рівнях з урахуванням базових цінностей, стану соціальної активності.

Доведено, що на ризик розвитку інфаркту міокарда в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і неопроміненому контролі впливав тільки один фактор генетичної схильності – носійство генотипу ТТ гена фосфодіестерази 4D. Його носії мали ризик в 1,76 раза вищий, ніж носії генотипів СС та СТ.

У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, визначені особливості метаболічних змін на різних стадіях розвитку захворювання від стеатозу до стеатогепатиту. У 85 % випадків визначено поєднання герпесвірусної інфекції 1, 2 та 5-го типів з більшими показниками у хворих на стеатогепатит.

У хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, встановлені значні порушення співвідношення легеневих об'ємів за рахунок достовірного зростання залишкового об'єму легенів і тотальної ємності, що свідчить про наявність виразної легеневої гіперінфляції та емфіземи легень, котрі супроводжуються легеневою гіпертензією з розвитком дилятації правого шлуночка і формуванням його діастолічної дисфункції.

Розроблені критерії оцінки ефективності та заходи щодо оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ, які зазнали інгаляційного надходження радіонуклідів.

Встановлено зростання частоти незлоякісних ендокринних захворювань в т.ч. цукрового діабету у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Розвиток інсулінорезистентності, базальної гіперінсулінемії, лептинорезистентності супроводжуються збільшенням частоти всіх класів тиреоїдної патології у діапазоні доз зовнішнього опромінення 0,1–0,7 Гр.

Запропонована схема ранньої діагностики та вторинної профілактики передпухлинних та пухлинних захворювань молочної залози в закладах первинної медичної допомоги методом контактної цифрової термографії, яка може бути використана для скринінгу жінок, які мешкають у віддалених населених пунктах на забруднених територіях.

Вперше у динаміці вивчено особливості харчування, харчового статусу, рівня функціонального резерву організму, ступеня мотивацій до адекватної харчо-

business entities, education departments, schools, medical institutions with NPP leadership and experts of civil protection are not arranged. Optimized information strategy at national, regional and local levels, taking into account the basic values and the state of social activity was proposed.

It was proved that only one factor of genetic predisposition affected the risk of myocardial infarction in the group of Chornobyl liquidators and non-irradiated control group: the carriage of genotype of TT gene of 4D phosphodiesterase. His carriers of had a risk in 1.76 times higher than the carriers of CC and CT genotypes.

Peculiarities of metabolic changes at different stages of the disease from steatosis to steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease who suffered from the Chornobyl accident were determined. In 85 % of cases determined a combination of herpes virus infection of 1, 2 and 5 types with higher rates in patients with steatohepatitis.

Substantial violations of lung volumes values due to the significant increase in residual volume and total lung capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), affected by the Chernobyl catastrophe were defined. This indicates the presence of distinct lung hyperinflation and lung emphysema, which accompanied by pulmonary hypertension with the development of dilatation of the right ventricle and the formation of its diastolic dysfunction.

Criteria of efficiency evaluation and measures of treatment optimizing of the COPD patients exposed to radionuclide inhalation were developed.

Increase in the frequency of non-malignant endocrine diseases including diabetes mellitus in the victims of the Chernobyl accident was detected. The development of insulin resistance, the basal hyperinsulinemia, leptin resistance are accompanied by the increase in the frequency of all classes of thyroid disease in a ranges of 0.1–0.7 Gy of external exposure.

The scheme of early diagnosis and secondary prevention of precancerous and malignant breast diseases in health posts by a method of digital contact thermography was proposed. This scheme can be used for screening of women who live in remote settlements in the contaminated areas.

For the first time the eating habits, nutritional status, level of functional reserve of the body, the degree of motivation to adequate eating behavior and phys-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

вої поведінки та фізичної активності дітей середнього шкільного віку, які проживають у селищі міського типу (смт) Іванків Київської області, селі Петропавлівська Борщагівка Києво-Святошинського району Київської області та у місті Києві. Проведена гігієнічна оцінка якості харчування, харчового статусу, фізичного розвитку; визначено рівні функціонального резерву організму та досліджені фенотипові ознаки вітамінної достатності.

Встановлено, що такі показники, як середня кількість стовбурових клітин у сім'яному канальці, репопуляційний індекс, денна продукція сперматозоїдів яєчком, а також концентрація інгібіну В і анти-Мюллерового гормону можуть слугувати інформативними біомаркерами розвитку радіаційного ураження в епітелії звивистих сім'яних канальців і пошкодження спермопродукуючої функції гонад та епідидимісів.

Вперше в експериментальному дослідженні на 48 статевозрілих білих лабораторних щурах обох статей в особин першого покоління, народжених від тварин, які зазнали впливу інкорпорованого ^{131}I, визначені порушення функціонування гіпофіз-тиреоїдної, гіпофіз-гонадної ланок ендокринної регуляції, вуглеводного обміну, посилення перекисного окислення ліпідів. Визначено стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей, народжених від батьків, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС.

Встановлено, що поєднання двох бінарних методів – терапії із захопленням нейтронів та фотодинамічного впливу на пухлинні клітини – дозволить істотно зменшити дозу нейтронного опромінення для інактивації більш ніж 93 % пухлинних клітин за одночасного збереження нормальних клітин, що оточують пухлину. Показано, що вклад гамма-компоненти, яка супроводжує нейтронне опромінення, може впливати на життєздатність нормальних клітин за умови перевищення дози гамма-квантів більше 1 Гр.

ical activity of children of secondary school age who live in urban-type settlement Ivankiv (Kyiv region), Petropavlivka Borshchagivka village (Sviatoshynsky district, Kyiv region) and in Kyiv city were studied in the dynamics. The hygienic evaluation of food quality, nutritional status and physical development were held. The levels of functional reserve of the body were determined and phenotypic signs of sufficiency of vitamin A were studied.

It was established that indicators such as average number of stem cells in the seminiferous tubules, repopulation index, daily production of sperm, and the concentration of inhibin B and anti-Muller hormone may serve as informative biomarkers of development of radiation damage in the epithelium of convoluted seminiferous tubules and to gonadal function of sperm production and epididymis.

For the first time the disruption of the functioning of the pituitary-thyroid and pituitary-gonadal endocrine regulation units, carbohydrate metabolism, increasing of lipids peroxidation lipids were defined in an experimental study on 48 mature white laboratory rats of both sexes in individuals of the first generation born from animals irradiated by incorporated ^{131}I. The condition of the pituitary-thyroid system in children born by parents exposed to radiation due to the Chornobyl accident was determined.

It was established that combination of two binary methods – neutron capture therapy and photodynamic influence on tumor cells will allow to considerably reduce the dose of neutron irradiation for the inactivation of more than 93 % of tumor cells with simultaneously preservation of normal cells that surround tumor. It was shown that the contribution of gamma component that accompanies the neutron irradiation may affect the viability of normal cells under conditions of excess doses of gamma rays more than 1 Gy.

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

Здійснено оцінку матеріально-технічного, методичного, програмного і логістичного забезпечення індивідуального дозиметричного контролю зовнішнього професійного опромінення в Україні та відповідності лабораторій індивідуального дозиметричного контролю (ІДК) вимогам Євросоюзу. Розроблено аналітичну довідку для центральних органів вико-

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

An evaluation of material-technical, methodical, software and logistics providing of personal dosimetry control of external occupational exposure in Ukraine and accordance of personal dosimetry control laboratories to the requirements of the European Union was made. The analytical reference for the central authorities and a newslet-

навчої влади та інформаційний лист для користувачів дозиметрів іонізуючого випромінювання (ДІВ), ліцензіатів, профспілок, роботодавців.

Науково обґрунтовано і розроблено регуляторні вимоги до ІДК зовнішнього та внутрішнього опромінення персоналу категорії А, що відповідають Директиві Ради 2013/59/Євратом від 5 грудня 2013 року. Імплементація розроблених документів є важливим кроком до створення та функціонування централізованої системи контролю та обліку індивідуальних доз професійного опромінення в Україні.

За результатами аналізу національних і міжнародних нормативно-правових документів, наукових публікацій розроблено рекомендації щодо удосконалення української нормативно-правової бази основ функціонування медико-дозиметричних реєстрів для її адаптації до стандартів Європейського Союзу.

На підтримку створення Єдиної державної системи контролю та обліку індивідуальних доз в Україні та з метою більш ефективного виконання «Загальнодержавної соціальної програми поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2014-2018 роки», було укладено контракт зі Шведським органом з радіаційної безпеки SSM на тему «Вивчення поточного стану індивідуального дозиметричного контролю в Україні та оцінка компетентності для функціонування у складі Єдиної системи контролю та обліку індивідуальних доз професійного опромінення».

ter for users of ionizing radiation dosimeters (IRS), licensees, trade unions and employers were developed.

The regulatory requirements for PDC of external and internal radiation exposure of the personnel of category A, corresponding to Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 were scientifically proved and developed. Implementation of the developed documents is an important step towards the establishment and functioning of centralized system of control and accounting of individual doses of occupational exposure in Ukraine.

The recommendations for improving the Ukrainian legal framework bases of functioning of medical and dosimetric registry for its adaptation to EU standards were developed according to the analysis of national and international legal documents, scientific publications.

In support of creating the unified State system of control and accounting of individual doses in Ukraine and for more effective implementation of «State social program for improving safety, occupational health and working environment in 2014-2018 years» it was signed a contract with the Swedish authority on radiation safety SSM on the theme «Exploring the current state of personal dosimetry control in Ukraine and evaluation of competencies for functioning as a part of Unified system of control and accounting of individual doses of occupational exposure».

НАУКОВО-ОРГАНІЗАЦІЙНА ТА МЕТОДИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ

У 2015 році подано 5 заявок на видачу охоронних документів. Запропоновано до реєстру НАМН України 22 нововведення. Зареєстровано 11 нових технологій.

За результатами наукових досліджень у 2015 р. видано: 2 монографії, 2 підручники, 3 посібники, опубліковано 250 наукових публікацій, із них 112 статей в наукових журналах та збірниках, тез доповідей – 134, статей у науково-популярних вітчизняних виданнях – 4. Підготовлено 5 інформаційних листів та 6 методичних рекомендацій.

Серед результатів міжнародного наукового співробітництва, яке проводилось у 2015 році, окремо необхідно зупинитися на результатах завершеного дослідження ризиків лейкемії серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, отриманих у співробітництві з Національним Інститутом Раку (США). Дослідження проводилось в когорті 110 645

SCIENTIFIC-ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL ACTIVITIES

4 applications for the grant of protection were filed in 2015. 22 innovations were proposed to the registry of NAMS of Ukraine. 11 new technologies were created and registered.

Two monographs, 2 text-books, 3 reference books, 250 scientific publications (112 papers in scientific journals and collections, 134 abstracts), 4 papers in national scientific publications were published in 2015 based on the research findings. 5 informational letters and 6 guidelines were prepared.

Among the results of international scientific cooperation, which was conducted in 2015, is necessary to note the results of completed study of risks of leukemia among participants of the accident at Chernobyl, that were received in collaboration with the National Cancer Institute (USA). The study was conducted in a cohort of 110,645 male

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ліквідаторів чоловічої статі, які, переважно, зазнали малих або середніх доз опромінення в молодому віці (середній вік на момент опромінення склав 33,5 року). Дослідження мало на меті оцінити дозозалежні ризики виникнення всіх видів лейкемії протягом 1986–2006 років. Було визначено, що іонізуюче випромінювання є основним формуючим ризик-фактором виникнення всіх форм лейкемії, включаючи хронічну лімфоїдну. Дослідження дозволило встановити достовірну лінійну дозову залежність виникнення всіх форм лейкемії з визначеним ексцесом на 1 Гр опромінення на рівні 3,44 (95 % CI 0,47–9,78, p < 0,01) для періоду 1986-2000 років і 1,26 (95 % CI: 0,03–3,58) для розширеного періоду спостереження (1986–2006 рр.). Ці висновки кореспондуються з результатами досліджень осіб, які пережили атомне бомбардування в Японії, та спостережень у когорті російських ліквідаторів. Крім того, було визначено, що професійна експозиція до бензину є незалежним фактором, який також є відповідальним за підвищений ризик виникнення мієлоїдних форм лейкемії.

У 2015 році виконувались наступні міжнародні проекти. Сумісно з Національним інститутом раку США розпочато два проекти: «Дослідження раку щитоподібної залози в учасників ліквідації аварії на ЧАЕС» і «Дослідження генетичних ефектів опромінення у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи та їх нащадків». У кооперації з Міжнародним агентством з дослідження раку (International Agency for Research of Cancer, IARC) в ННЦРМ виконувався дозиметричний фрагмент проекту «Співпраця у дослідженнях впливу Чорнобиля на здоров'я (CO-CHER)».

У рамках співпраці зі Шведським органом з радіаційної безпеки проведена адаптація опитувальників МАГАТЕ ORPAS до українських реалій (розробка опитувальника ORPAS-UA).

Підготовка кадрів. В ННЦРМ загальна кількість штатних співробітників на 01.01.2016 р. становила 1238 співробітників; з них за розділом «наука» – 238. Наукових співробітників всього 158; з них докторів наук – 34; кандидатів наук – 69; професорів – 20; академік НАМН України – 1, члени-кореспонденти НАМН України – 2. Заслужених діячів науки і техніки України – 9, заслужених лікарів – 7, заслужених працівників охорони здоров'я України – 1. В клініці та поліклініці 106 лікарів мають вищу категорію, 29 – першу, 16 – другу, 17 – науковий ступінь кандидата наук.

Станом на 01.01.2016 року в аспірантурі ННЦРМ навчалися 19 аспірантів (10 – з відривом від виробництва, 9 – без відриву від виробництва).

liquidators which suffered from small or medium doses of irradiation at a young age (mean age at the time of exposure was 33.5 years). The study was intended to evaluate the dose-dependent risks of all types of leukemia during 1986–2006 years. It was determined that ionizing radiation is the main factor of forming of the risk of all forms of leukemia, including chronic lymphoid leukemia. The study allowed to determine accurate linear dose dependence of occurrence of all forms of leukemia in certain kurtosis at 1 Gy of irradiation at the level 3.44 (95 % CI 0.47–9.78, p <0.01) for the period 1986–2000 years and 1.26 (95 % CI: 0.03, 3.58) for extended observation period (1986-2006 years). These findings correspond with the results of studies of people who survived the atomic bombing of Japan, and observations in a cohort of Russian liquidators. In addition, it was determined that working with gasoline is an independent factor that is also responsible for an increased risk of myeloid leukemia forms.

In 2015 the following international projects were carried out. Together with the National Cancer Institute of USA the two projects were launched: «Investigation of thyroid cancer in liquidators of the Chornobyl accident» and «Studies of genetic effects of radiation in victims of the Chornobyl accident and their descendants.» The dosimetric fragment of project «The Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER)» was performed in NRCRM in cooperation with the International Agency for Research on Cancer (IARC).

An Adaptation of IAEA ORPAS questionnaires to ukrainian realities (development of the ORPAS-UA questionnaire) was conducted in cooperation with Swedish Authorities on radiation safety.

Staff training. There are 1,238 fulltime employees at the NRCRM accounted on 01.01.2016, of which 238 ones in section «science». Research stuff is 158 workers (34 doctors of sciences, 69 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, 7 Honored doctors, 1 Honored healthcare worker of Ukraine. The 106 physicians have the supreme professional category, 29 – the 1st, and 16 – the 2nd category, there are 17 candidates of sciences among them.

Nineteen postgraduate students studied at the NRCRM as of 01.01.2016 (10 at a block release, 9 without a block release).

ПРОФІЛАКТИЧНА ТА ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ ННЦРМ

У 2015 році поліклініками радіаційного реєстру та консультативної допомоги обстежено 14801 дорослих та дітей.

За програмою клініко-епідеміологічного реєстру диспансеризацію проведено 7672 пацієнтам (51,8 % від загальної кількості амбулаторних пацієнтів), з них 4440 дорослих пацієнтів (57,8 %) та 3232 дітей (42,2 %).

Всього в стаціонарних відділеннях клініки проліковано 8433 пацієнтів, з них у відділеннях для дорослих – 7024 (83,3 %) та у відділеннях для дітей – 1409 пацієнта (16,7 %).

План ліжко-днів у 2015 році – 148 492. Відсоток виконання плану ліжко-днів – 99,0 %.

В клініці впроваджено 21 новий метод діагностики, лікування та профілактики.

Впродовж 2015 проведено 3400 медичних контролів для допуску до радіаційно-небезбечних 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 зі зв'язку захворювань, інвалідності та причин смерті з впливом наслідків аварії на ЧАЕС розглянуто 5289 медичних справ постраждалого населення.

ННЦРМ активно залучений до актуальних проблем, що виникли внаслідок бойових дій на сході України та долучається до надання як наукової, так і волонтерської підтримки ЗСУ. Так, ННЦРМ взяв участь у розробці нової військово-медичної доктрини.

Лабораторія дозиметрії зовнішнього опромінення здійснює волонтерську допомогу, а саме, надання високоякісного індивідуального дозиметричного контролю для медичного персоналу 4 військових госпіталів МО (Київ, Львів, Одеса, Чернівці). Всього методом термолюмінесцентної дозиметрії за допомогою ТЛД-дозиметрів Harshaw обстежено 176 осіб. Уся діяльність здійснюється за договорами між ННЦРМ та цими медичними закладами на безоплатній основі.

В ННЦРМ надана медична допомога (стаціонарна та амбулаторна) 45 пацієнтам учасникам АТО та 289 дітям-переселенцям із зони АТО або дітям учасників АТО.

Науковці ННЦРМ також і в індивідуальному порядку долучаються до реалізації волонтерських програм з підтримки ЗСУ.

PREVENTIVE, THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC SERVICES

There were 14,801 adults and children examined in 2015 at the outpatient clinics of Radiation Registry and Consultive Care.

According to the program of CER the 7,672 patients i.e. 51.8 % of all outpatients were involved in preventive medical examination including 4,440 adults (57.8 %) and 3,232 children (42.2 %).

In total 8,433 patients were treated in the inpatient departments of the clinic, of which 7024 (83.3 %) in departments for adults and 1,409 (16.7 %) in pediatric departments.

Plan of bed-days in 2015 – 148492. The percentage of plan fulfillment of bed-days – 99.0 %.

The clinic introduced 21 new methods of diagnosis, treatment and prevention.

3,400 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 2015. 73.1 % of claimed workers were allowed to work.

5289 medical cases of illness, disability and death causes of the affected population due to the impact of the Chernobyl accident were reviewed by the Central interdepartmental expert commission MOH Ukraine.

NRCRM actively involved into actual problems arising from military operations in eastern Ukraine and is attached to providing a scientific and volunteer support of the Armed Forces of Ukraine. NRCRM took part in the development of a new military medical doctrine.

The laboratory provides external radiation dosimetry volunteer help, namely, the provision of high-quality individual monitoring for medical staff of 4 military hospitals of the Ministry of Defence (Kyiv, Lviv, Odesa, Chernivtsi). In total 176 people were examined by method of thermolumiscent dosimetry with the use of thermolumiscent dosimeters Harshaw. All activities are conducted under agreements between NRCRM and these medical facilities free of charge.

Medical care (inpatient and outpatient) of 45 patients (ATO members) and 289 children (children displaced from the ATO zone and children of ATO members) was provided by NRCRM.

NRCRM scientists also take part in the implementation of volunteer programs of support of the Armed Forces of Ukraine.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Бійці та командування полку спеціального призначення «Азов» висловили особисту подяку завідуючому відділенням радіаційної психоневрології, Інституту клінічної радіології Державної Установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктору медичних наук, професору Костянтину Логановському, як йдеться у листі подяки, «за допомогу у справі захисту Української держави».

Всеукраїнська громадська організація інвалідів «Союз Чорнобиль України» з нагоди 25-річчя заснування цієї організації нагородила почесною грамотою доктора медичних наук Сушка Віктора Олександровича.

Soldiers and commanders of special purpose regiment «Azov» expressed personal gratitude to head of the department of radiation psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine», MD, Professor Konstantin Loganovsky, as said in the letter of gratitude «for help in defending the Ukrainian state».

Ukrainian public organization of disabled people «Union Chornobyl of Ukraine» on the occasion of the 25th anniversary of the organization awarded MD, DMS Victor Sushko with the honorary diploma.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2016 *Received: 19.05.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК: 616-01/-099+616.441-008.63+614.876

Д. Є. Афанасьєв✉, О. В. Камінський, О. В. Копилова, І. Г. Чикалова, І. М. Муравйова, К. О. Ваколюк, О. В. Пронін, О. О. Самойлов, Т. О. Белінгіо, О. В. Тепла, Л. В. Рожківська, І. В. Улянченко, К. В. Грищенко, Л. О. Цвєт, Н. С. Домбровська

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

МЕДИЧНА ДОПОМОГА ДИТЯЧОМУ НАСЕЛЕННЮ ПРИ РАДІАЦІЙНИХ ПОДІЯХ НА ПЕРШИХ ЕТАПАХ

Метою статті є аналіз даних наукової літератури та наявних рекомендацій щодо надання працівниками охорони здоров'я допомоги дитячому населенню при подіях, які пов'язані з ризиком радіаційного впливу. За останні шістдесят років відбулося кілька масштабних радіаційних подій, у ході яких постраждала велика кількість дитячого населення – атомні бомбардування японських міст Хіросіма і Нагасакі, аварія на Чорнобильської атомної електростанції, опромінення джерелом ^{137}Cs, неутилізованим при закритті госпіталю у Бразилії тощо. Проведені відповідні дослідження зробили очевидними незрівнянно більш значні ураження і порушення стану здоров'я дітей, порівняно з іншими групами населення, в усіх тих випадках. У свою чергу, аналіз обставин і особливостей кількох позаштатних ситуацій або інцидентів на підприємствах атомної промисловості за кілька десятиліть показав високу імовірність надходження при цьому радіоактивних матеріалів у навколишнє середовище. Окремої уваги заслуговує серйозно оцінювана в останні роки небезпека тероризму з використанням джерел іонізуючих випромінювань, внаслідок чого ураження дітей також вважається неминучим.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, опромінення населення, Чорнобильська катастрофа, охорона здоров'я дітей, радіаційна медицина.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 21–44.

D. E. Afanasyev✉, O. V. Kaminskyi, O. V. Kopylova, I. G. Chikalova, I. M. Muraveva, K. O. Vakoluk, O. V. Pronin, O. O. Samoylov, T. O. Belingio, O. V. Tepla, L. V. Rozhkivska, I. V. Ylyanchenko, K. V. Gryschenko, L. O. Tsvet, N. S. Dombrovska

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

Initial healthcare to pediatric population under the radiation events

The **objective** of this paper is to analyze the data from scientific literature and available recommendations for health professionals on healthcare providing to pediatric population in the events associated with risk of radiation exposure. Over the past sixty years there were several large-scale radiological events with a large number of children affected, namely the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki, accident at the Chornobyl nuclear power plant, contact to ^{137}Cs radiation source unutilized at the hospital shutdown in Brazil etc. Further research has crystallized injuries and health disorders in the survived children in all cases being much more significant vs. other populations. Analysis of circumstances and features of a number of emergency situations or incidents in the nuclear industry for several decades has shown a high probability of radioactive materials release into the environment. The danger of terrorism with the use of ionizing radiation sources resulting in a considered inevitable hazard to the children is estimated as serious in recent years and deserves an especial mention here.

Key words: ionizing radiation exposure of the population, the Chornobyl disaster, the health of children, radiation medicine.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:21-44.

✉ Афанасьєв Дмитро Євгенович, e-mail: otradny@gmail.com

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ВСТУП

Надзвичайні ситуації, при яких існує навіть мінімальний ризик радіаційного впливу на населення, повинні негайно супроводжуватися активним і адекватним реагуванням шляхом забезпечення лаконічного і коректного інформування, визначення плану евакуації і його здійснення, профілактичного застосування препаратів йоду (у випадку, якщо радіоактивний йод є дозоформуючим агентом), а також надання медичної допомоги потерпілим [1]. Медикаментозна профілактика і надання лікувально-діагностичної допомоги при цьому є сферою відповідальності системи охорони здоров'я [2, 3]. Крім того, у початковий період після інциденту – в умовах можливої адміністративної плутанини і нереальності негайної евакуації – співробітники системи охорони здоров'я можуть надавати населенню рекомендації з тимчасових заходів захисту за місцем проживання. Серед останніх – максимально можлива герметизація жител, використання бутильованої питної води і консервованих продуктів харчування [4]. Значення таких дій не можна недооцінювати, оскільки, наприклад, коефіцієнт екранування (відношення дози опромінення, одержуваної всередині приміщення, до такій на відкритому просторі) для γ-випромінювання радіоактивної хмари складає 0,9 для дерев'яних будівель, 0,6 – для їхніх підвальних приміщень, 0,4 – для підвалів кам'яних будівель і 0,2 – для великих промислових або адміністративних будинків [5].

Допомога, що надається людям, які зазнали радіаційного впливу, повинна залежати від виду і величини того впливу, а також наявності супутніх уражень/травм та/або порушень стану здоров'я (в тому числі, не пов'язаних з поточними подіями). Однак, за будь-яких обставин, необхідне проведення всіх або ж максимально можливого обсягу необхідних заходів вже на початковому етапі, а саме – припинення подальшого надходження радіоактивних речовин до організму, деконтамінація, догоспітальна допомога, медичне сортування на етапах евакуації поза зоною забруднення [6].

Дитяче населення характеризується особливостями сприйнятливості до зовнішніх впливів і обумовленою цим періодом життя незрілістю і недосконалістю захисних механізмів організму. Так, у зв'язку з відносно високими величинами хвилинного об'єму дихання, діти більшою мірою зазнають впливу радіоактивних газів і аерозолів, як, наприклад, при аварійних викидах на підприємствах атомної промисловості. Особливості типового поводження дітей – активні ігри поза житловими приміщеннями, зокрема, з іграшками безпосередньо на поверхні землі – обумовлюють інтен-

INTRODUCTION

Any emergencies with even minimal risk of public irradiation should be immediately followed by intensive and adequate response through the neat and correct provision of information, statement of evacuation plan and its implementation, preventive administration of stable iodine preparations in case of radioactive iodine being a dose-forming agent, and health care providing to the survivors [1]. Drug prevention and the provision of diagnostic and curative aid in this case are under the responsibility of the health care system [2, 3]. In addition, in the initial period after the incident – in a possible administrative confusion and unreality of immediate evacuation – the staff of health care system can provide people with advice on interim measures of radiation protection in the community and habitation. Among the latter there are maximum possible sealing of dwellings and use of bottled drinking water and canned food [4]. The value of such actions should not be underestimated because, for example, the screening rate (the ratio of radiation doses received inside of house and in open air) for γ-radiation radioactive cloud is 0.9 for wooden buildings, 0.6 – for their basements, 0.4 – for basement stone buildings and 0.2 – for large industrial or administrative buildings [5].

Assistance provided to the people who have experienced a radiation exposure should depend on the type and magnitude of the impact and presence of associated lesions/injuries and/or disorders of health status (including those not related to the current events). However, in any case, it is necessary to apply all or as much as possible of the required measures at an early stage – namely, termination of the further incorporation of radioactive substances in people, decontamination, prehospital care, and triage at the stages of evacuation outside a contamination zone [6].

Children population is characterized by the features of susceptibility to external influences with resulting immaturity and imperfection of defense mechanisms of the body in this period of life. Thus, due to a relatively high respiratory minute volume the children are more exposed to radioactive gases and aerosols, e.g. after the emergency releases and fallout in nuclear industry enterprises. Features of typical behavior of children, namely the active games outside the living quarters, particularly with toys directly on the ground result in an

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

сивний контакт із приземним шаром атмосфери, де у випадку радіаційних інцидентів утвориться висока концентрація радіоактивних речовин. Значна частина молочних продуктів у раціоні харчування дітей, особливо, немовлят, поряд із власне грудним вигодовуванням, обумовлюють ризик інтенсивного надходження в дитячий організм певних радіонуклідів (насамперед, ізотопів радіоактивного йоду), які, як правило, у високих концентрація з'являються у грудному молоці і відповідних продуктах харчування після надходження до навколишнього середовища [7].

ВАРІАНТИ РАДІАЦІЙНИХ ПОДІЙ

Аварійне опромінення завжди пов'язане з діяльністю людини і класифікується на навмисне і ненавмисне. Ненавмисне опромінення може бути наслідком аварій на атомних електростанціях (АЕС) (як це було на АЕС Три-Майл-Айленд і в Чорнобилі) або на інших підприємствах ядерного циклу, випадкової детонації ядерних боєприпасів, неврахованих витоків радіоактивних відходів зі сховищ або при їх транспортуванні, а також халатного поводження з джерелами іонізуючих випромінювань. Загрозу навмисного опромінення несуть військові конфлікти і терористична діяльність – застосування ядерних боєприпасів, їх підриви терористами на місцях штатного збереження, навмисні ушкодження устаткування підприємств ядерної промисловості та сховищ ядерних відходів, а також розсіювання або розпилення радіоактивних матеріалів (шляхом підриву їх звичайними боєприпасами – «брудна бомба»), забруднення ними водопровідної води, контамінації місцевості при русі транспортного засобу з радіовідходами тощо [8–10].

Розпилення радіоактивних матеріалів або забруднення джерел питного водопостачання терористами за допомогою спеціальних пристосувань розглядається в даний час як найбільш ймовірна і значна загроза [11]. Причому доступ зловмисників до радіоактивних матеріалів цілком реальний – у лабораторіях вищих навчальних закладів і радіологічних (радіотерапевтичних) відділеннях профільних або багатопрофільних медичних центрів [12, 13]. При цьому, розпилення 1 Кі активності в межах декількох житлових кварталів є достатнім для того, щоб виникла необхідність примусової евакуації населення і закриття зараженої зони на невизначений термін [6, 14]. Крім того, починаючи з 1990-х років, вважається реальним виготовлення терористичними групами ядерних боєприпасів обмеженої потужності (менше 10 кілотон тротилового еквіваленту), для чого потрібні невеликі кількості плутонію або високозбагаченого урану [15]. Існує також теоретична мож-

intense contact with the surface layer of the atmosphere, where in case of radiation incidents a high concentration of radioactive substances occurs. A large amount of dairy products in the diet of children, especially infants, along with breastfeeding, promote the risk of intense incorporation of certain radionuclides (primarily the isotopes of radioactive iodine), which usually appear in high concentrations in breast milk and respective food products after the environmental release and fallout [7].

VARIANTS OF RADIATION EVENTS

Emergency exposure is always associated with human activities and is categorized on intentional and unintentional. Inadvertent exposure can result from accidents at nuclear power plants (NPPs) (as it was on Three Mile Island or Chernobyl ones) or other enterprises of the nuclear cycle, accidental detonation of nuclear weapons, unaccounted leaks of radioactive waste from storage or during their transportation, and negligent handling of sources of ionizing radiation. Military conflicts and terrorist activities carry a threat of deliberate exposure with the use of nuclear weapons and their destruct by terrorists at depots or warehouses, intentional damage to enterprises of nuclear industry or storage of nuclear wastes, and also the scattering or dispersion of radioactive materials (their explosive demolition by the conventional munitions i.e. the «dirty bomb»), contamination by them of water, and contamination of ground when driving a vehicle with radioactive wastes etc. [8–10].

Dispersion of radioactive material using special devices or contamination of drinking water sources by terrorists are currently considered as the most likely and significant threats [11]. Notably the attackers' access to radioactive materials is real, namely in laboratories of universities and radiology (radiotherapy) offices or specialized multidisciplinary medical centers [12, 13]. Thus, the dispersion 1 Ci activity within a few residential areas is enough to emerge the need of forced evacuation and closure of contaminated area for an indefinite period [6, 14]. In addition, since 1990, it is considered real to assemble the nuclear weapons of limited power (less than 10 kiloton TNT equivalent) by terrorist groups, which requires small amounts of plutonium or highly enriched uranium [15]. There is also a theoretical possibility of theft with criminal intent of nuclear

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ливість розкрадання зі злочинним наміром артилерійських ядерних боєприпасів (через їхню компактність), які перебували на озброєнні, принаймні, у часи «холодної війни». Абсолютний мінімум масовагових характеристик атомного вибухового пристрою визначається мінімальною критичною масою, достатньою для помітного енергетичного виходу. Критична маса для плутонію в α-фазі складає 10,5 кг, ще 20–25% маси потрібно для забезпечення значного за потужністю вибуху, разом – 13,5 кг. Відбивач з берилію може зменшити необхідну кількість плутонію, але для цього необхідне створення ефективної імплозійної системи, що також збільшує загальну масу. Так що дійсний абсолютний мінімум для маси ядерного заряду – 10–15 кг [12].

Спектр продуктів ядерних аварій і речовин, що можуть фігурувати при інших радіаційних подіях, досить великий. Характеристика найбільш значущих для здоров'я населення радіонуклідів представлена в табл. 1 [16 із змін.].

artillery shells (because of their compactness) that were in service at least at the time of the «Cold War.» The absolute minimum of weight of a nuclear explosive device depends on the minimum critical mass sufficient for a significant energy output. The critical mass of plutonium in α-phase is 10.5 kg, another 20–25 % of the mass is required to ensure a significant capacity for the blast, total – 13.5 kg. Reflector of beryllium can reduce the necessary amount of plutonium, but it is necessary to create an effective implosive system, which also increases the total weight. So true absolute minimum weight for nuclear charge is 10–15 kg [12].

The spectrum of products of nuclear accidents and substances that may appear in other radiological events is wide enough. Description of radionuclides that are most significant for public health is presented in Table 1 [adapted from 16].

Таблиця 1

Найважливіші радіоактивні продукти, що утворюються при ядерних аваріях і інцидентах

Table 1

The most critical radioactive materials produced in nuclear accidents or emergencies

Хімічні елементи Chemical elements	Хімічні символи і найбільш значущі ізотопи Chemical symbols and crucial isotopes	Джерело Source or origin	Вид випромінювання Radiation type	Респіраторна абсорбція Respiratory absorbtion	ЖКТ-абсорбція Gastrointestinal absorbtion	Радіотоксичність (органи-мішені) Radiotoxicity (target organs)
Америцій Americium	^{241}Am	ЯЗ NWD	α	75%	Мінімальна	Скелет, печінка, кістковий мозок Skeletal, liver deposition, bone marrow
Цезій Cesium	^{134,137}Ce	МН, АЕС MF, NPP	β, γ	Повна	Повна	Опромінення всього тіла Whole body irradiation
Кобальт Cobalt	^{60}Co	МН, ХП MF, FI	β, γ	Висока	<5%	Опромінення всього тіла Whole body irradiation
Йод Iodine	^{131}I*	ЯЗ, АЕС NWD, NPP	β, γ	Висока	Висока	Ураження/руйнування щитовидної залози, рак Thyroid ablation, cancer
Фосфор Phosphorus	^{32}P	МН MF	β	Висока	Висока	Клітини з високою мітотичною активністю Rapidly dividing cells
Плутоній Plutonium	$^{238-241}$Pu	РВ, ЯЗ NW, NWD	α, γ	Висока	Мінімальна	Легені, кістки, печінка Lung, bone, liver
Стронцій Strontium	^{98,90}Sr	ЯЗ, АЕС NWD, NPP	β, γ	Обмежена	Помірна	Кістки Bone

Примітки. ЯЗ – застосування ядерної зброї, МН – устаткування медичного і наукового призначення, РВ – радіоактивні відходи, АЕС – атомні електростанції, ХП – харчова промисловість (устаткування стерилізації харчових продуктів).

* Типово наявними бувають декілька радіонуклідів йоду, у тому числі ^{132}I і ^{133}I, однак ^{131}I при цьому присутній у найбільших кількостях і є найбільш клінічно значущим ізотопом.

Notes. NWD – nuclear weapon detonation; DTPA – diethylenetriaminepentaacetic acid, EDTA – edetic acid (ethylene-dinitrillo tetraacetic acid), MF – medical and research facilities, FI – food irradiation facilities, NW – nuclear reactor waste sties, NPP – nuclear power plants.

* There are numerous radioiodines, including ^{132}I and ^{133}I. However, ^{131}I is the most prevalent and clinically important radioisotope.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

В умовах аварійних ситуацій з надходженням радіоактивних матеріалів до навколишнього середовища необхідні раннє оповіщення населення і швидке реагування з метою вживання заходів із запобігання або обмеження тяжкості променевого впливу. Такі заходи включають евакуацію, укриття населення і контроль харчових продуктів. Оптимальний варіант реагування нерідко буде поєднувати використання всіх цих контрзаходів [17]. Виконання необхідних дій при цьому проводиться за участю працівників охорони здоров'я територіальних медичних закладів.

Рівні та обсяги заходів і дій працівників охорони здоров'я в умовах радіаційних подій наведені в табл. 2.

In terms of emergency and/or accident with releases of radioactive materials to the environment the early warning of population and rapid response are necessary with a view to taking steps to prevent or limit the severity of radiation exposure. Such measures include evacuation, sheltering of population and food control. Optimum reaction will often combine these countermeasures. [17]. Performing of necessary actions at that is conducted with participation of the local healthcare institutions.

The levels and extent of measures and actions of healthcare workers in terms of radiation events are listed in Table 2.

ЗАХОДИ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ

Евакуація

Евакуація означає термінове переміщення населення з територій, на яких прогнозується або вже відбувся вплив радіоактивних продуктів, що надійшли в навколишнє середовище в результаті радіаційної події. Евакуація найбільш ефективна як захисний захід за умови проведення до проходження радіоактивної хмари над відповідною територією та/або по-

PRE-HOSPITAL MEASURES

Evacuation

Evacuation means the immediate transfer of population from areas of predicted or already occurred impact of radioactive products, released to environment as a result of radiation events. Evacuation is a most effective protective measure in circumstances of passage of a radioactive cloud over the relevant area and/or the appearance of

Таблиця 2

Рівні та обсяги заходів і дій працівників охорони здоров'я (в т.ч. педіатричної служби) в умовах радіаційних подій

Table 2

Levels and extent of measures and actions of healthcare workers (including pediatric service) in terms of radiation events

Рівень Level of care	Первинний Primary	Спеціалізований Specialized	Комплексний спеціалізований Specialized team approach
Фахівці, залучені до надання медичної допомоги	Лікар загальної практики, сімейний лікар, дільничний терапевт, дільничний педіатр, медична сестра поліклініки	Лікар-ендокринолог, радіолог	Лікар-ендокринолог, радіолог, токсиколог, гематолог, гастроентеролог, невролог, психіатр, психолог
Experts involved in the provision of healthcare	General practitioners, family doctors, district internists, district pediatricians, nurse of outpatient clinics	Endocrinologist, radiologist	Endocrinologist, radiologist, toxicologist, hematologist, gastroenterologist, neurologist, psychiatrist, psychologist
Обсяг надання медичної допомоги	Інструктування населення щодо максимально можливої герметизації місць проживання, використання питної води у пляшках і консервованих продуктів харчування. Йодна профілактика за рішенням/дозволом спеціаліста або органів влади.	Йодна профілактика. Прийняття рішень в індивідуальних випадках щодо вагітних, жінок, які годують груддю, а також осіб, хворих на соматичні захворювання, в тому числі – із захворюваннями ЩПЗ. Моніторинг груп ризику ускладнень після йодної профілактики.	Медичне сортування, деконтамінація постраждалих. Обстеження і лікування від уражень радіоактивним йодом та іншими радіоактивними ізотопами. Обстеження груп ризику і лікування ускладнень після йодної профілактики.
Scope of healthcare	Public instruction about the maximum possible sealing of habitats, use of bottled drinking water and canned food. Iodine prophylaxis on the decision/resolution of specialist or authorities.	Iodine prophylaxis. Decision-making in individual case of pregnant women, nursing mothers and people with physical illness including the thyroid disease. Monitoring of risk groups of complications after the iodine prophylaxis.	Triage, decontamination of survivors. Examination and treatment of lesions from radioactive iodine and other radioactive isotopes. A survey of risk groups and treatment of complications of iodine prophylaxis.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

яви радіоактивних речовин у джерелах цивільного водопостачання.

Ухвалення рішення про евакуацію відбувається в основному на підставі обставин аварії і метеорологічних умов. При цьому план евакуації має, однак, враховувати, можливість променевого впливу радіоактивної хмари на населення і протягом евакуації [17]. Саме тому, евакуація з превентивним наміром хоча й виключає необхідність профілактичного призначення препаратів стабільного йоду, однак при плануванні варто розглядати можливість прийому попередньо розданих таблеток йодних препаратів у виключних випадках (затримка на етапах евакуації, зміни/погіршення радіаційної ситуації).

Працівників охорони здоров'я слід залучати до процесу сповіщення населення, в тому числі - щодо підготовки дітей до евакуації, а також призначати лікарів або середніх медичних працівників для супроводу груп евакуйованих у розрахунку на певну кількість людей, включаючи дітей. Особливої уваги вимагає планування, організація і здійснення евакуації дитячих закладів з добовим перебуванням дітей (при неможливості негайного прибуття батьків або інших родичів): дитячих санаторіїв, літніх дитячих таборів, будинків дитини.

Укриття населення

Рекомендації населенню залишатися в приміщеннях за умов неможливості негайної евакуації є відносно простим захисним заходом у ранній фазі аварії/події. Рішення про укриття населення розглядається при плануванні дій при радіаційному інциденті як захід щодо захисту від зовнішнього опромінення та інгаляційного надходження всіх радіонуклідів. Так, інгаляційне надходження радіоактивних елементів буде суттєво обмежене при укритті людей в будинках із закритими вікнами і виключеною активною вентиляцією будь-якого типу. Проте такий захід не цілком ефективний щодо запобігання формуванню інгаляційних доз. Саме тому при розгляді планів проведення йодної профілактики необхідно враховувати реалістичні оцінки доз (див. далі).

За умов, що очікувана величина дози опромінення щитоподібної залози, що запобігається, наближається до рівнів, наведених у табл. 3, і радіаційна подія характеризується високим або переважаючим вмістом радіоактивного йоду у атмосферних викидах (або, наприклад, водопровідній воді), важливо планувати одночасне проведення йодної профілактики і заходів щодо укриття населення [17]. Слід зауважи-

radioactive substances in the sources in civil water supply.

Endorsement of a decision on evacuation should be based mainly on circumstances of the accident and weather conditions. This evacuation plan must, however, take into account the possibility of radiation exposure from radioactive cloud on population and also within evacuation [17]. Therefore, despite an evacuation with preventive intent usually excludes the need of prophylactic administration of stable iodine preparations, the option of taking the pre-distributed iodine pills in exceptional cases (delay on the stages/routes of evacuation, change or worsening of radiation situation) should be considered.

Healthcare staff should be involved in the process of public notification, including the preparation of children for evacuation and assigning of doctors or nurses to accompany the groups of evacuees per a certain number of people, including children. Planning, organization and implementation of evacuation of pediatric institutions with daily stay of children (if unavailable immediate arrival of parents or other relatives), such as children's health centers, summer camps, and children's homes requires a special attention.

Sheltering of population

Recommendation to the population to remain indoors in case of impossible immediate evacuation provides a relatively simple protective measure in the early phase of the accident/incident. A decision to shelter the population is considered under the actions' planning during the radiation accident as a measure to protect against external exposure and inhalation of radionuclides. That is inhalation intake of radioactive elements will be significantly limited if people would stay in the homes with windows closed and switched off active ventilation of any type. However, this measure is not completely effective in preventing the formation of inhaled doses. Therefore, when considering plans for iodine prophylaxis a realistic assessment of doses should be made(see below).

Given that the expected value of prevented thyroid dose is close to the levels specified in Table 3, and that radiation event is characterized by the high or predominant content of radioactive iodine in air emissions (or, for example, in a tap water), it is important to plan the simultaneous iodine prophylaxis and measures to shelter the population [17]. It should be noted that these are the idealized

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 3

Референтні рівні для різних груп населення в прийнятті рішень щодо планування профілактики препаратами стабільного йоду

Table 3

Reference levels for different population groups for consideration in planning stable iodine prophylaxis

Популяційна група Population group	Шляхи надходження, які слід враховувати Exposure pathways to be considered	Рівні втручання Reference levels
Немовлята, діти, підлітки до 18 років, вагітні жінки і ті, які вигодовують грудним молоком	Інгаляційний (і харчовий*)	Доза, що запобігається, на щитоподібну залозу 10 мГр**
Neonates, infants, children, adolescents to 18 years and pregnant and lactating women	Inhalation (and ingestion*)	10 mGy** avertable dose to the thyroid
Дорослі віком до 40 років Adults under 40	Інгаляційний Inhalation	Доза, що запобігається, на щитоподібну залозу 100 мГр** 100 mGy** avertable dose to the thyroid
Дорослі віком понад 40 років Adults over 40 years	Інгаляційний Inhalation	Очікувана доза на щитоподібну залозу 5 Гр*** 5 Gy*** projected dose to the thyroid

Примітки. * – молоко в раціоні харчування дітей грудного віку, у котрих використання альтернативних продуктів у популяційних масштабах нереальне; ** – дотримання зазначених рівнів гарантує, що дози опромінення в усіх вікових групах будуть істотно нижчі за поріг для детерміністських ефектів; *** – втручання в даній групі вживають для гарантії запобігання детерміністським тиреоїдним ефектам. Їхній поріг в Основних стандартах безпеки представлений рівнем, що рекомендується, в 5 Гр.

Notes. * – ingestion of milk by infants where alternative supplies cannot be made available; ** – adherence to these values would ensure that doses for all age groups would be well below the threshold for deterministic effects; *** – intervention for this group is undertaken to ensure prevention of deterministic effects in the thyroid; 5Gy is the recommended limit for deterministic effects given in the Basic Safety Standards.

ти, що зазначені ідеалізовані рівні не враховують практичні сторони планування контрзаходів при радіаційній події з наявністю в аварійних викидах багатьох радіонуклідів у невідомих кількостях в реальному часі. З цієї причини в Основних стандартах безпеки МАГАТЕ і відповідній Директиві Ради ЄС зазначено загальний рівень втручання 100 мЗв [18, 19]. У той же час, це не виключає розгляду практичних аспектів планування проведення йодної профілактики в окремих вікових групах.

Контроль харчових продуктів

Основними захисними заходами проти внутрішнього опромінення внаслідок харчового надходження радіоактивних продуктів є, у першу чергу, сільськогосподарські контрзаходи (такі як переведення годування пасовищних тварин на запасені корми), поряд із забороною використання потенційно контамінованих харчових продуктів або ж сільськогосподарських продуктів місцевого виробництва. Щодо харчового шляху надходження і формування доз опромінення, контроль продуктів харчування зазвичай не менш, а може бути навіть більш результативним, ніж профілактика препаратами стабільного йоду [17].

У той же час, виключення молока з раціону харчування дітей грудного і молодшого віку має істотні негативні сторони і, у ряді випадків, можна передбачати, що буде неможливо запланувати, організувати

considerations with not taking into account the practical aspects of planning countermeasures for radiation events with presence of many accidental releases of radionuclides in unknown quantities in a real time. For this reason the overall intervention level of 100 mSv is stated in the IAEA Basic Safety Standards and the relevant EU Council Directive [18, 19]. At the same time, this does not preclude consideration of practical aspects of the of iodine prophylaxis planning in certain age groups.

Food control

Primarily agricultural countermeasures (such as transfer of feeding of grazing animals to the stored fodder), along with the prohibition of the use of potentially contaminated food or agricultural products of local production are the main protective measures against internal exposure due to radioactive income food products. As for alimentary way of radionuclide incorporation and radiation dose forming the food control is usually no less but perhaps even more effective than prophylaxis by means of administration of stable iodine preparations [17].

At the same time, elimination of milk from the diet of infants and young children leads to significant negative effects, and in some cases we can anticipate that it will be impossible to plan, organ-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

і провести швидкий розподіл серед населення неконтамінованого молока для грудних дітей або термінове переведення молочної худоби на годування запасеними кормами. Тому при розгляді планів з йодної профілактики важливо брати до уваги зазначені обставини [17].

Стосовно ж інших популяційних груп, виключення молока з раціону харчування на кілька діб хоча й пов'язане з певними незручностями, однак не є підставою для планування йодної профілактики як альтернативи сільськогосподарським контрзаходам або ж контролю продуктів харчування [17].

Медичне сортування

Що стосується медичного (та дозиметричного) сортування населення, яке евакуюється, то на території, охопленій радіаційним інцидентом, проведення цих заходів недоцільне. Адже будь-який додатковий час перебування там збільшує радіаційні ризики для постраждалих людей взагалі і дітей особливо. Тому комплекс сортувальних заходів для цивільного населення проводять якнайшвидше після виїзду поза зону евакуації. Можливе це й на подальшому госпітальному етапі.

На стадії медичного сортування, поряд з оцінкою тяжкості стану, основним завданням є визначення необхідності деконтамінації шкіри потерпілої дитини. Деконтамінацію проводять шляхом перевдягання і, при можливості (за відсутності опікових явищ більш ніж I ступеня), миття, що забезпечує ефективність видалення радіонуклідних забруднень понад 90 % [16]. Будь-які детергенти, окрім традиційних для особистої гігієни дітей (дитяче неодороване мило без синтетичних домішок), застосовувати не рекомендується.

Діти, постраждалі при радіаційних інцидентах, обов'язково підлягають обстеженню у закладах охорони здоров'я (лікарні, диспансери, санаторії тощо), незалежно від стану здоров'я під час евакуації та сортування [20].

ЗАХОДИ НА ГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ

Первинні заходи

В умовах радіаційного інциденту можлива відсутність умов для проведення деконтамінації потерпілих на шляхах евакуації. У зв'язку з цим, в рамках забезпечення і підтримки готовності до радіаційних інцидентів, у лікарняних установах необхідно мати план дій при таких ситуаціях. У штаті медичних закладів має бути співробітник (можливо – за сумісництвом або позаштатний) з радіаційної безпеки. Тут зазначимо очевидну, але надзвичайно важливу обставину: при виникненні радіаційного інциден-

ize and conduct a rapid distribution of not contaminated milk for infant nutrition or promptly transfer of dairy cattle feeding on a stored feed. Therefore, when considering plans for iodine prophylaxis it is important to take into account the mentioned above circumstances [17].

As for the other population groups, the elimination of milk from diet for a few days though subject to certain inconveniences, however, is not a reason to plan the iodine prophylaxis as an alternative to agricultural countermeasures or the monitoring of food products [17].

Triage

Regarding both the triage and dosimetry sorting of evacuees these arrangements are inappropriate inside the territory covered by radiation incident. As any additional time spent there leads to increased radiation risks for affected people in general and children in particular. So the complex of sorting measures for the civilian population is to be carried out as soon as possible after leaving the evacuation zone. It is possible also at the further hospital stage.

At the stage of triage, along with assessment of severity of condition, the main task is to determine the need for decontamination of the skin of the injured child. Decontamination is carried out by changing and washing if possible (no burn more severe than I degree), that ensure effectiveness of radionuclide contamination removing over 90% [16]. No any detergents in addition to traditional personal pediatric care (non-odorized baby soap without synthetic additives) are recommended.

Children affected under the radiation incidents are to be obligatory surveyed at the healthcare facilities (hospitals, clinics, health centers, etc.), regardless of health status during evacuation and triage [20].

HOSPITAL STAGE OF CARE

Primary arrangements

In terms of possible radiation incident the decontamination of survivors may be unavailable on evacuation routes. In this regard, a plan of actions in such situations should be in hospitals as part of providing and maintaining preparedness for radiation incidents. An employee (possibly – part-time or freelance) skilled in radiation safety must be in the staff of a hospital. Here we note the obvious but extremely important fact: in the event of a radiation incident it would be necessary to secure both

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ту необхідне забезпечення безпеки як потерпілих, так і фахівців, які надають допомогу, а також – допоміжного персоналу і добровольців. До обов'язків відповідального співробітника медичної установи з радіаційної безпеки входить забезпечення наявності і справного стану дозиметричного устаткування, наявності запасу препаратів йоду (йодиду або йодату калію у не профілактичних, а блокуючих дозових формах – див. далі), закритого приміщення для тимчасового збереження контамінованого одягу потерпілих, а також їх миття. Останнє слід проводити обов'язково теплою водою (не допускати гіпотермії!). Вимоги до миючих засобів при цьому ідентичні таким на етапах евакуації і сортування. Обробка опіків шкіри в таких умовах повинна зводитися до мінімуму – рекомендується тільки промивання ран [5, 14]. При наявності неконтамінованих ран на фоні забруднення інших ділянок шкіри, їх варто герметично закрити при проведенні миття [6]. Промивні води, при можливості, варто збирати в окремі судини або ємності до передачі для дослідження спеціалізованим підрозділам відповідних служб.

Потерпілі діти без забруднення шкіри радіоактивними матеріалами – тобто в яких променевий вплив обумовлений зовнішнім неконтактним (дистантним) опроміненням (наприклад – у тих, хто перебував у приміщеннях – γ-променями ззовні, тобто від радіоактивних елементів, що розпадаються, у повітрі поза приміщенням), інгаляційним або харчовим надходженням радіонуклідів – не проходять процедуру деконтамінації і можуть перебувати у звичайних умовах госпітальних відділень. Однак при цьому, у випадку значного накопичення радіоактивних речовин в організмі, самі потерпілі діти можуть бути джерелом радіаційної небезпеки для персоналу й інших пацієнтів, а тому необхідна ізоляція таких у окремі відділення або палати, так само як і забезпечення співробітників закладу дозиметрами і засобами захисту. Крім того, біологічні рідини і матеріали – слина, кров, сеча і копромаси потерпілих також можуть вимагати спеціального поводження.

Обстеження

Обстеження потерпілих полягає у ретельній оцінці стану дихальних шляхів, функції дихання і кровообігу, особливо при вибуховому характері радіаційного інциденту [16, 21–23]. Мінімальний обсяг діагностичних заходів у дітей, потерпілих при радіаційних інцидентах, наведено в табл. 4 [16].

Ступінь зниження кількості лімфоцитів у периферичній крові, що розвивається протягом 48 годин

the survivors and professionals providing care and also the support staff and volunteers. The duties of the responsible employee on radiation safety in medical facility include the provision of availability and serviceable condition of dosimetry equipment, availability of iodine preparations (potassium iodide or iodate in the blocking dose forms, but not dietary supplemental ones – see below), a closed room for temporary storage of contaminated clothing of survivors, and rooms for washing of survived evacuees. The latter should be provided with warm running water (to avoid hypothermia!). Requirements for detergents here are identical to those at the stages of evacuation and sorting. Treatment of skin burns in these conditions should be kept to a minimum i.e. washing of wounds is recommended only [5, 14]. The non-contaminated wounds (if any) should be tightly closed during the washing [6]. Wash water, if possible, are to be collected in separate containers or vessels for transfer to specialized departments of the relevant services for chemical and radiological assay.

Survived children without skin contamination with radioactive materials i.e. those exposed either to external non-contact (distant) irradiation (e.g. in those who stayed in the rooms the by γ-rays from outside, namely from radioactive elements decaying in the air outdoors) or due to alimentary or inhalation ways radionuclide incorporation should not undergo decontamination and may stay in ordinary hospital departments. However, in case of a intensive incorporation and significant accumulation of radioactive substances in the body the children can be a source of radiation exposure to personnel and other patients, and therefore should be isolated in separate departments or rooms/wards. Providing the staff with dosimeters and protective equipment should be necessary as well. In addition, the biological fluids and materials i.e. saliva, blood, urine and fecal masses from survivors may also require special handling.

Check-up and examination

Examination of survivors involves the assessment of airways, breathing and circulation functions, especially in the explosive type of radiation incident [16, 21–23]. The minimum amount of diagnostic measures for children affected in radiation incidents are listed in the Table 4 [16].

The degree of reduction in the number of lymphocytes in the peripheral blood that develops

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 4
Мінімальний обсяг діагностичних досліджень у потерпілих дітей при радіаційних подіях

Table 4
Diagnostic measures to consider in victims of radiation exposure

Дослідження	Терміни
Змив і мазок з порожнини носа для ідентифікації радіонуклідів при інгаляційному надходженні* Nasal swab to identify inhalation*	Негайно Immediately
Змиви і мазки з поверхні шкіри для ідентифікації радіонуклідів при зовнішньому забрудненні* Skin swabs to identify external contamination*	Негайно і далі з частими інтервалами Immediately and at frequent intervals
Дослідження сечі і копромас для ідентифікації радіонуклідів при внутрішньому забрудненні* Urine and stool analysis to identify internal contamination*	Негайно і через 24 години Immediately and at 24 hours
Розгорнутий аналіз крові (у т.ч. визначення кількості тромбоцитів) Complete blood cell and platelet counts	Щодня протягом 1 тижня Daily for 1 week
Визначення абсолютної кількості лімфоцитів Absolute lymphocyte count	Кожні 12 годин протягом 3 діб Every 12 hours for 3 days
Типування за HLA** HLA antigen subtyping**	До моменту зниження вмісту лімфоцитів Before lymphocyte count decreases
Цитогенетичне дослідження лімфоцитів** Lymphocyte cytogenetics**	До моменту зниження вмісту лімфоцитів Before lymphocyte count decreases

Примітки. * – всі аспекти діагностичних заходів узгоджуються з фахівцем з радіаційної безпеки медичної установи; ** – проводиться при наявності технічної можливості або в спеціалізованих установах.

Notes. * – radiation safety officer or other authority should be consulted in all aspects of management; ** – providing that special equipment and trained staff are available, otherwise in specialized institutions.

після променевого впливу, починаючи з певної величини дози опромінення, є важливим біологічним маркером величини вказаної дози, показником тяжкості ураження і прогностичним критерієм перебігу (можливої) гострої променевої хвороби [24] (табл. 5).

within 48 hours after the radiation exposure beginning with a certain dose of radiation is an important biological marker of specified dose, measure of injury severity and prognostic criteria of (possible) acute radiation syndrome course [24] (Table 5).

Таблиця 5
Оцінка дози опромінення і тяжкості уражень, а також прогноз перебігу променевої патології, виходячи зі зниження кількості лімфоцитів протягом перших 48 годин після гострого опромінення на все тіло

Table 5
Radiation dose estimation, assay of injury severity, and prognosis according to the lymphocyte count within the first 48 hours after acute exposure to penetrating, whole-body radiation

Мінімальний вміст лімфоцитів у периферичній крові, мм$^{-3}$ Minimal lymphocyte count, mm^{-3}	Приблизна величина поглиненої дози, Гр Approximate absorbed dose, Gy	Тяжкість ураження Extent of injury	Прогноз Prognosis
1500–3000 (діапазон норми / normal range)	0–0,4	Відсутність клінічно значимих уражень No clinically significant injury	Ідеальний Excellent
1000–1499	0,5–1,9	Клінічно значиме, але ймовірно незагрозливе Clinically significant but probably nonlethal	Сприятливий Good
500–999	2,0–3,9	Тяжке Severe	Задовільний Fair
100–499	4,0–7,9	Дуже тяжке Very severe	Несприятливий Poor
<100	≥8,0	Винятково тяжке Most severe	Висока ймовірність смерті навіть на фоні стимуляції гемопоезу High incidence of death even with hematopoietic stimulation

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Лікування

Контаміновані рани й опікові поверхні промивають ізотонічним розчином натрію хлориду і лікують згідно з традиційними асептичними методиками. Варто враховувати наявність, як правило, радіонуклідів у ексудаті і струпних масах при опіках. За умов необхідності хірургічних втручань у потерпілих з дозами опромінення 1 Гр і більше, такі маніпуляції слід проводити в найкоротший термін, в ідеальному випадку – протягом до 48 годин після початку променевого впливу, тобто хірургічна рана повинна бути закрита до того, як (можливо) розвинуться імунологічні розлади і порушення процесів регенерації, внаслідок чого місце втручання може стати вхідними воротами летальної інфекції [6, 14]. Найбільшою мірою це стосується ран, забруднених радіонуклідами, що є α-випромінювачами [6, 25, 26].

Можливості проведення специфічної (в тому числі – профілактичної) фармакотерапії при тяжких радіаційних ураженнях досить обмежені [25, 26]. Рішення про застосування таких засобів може приймати лише фахівець з невідкладної клінічної радіології.

Найважливішим агентом профілактичної терапії є йодид (або йодат) калію за умов, що наявні будь-які відомості про вплив при конкретній радіаційній події радіоактивного йоду. Важливо те, що ізотопи йоду є типовими і поширеними побічними продуктами роботи атомних електростанцій і підприємств зі збагачення радіоактивних речовин, а тому висока ймовірність присутності таких радіонуклідів в аварійних атмосферних викидах або скиданнях у межах басейнів місцевих річок при відповідних аваріях або терористичних актах.

Існують рекомендації із застосування кількох інших медикаментозних засобів, однак ефективність частини з них дотепер залишається клінічно недоведеною, стосовно ж інших є свідчення про наявність ризику серйозних побічних явищ при застосуванні, особливо у дітей [6, 27] (табл. 6).

ЙОДНА ПРОФІЛАКТИКА

Найбільш ефективним методом захисту щитоподібної залози від радіоактивних ізотопів йоду є прийом лікарських препаратів йоду (аварійна йодна профілактика), а саме йодиду калію - основної форми йоду, що всмоктується в кишковому тракті, або йодату калію. Переважна більшість інших йодовмісних речовин, як і хімічно чистий йод, не засвоюються організмом людини, поки не перетворяться до вказаних вище сполук. Максимальний захисний ефект може бути досягнутий у разі попереднього або одночасного з надходженням радіоактивного

Management

Contaminated wounds and burn surfaces are to be washed with isotonic sodium chloride solution and treated according to traditional aseptic techniques. It is necessary to consider the usual presence of radionuclides in exudate and sloughy masses of burns. Given the need for surgery to survivors with absorbed radiation doses of 1 Gy or more, such manipulations should be done as soon as possible, ideally – within 48 hours after the radiation exposure, i.e. the surgical wound should be closed before the (possible) development of immunological disorders and disruption of regeneration. Otherwise the place of surgery can become a gateway of lethal infection [6, 14]. Foremost it is relevant tot the wounds contaminated with α-emitters [6, 25, 26].

Options of the specific (which includes prophylactic) drug therapy in severe radiation injuries are very limited [25, 26]. The decision to use such means can take only an expert in emergency clinical radiology.

Under any information on the impact of radioactive iodine in a particular radiation event the iodide (or iodate) of potassium is to be a key preventive therapy agent. It is important that the iodine isotopes are typical and common by-products of nuclear power plants and enterprises on enrichment of radioactive materials, and therefore a high probability of the presence of these radionuclides in emergency atmospheric emissions or discharge within river basins within relevant accidents or terrorist acts.

There are several recommendations for the use of other drugs, but the effectiveness of some of them still remains clinically unproven, whereas about others there is an evidence of a risk of serious side effects, especially in children [6, 27] (Table 6).

IODINE PROPHYLAXIS

Administration of iodine medications, namely th potassium iodide (as a main form of iodine that is absorbed in the intestinal tract) or potassium iodate is the most effective way to protect the thyroid gland from radioactive isotopes of iodine. The majority of other iodine-containing substances and chemically pure iodine itself are not absorbed by the human body until converted to the abovementioned compounds. The maximum protective effect can be achieved if the stable iodine medication is taken well ahead of time or simultaneously

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 6
Специфічні засоби терапії при інкорпорації радіоактивних речовин

Table 6
Specific therapy for internal contamination

Радіонуклід Radionuclide	Метод або засіб терапії / therapeutic approach
T (^{3}H)	Розведення (форсований діурез) / dilution (force fluids)
I	Препарати йоду в дозах, що блокують щитоподібну залозу (у формі таблеток або наднасиченого розчину), у пізні терміни – мобілізація (антитиреоїдні препарати) Blockage (SSKI or potassium iodide), mobilization in remote terms (antithyroid drugs)
Cs	Обмеження шлунково-кишкового всмоктування (берлінська лазур) Reduction of gastrointestinal absorption (Prussian blue)
P	Обмеження всмоктування (антацидні засоби на основі гідроокису алюмінію) Reduction of gastrointestinal absorption (aluminum hydroxide gel antacids)
Sr	Обмеження всмоктування (антацидні засоби на основі гелю фосфату алюмінію), блокування (стронцію лактат), заміщення (препарати солей фосфорної кислоти), мобілізація (хлорид амонію або екстракт паращитоподібних залоз) Reduction of absorption (aluminum phosphate gel antacids), blockage (strontium lactate), displacement (oral phosphate), mobilization (ammonium chloride or parathyroid extract)
Pu, Am та інші трансуранові елементи **Pu, Am and other transuranic elements**	Утворення хелатних сполук з диетилентриамінпентаацетатом (ДТПА) або етилендіамінтетраацетатом (ЕДТА) кальцію або цинку (експериментальні агенти) Chelation with zinc or calcium salts of diethylenetriamine pentaacetic acid or ethylenediamine tetraacetic acid (investigational agents)
Co	Підтримуюча терапія / supportive care
Невідома хімічна природа **Unknown**	Обмеження всмоктування при пероральному надходженні (блювотні і проносні засоби, промивання шлунка, активоване вугілля та інші сорбенти) Reduction of absorption (emetics, lavage, charcoal, or laxatives) in cases of ingestion

йоду прийому його стабільного аналога. Ефективність препаратів йоду складає 100 % за умови прийому безпосередньо перед впливом радіонуклідів даного елементу. Через 2, 8 і 24 години після радіаційного інциденту вона знижується до 80, 40 і 7 %, відповідно [28]. Захисний ефект препарату значно знижується у разі його прийому більш ніж через 2 години після потрапляння до організму радіоактивного йоду. Проте навіть через 6 годин після разового надходження ^{131}I прийом препаратів стабільного йоду може понизити потенційну дозу на щитоподібну залозу приблизно в 2 рази (рисунок 1) [17]. Зрештою, враховуючи все вищенаведене, аварійна йодна профілактика в умовах радіаційного інциденту (з викидом радіоактивного йоду) має бути виконана і виконана якнайшвидше.

В основі захисної дії аварійної йодної профілактики лежить процес блокади функції щитоподібної залози стабільним йодом у високих дозах до початку дії його радіоактивних ізотопів (настає припинення подальшого захоплення йоду будь-якого ізотопного складу). Блокада в результаті одноразового прийому препаратів йоду у блокуючих дозах (понад 100 мг) має тимчасовий характер.

with the contact with radioactive iodine. The effectiveness of iodine medication is 100% if received immediately before the impact of its radionuclides. In 2, 8, and 24 hours since the radiation incident the protective effect is reduced to 80, 40 and 7%, respectively [28]. The effect is reduced significantly if iodin emedication administerd more than 2 hours after the incorporation of radioactive iodine. However, even after 6 hours after a single absorption of ^{131}I the stable iodine supplementation can reduce a potential thyroid dose approximately 2-fold (Figure 1) [17]. After considering all the above, the emergency iodine prophylaxis in terms of the radiation incident (with the release of radioactive iodine) is to be done and done within the shortest possible time.

The phenomenon of thyroid function blocking by the stable iodine in high doses before incorporation of its radioactive isotopes is underlying in emergency iodine prophylaxis. If successfully applied it provides termination of further capture of iodine of any isotopic composition by thyroid. The blockade as a result of administration of a single dose of iodine in blocking dose (over 100 mg) is temporary. Thus, a

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

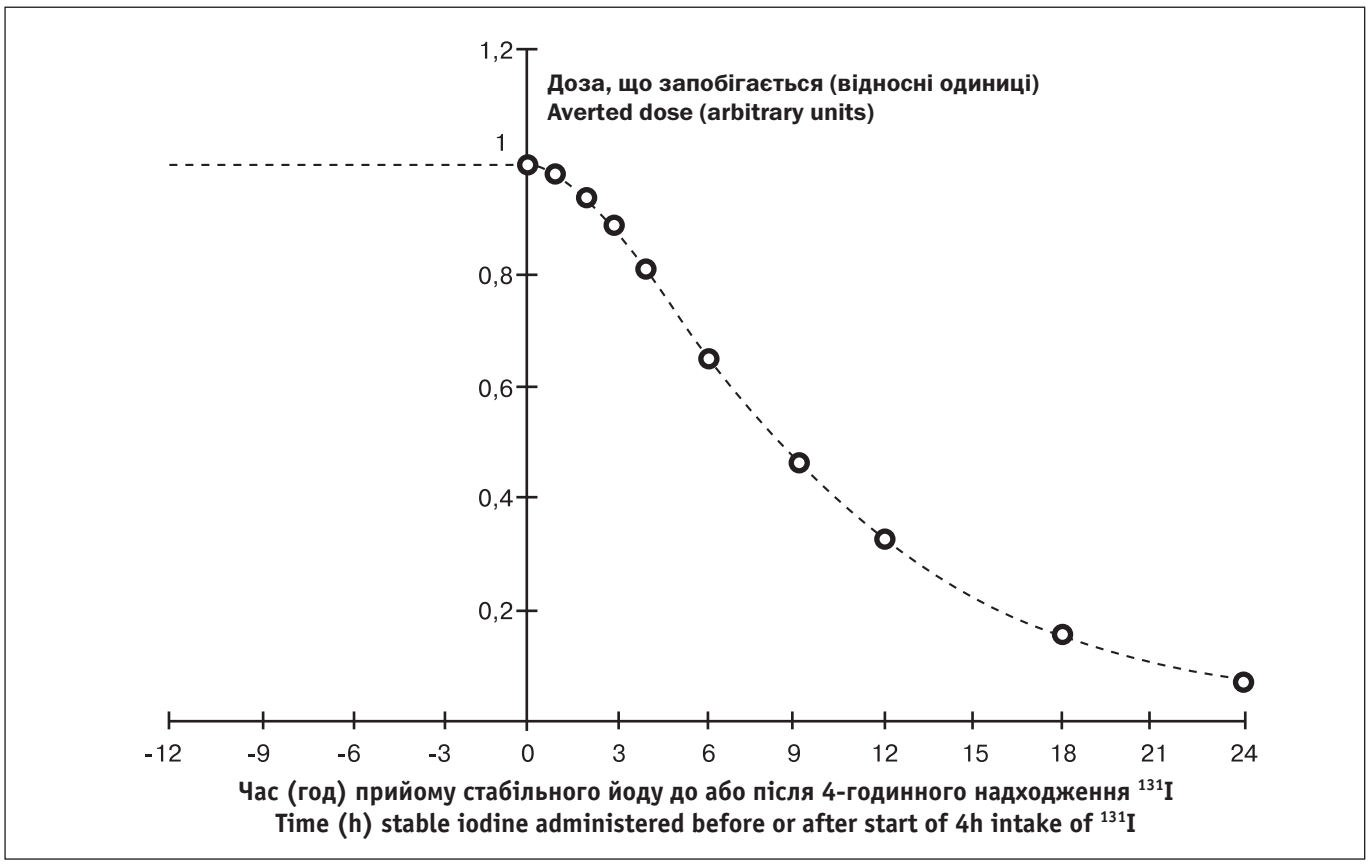


Рисунок 1. Доза опромінення щитоподібної залози, яка запобігається, як функція часу прийому стабільного йоду по відношенню до надходження в організм ^{131}I [17]

Повний ефект стабільного йоду в блокуванні щитоподібної залози досягається при призначенні його препаратів незадовго до впливу радіоактивності (експозиції/інкорпорації радіоактивного йоду) або ж, наскільки це можливо, незабаром після цього. Однак навіть затримка в проведенні йодної профілактики на кілька годин все ж блокує щитоподібну залозу на 50 %. Представлено ефективність блокування органу залежно від часу до і після впливу радіоактивного йоду.

Figure 1. Averted dose as a function of time stable iodine is administered relative to a 4-h intake of ^{131}I for different dietary iodine intakes [17]

To obtain full effectiveness of stable iodine for thyroidal blocking requires that it be administered shortly before exposure or as soon after as possible. However, iodine uptake is blocked by 50% even after a delay of several hours. The effectiveness of thyroid blocking is shown achieved by administering stable iodine at different times before or after a 4-h exposure to radioiodine.

Так, одноразовий прийом 100 мг стабільного йоду (130 мг йодиду калію або 170 мг йодату калію) забезпечує високий захисний ефект протягом 24 годин. У зв'язку з тим, що при інциденті неможливо виключити вірогідність повторного надходження радіоактивних речовин з довкілля, а період напіврозпаду ^{131}I становить 8,04 доби, для підтримки такого рівня захисту в умовах тривалого надходження в організм радіоактивного йоду потрібні повторні прийоми препаратів стабільного йоду 1 раз на добу протягом усього терміну, коли можливе його надходження, але не більше 10 діб для дорослих і не більше 2 діб для вагітних жінок і дітей до 3 років. Інші заходи захисту, необхідно застосовувати аж до евакуації.

Препарати стабільного йоду з метою профілактики опромінення при радіаційних подіях приймаються

single dose of 100 mg stable iodine (130 mg of potassium iodide or 170 mg potassium iodate) provides a high protective effect for about 24 hours. Due to the fact that probability of repeated incorporation of radioactive substances from environment can occur in unavailable immediate evacuation, and the half-life of ^{131}I is 8.04 days a repeated drug administration of stable iodine may be required to maintain a level of protection in long-term intake of radioactive iodine. It implies administration of iodine medication 1 once a day for the duration as possible radioactivity incorporation, but not more than 10 days for adults and up to 2 days for pregnant women and children under 3 years. Other protection measures should be applied until the evacuation.

Preparations of stable iodine should be taken to prevent the radiation exposure in emergency on

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

за вказівкою/командою, що надходить від представників органів влади або медичних працівників.

У Нормах радіаційної безпеки (НРБ-99/2009) [29] встановлені критерії для ухвалення невідкладних рішень у початковому періоді радіаційної аварії (інциденту). Згідно з рівнем А, йодну профілактику у дітей починають при прогнозованій дозі на щитоподібну залозу протягом перших 10 діб 100 мГр, у дорослих – 250 мГр.

Існують рекомендації профілактичного застосування препаратів стабільного йоду за рішенням медичного керівництва у всього населення в межах території радіусом 10 миль (~18 км) від підприємств атомної промисловості, поряд з проведенням заходів щодо герметизації жител і/або евакуації [30]. Причому запаси препаратів мають зберігатися у шпиталях та школах. Рекомендації було підтверджено у проекті наступної версії рекомендацій за участю міністерства охорони здоров'я та соціального забезпечення США [31]. Водночас, Американська тиреоїдна асоціація рекомендує не обмежуватися відстанню 10 чи то, наприклад, 20 миль, а замість того – збільшити цю величину і встановити різний тип забезпечення населення препаратами йоду по зонах (при, відповідно, різних умовах його зберігання) [32]. Так, на відстані до 50 миль (~90 км) рекомендовано забезпечити все населення препаратами на місцях власного проживання (будинках, квартирах тощо), на відстані 50–200 миль (~90–360 км) сформувати запаси лікарських форм препаратів калію у місцевих суспільних закладах – медичних установах, школах, поліцейських дільницях та пожежних станціях. Поза радіусом 200 миль від підприємств атомної промисловості вважається за доцільне мати запаси препаратів калію на національного підпорядкування складах міністерства охорони здоров'я і соціального забезпечення [32]. Вважаємо доречним такий підхід до організації аварійної йодної профілактики у населення. Більш того, в густонаселених регіонах, де швидка евакуація великої чисельності населення є складним, важко здійсненним завданням, особливо доцільна можливість йодної профілактики на відстані кількох сотень кілометрів. Проте при цьому залишається нагальним питання адекватного зберігання препаратів саме у населення (хоча термін придатності пігулок калію йодиду досить великий – 5 років – і при необхідності може бути подовжений), а також – ризиків неправильного, несвоєчасного або неадекватного за дозою самовільного прийому, оскільки в будь-якому випадку проведення йодної профілак-

direction of government officials or health professionals.

Criteria for urgent decision-making in the initial period of a radiological emergency (incident) are established in the Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) [29]. In accordance with level A, the iodine prophylaxis in children is to be launched in case of predictable dose on thyroid 100 mGy within the first 10 days, in adults the threshold dose is 250 mGy.

There are recommendations of prophylactic use of stable iodine medications according to the decision of healthcare officials in the entire population within the territory of a radius of 10 miles (~ 18 km) from the nuclear industry enterprises, along with the activities on sealing the homes and/or evacuation [30]. The stocks of drugs at that are to be stored in hospitals and schools. The recommendations were confirmed in the draft the next version of the recommendations by the US Department of Health and Human Services (HHS) [31]. However, the American Thyroid Association recommends not limit to the distance of 10 or, for example, 20 miles, but instead – to increase this value and set a different type of provision of population by the iodine preparations by the specific zones (with respectively different storage conditions) [32]. In particular, at a distance up to 50 miles (~ 90 km) it is recommended to provide the entire population with iuodine medications in their residence (houses, flats, etc.), at a distance of 50–200 miles (~90–360 km) to form the reserves of medications in local public institutions, namely in hospitals, schools, police stations and fire stations. Outside a radius of 200 miles from the nuclear industry enterprises it is considered appropriate to have stocks of drugs in depots subordinated to the Department of Health and Human Services [32]. We consider appropriate this approach to emergency iodine prophylaxis in population. Moreover, in densely populated areas where fast evacuation of a large population is difficult, the opportunity iodine prophylaxis at a distance of several hundred kilometers is especially appropriate. However, it remains a key issue of adequate storage of drugs in population (although the shelf life of tablets of potassium iodide is long enough – 5 years, and can be extended if necessary). Moreover there are some risks of improper, untimely or inadequate for a dose unauthorized intake, because the iodine prophylaxis in any case should be imple-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

тики необхідно здійснювати за рішенням експертів в області медичної радіології і відповідно до призначених доз наявних лікарських форм.

Отже, за умови прийому препаратів стабільного йоду в адекватній дозі незабаром після аварійного або обумовленого терористичним актом надходження радіоактивного йоду в навколишнє середовище, забезпечується ефективне запобігання радіаційно-індукованих тиреоїдних, а також загальних променевих ефектів [33]. Управління з контролю за продуктами і ліками США (US Food and Drug Administration – FDA) рекомендує застосування препаратів стабільного йоду тільки по досягненні визначеного рівня впливу радіоактивного йоду. Такий підхід обумовлений результатами оцінки співвідношення ризик/сприятливий ефект за наслідками йодної профілактики в Польщі і Білорусії під час аварії в Чорнобилі [34]. Утім, на думку фахівців, завжди варто розуміти, що позитивний ефект застосування препаратів стабільного йоду (стосовно профілактики раку щитоподібної залози) у будь-якому випадку незрівнянно перевершує пов'язані з цим застосуванням ризики [33].

Стабільний йод можна призначати або у вигляді калію йодиду (KI), або калію йодату (KIO_3). При цьому дещо кращим вибором є KI, оскільки KIO_3 характеризується більш виразним подразненням кишечника [35]. 100 мг йоду міститься у 130 мг KI та 170 мг KIO_3. Вирішальних розходжень у припустимих термінах зберігання KI і KIO_3 немає і при адекватних умовах збереження термін придатності таблетованих препаратів складає не менше 5 років. Після закінчення 5 років необхідна перевірка вмісту йоду в лікарських формах і, при задовільних її результатах, можливе продовження терміну зберігання [35].

Відомі рекомендації щодо застосування препаратів йоду відповідно до граничних доз потенційного опромінення щитоподібної залози ілюструє табл. 7 [36].

Калію йодид випускається, як правило, в таблетках по 130 і 65 мг (вміст йоду 100 і 50 мг відповідно). Таблетки легко розчиняються у воді, що дає можливість застосування будь-якого необхідного об'єму розчину залежно від необхідної дози. Існує також форма наднасиченого розчину калію йодиду (super saturated potassium iodide – SSKI), однак його концентрація (1000 мг/мл) обумовлює труднощі при одержанні педіатричних доз. FDA видані також рекомендації з приготування доз KI для дітей грудного і молодшого віку у позалабораторних/позааптечних (домашніх) умовах на основі стандартних таблеток препарату (табл. 8, 9) [41, 42].

mented by the decision of experts in medical radiology and according to prescribed doses of available dosage forms.

Thus, the effective prevention of radiation-induced thyroid and general radiation effects will be provided in case of stable iodine supplementation in adequate doses, in time or shortly after the accidental or caused by the terrorist attack release of radioactive iodine into the environment [33]. The US Food and Drug Administration (FDA) recommends the use of stable iodine drugs only if a certain level of exposure to radioactive iodine is reached. This approach results from assessment of risk to favorable effect ratio in consequences of iodine prophylaxis in Poland and Belarus during the Chernobyl accident [34]. However, according to expert opinion one should always understand that the positive effect of administration of stable iodine preparations (in relation to prevention of thyroid cancer) in any case far exceeds any risk related to administration itself [33].

Stable iodine can be given either in the form of potassium iodide (KI), or potassium iodate (KIO_3). KI is a bit better choice, because KIO_3 is characterized by a pronounced irritation effect on intestine [35]. There is 100 mg of iodine in 130 mg KI and in 170 mg of KIO_3 respectively. There is no decisive difference in terms of allowable shelf life for both KI and KIO_3 tablets being at least 5 years in adequate storage conditions. After the 5 years of storage the assay of iodine content in iodine dosage forms is to be held. Extension of storage is possible upon satisfactory assay results [35].

There are recommendations on the use of iodine preparations according to the threshold potential exposure doses on thyroid (see Table 7) [36].

Potassium iodide is produced usually in tablets of 130 and 65 mg (100 and 50 mg iodine respectively). Tablets are easily dissolved in water, which allows the use of any required volume of solution depending on the required dose. There is also an oversaturated form of potassium iodide solution (supersaturated potassium iodide – SSKI), but its concentration (1000 mg/mL) is a source of causes difficulties in obtaining the pediatric doses. FDA had issued the recommendations for the preparation of KI doses for infants and young children in home conditions using the standard tablets (Tables 8, 9) [41, 42].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21.

Таблиця 7

Рекомендації щодо застосування препаратів йоду (йодиду калію – KI та йодату калію – KIO_3) відповідно до граничних доз потенційного опромінення щитоподібної залози[1]

Table 7

Recommendations on administration of iodine preparations (KI and KIO_3) corresponding to threshold doses of potential thyroid exposure[1]

Групи постраждалих Groups of survivors	ПДО Гр (рад)[4] PRD, Gy (rad)[4]	МВНК, мГр[5] JLUC, mGy[5]	Доза KI, мг / KI dose, mg				Доза KIO_3, мг KIO_3 dose, mg
			FDA[6]	ATA[7]	Російська Федерація[8] Russian Federation	Білорусь[9] Belarus	RISK-AUDIT[10]
Дорослі після 40 років Adults over 40	>5 (500)	200	130	130	125	130	170
Дорослі 18–40 років Adults 18–40 years	≥0,1 (10)	200	130	130	125	130	170
Підлітки 12–17років[2] Adolescents 12–17years[2]	≥0,05 (5)	50	65	130	125	130	170
Діти 4–11 років Children 4–11 years	≥0,05 (5)	50	65	65	65	65	85
Діти від 1 місяця до 3 років[3] Children from 1 month to 3 years[3]	≥0,05 (5)	50	32	30–35	40	65	42
Діти від народження до 1 місяця Children from birth to 1 month	≥0,05 (5)	50	16	15	40	65	21
Вагітні або жінки-годувальниці Pregnant and breastfeeding females	≥0,05 (5)		130		125		130

Примітки. [1]KI та KIO_3 ефективні винятково при впливі радіоактивного йоду (а не інших радіоактивних речовин); вагітним жінкам і немовлятам призначаються одноразово, за винятком випадків неможливості застосування інших заходів захисту (евакуації, герметизації жител, виконання гігієнічних вимог до продуктів харчування), коли рішення про повторне застосування приймають фахівці в галузі медичної радіології і радіаційного захисту. [2]Підліткам з масою тіла понад 70 кг варто призначати дозу дорослого. [3]KI у вигляді пігулок або наднасиченого розчину розчиняють або розводять з молочними продуктами, фруктовими соками або сиропами. [4]Потенційна доза опромінення, за умов якої необхідне втручання [34]. [5]Межі виправданості для невідкладних контрзаходів (НРБУ-97); вказані очікувані дози при внутрішньому опроміненні радіоізотопами йоду, що надходять до організму протягом перших двох тижнів після початку аварії.
[6] [37]. [7] [32]. [8] [38]. [9] [39]. [10] [40].

Notes. [1]KI and KIO_3 are effective only under the exposure to radioactive iodine (but not to other radioactive substances), should be administered to pregnant women and infants only once except unavailability to use any other measures of protection (evacuation, sealing homes, implementation of hygiene requirements to the food) when the decision to re-use are adopted by experts in the field of medical radiology and radiation protection. [2] Teenagers weighing more than 70 kg should receive an adult dose. [3] KI in tablets or oversaturated solution should be dissolved or diluted in dairy products, fruit juices or syrups. [4] Potential radiation dose under which the intervention is required [34]. [5] Justifiability limits for urgent countermeasures (NRBU-97); expected doses are stated in case of internal irradiation by radioactive iodine incorporated within first two weeks upon the accident beginning. [6] [37]. [7] [32]. [8] [38]. [9] [39]. [10] [40].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 8

Рекомендації з приготування розчину йодиду калію в домашніх умовах на основі таблеток KI 130 мг

Table 8

Guidelines for home preparation of potassium iodide (KI) solution using 130-mg tablet

➤ Помістити одну таблетку KI 130 мг у невелику посудину і потовкти в дрібний порошок тильною стороною столової ложки; у порошку не повинно бути великих грудок. Put one 130-mg KI tablet in a small bowl and grind into a fine powder with the back of a spoon. The powder should not have any large pieces.
➤ Додати 4 чайні ложки (20 мл) води до порошку KI і розмішати до повного розчинення. Add 4 tsp (20 mL) of water to the KI powder. Use a spoon to mix them together until the potassium iodide powder is dissolved in the water.
➤ Додати 4 чайні ложки (20 мл) молока, фруктового соку або сиропу до розчину KI у воді. В отриманій суміші буде 16,25 мг KI у 5 мл (1 чайна ложка). Add 4 tsp (20 mL) of milk, juice, soda, or syrup (eg, raspberry) to the KI/water mixture. The resulting mixture is 16.25 mg of KI per teaspoon (5 mL).
➤ Рекомендації дозування залежно від віку / age-based dosing guidelines: ➢ від народження до 1 місяця - 1 чайна ложка / newborn through 1 month of age = 1 tsp ➢ від 1 місяця до 3 років - 2 чайні ложки / 1 month through 3 years of age = 2 tsp ➢ від 4 до 17 років - 4 чайні ложки (при масі тіла дитини понад 70 кг - 1 таблетка 130 мг) / 4 years through 17 years of age = 4 tsp (if child weighs more than 70 kg, give one 130-mg tablet)
Зберігати свіжоприготовану суміш можна до 7 діб в холодильнику. Невикористану частину продукту варто видалити. Potassium iodide mixed with any of the recommended drinks will keep for up to 7 days in the refrigerator. Unused portions should be discarded.

Таблиця 9

Рекомендації з приготування розчину йодиду калію в домашніх умовах на основі таблеток KI 65 мг

Table 9

Guidelines for home preparation of potassium iodide (KI) solution using 65-mg tablet

➤ Помістити одну таблетку KI 65 мг у невелику посудину і потовкти в дрібний порошок тильною стороною столової ложки; у порошку не повинно бути великих грудок. Put one 65-mg KI tablet in a small bowl and grind into a fine powder with the back of a spoon. The powder should not have any large pieces.
➤ Додати 4 чайні ложки (20 мл) води до порошку KI і розмішати до повного розчинення. Add 4 tsp (20 mL) of water to the KI powder. Use a spoon to mix them together until the potassium iodide powder is dissolved in the water.
➤ Додати 4 чайні ложки (20 мл) молока, фруктового соку або сиропу до розчину KI у воді. В отриманій суміші буде 8,125 мг KI у 5 мл (1 чайна ложка). Add 4 tsp (20 mL) of milk, juice, soda, or syrup (eg, raspberry) to the KI/water mixture. The resulting mixture is 8.125 mg of KI per teaspoon (5 mL).
➤ Рекомендації дозування залежно від віку / age-based dosing guidelines: ➢ від народження до 1 місяця – 2 чайні ложки / newborn through 1 month of age = 2 tsp ➢ від 1 місяця до 3 років – 4 чайні ложки / 1 month through 3 years of age = 4 tsp ➢ від 4 до 17 років – 8 чайних ложок (при масі тіла дитини понад 70 кг – 2 таблетки 65 мг) / 4 years through 17 years of age = 8 tsp (if child weighs more than 70 kg, give two 65-mg tablet)
Зберігати свіжоприготовану суміш можна до 7 діб в холодильнику. Невикористану частину продукту варто видалити. Potassium iodide mixed with any of the recommended drinks will keep for up to 7 days in the refrigerator. Unused portions should be discarded.

У публікації FDA вказується на обов'язкову, у випадку проведення профілактики дітям, умову розчинення KI у смачному напої через виражено солоногіркий смак препарату. Найкращим вибором, як показує практика, для усунення смаку йодиду є використання малинового сиропу. Прийнятні результати досягаються при розчиненні таблеток у шоколадних молочних напоях з невисоким змістом жиру або в апельсиновому соку. Звичайне молоко не забезпечує маскування смаку KI.

Захисний ефект прийому калію йодиду, як вже згадувалося вище, триває приблизно 24 години. При неможливості евакуації необхідне повторне (іноді

The FDA publication highlights the mandatory dissolution of KI in tasty beverages in case of administration to the children because of a strong salty-bitter taste of the drug. The best option from the available evidence to eliminate the taste of iodide is using a raspberry syrup. Acceptable results are achieved through dissolution of tablets in low-fat chocolate milk drinks or orange juice. Normal milk is not suitable to mask the taste of KI.

The protective effect of taking KI, as mentioned above, lasts about 24 hours. In case of impossible immediate evacuation the repeated (sometimes

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

багаторазове) застосування препаратів. Рішення про це приймаються винятково фахівцями-радіологами.

Необхідно враховувати, що радіоактивний йод (поза залежністю від ізотопного складу) характеризується нетривалим періодом напіврозпаду, у зв'язку з чим не може бути присутнім у продуктах розпилення радіоактивних речовин терористами шляхом, наприклад, підриву резервуара з їхнім вмістом звичайною вибухівкою («брудна бомба»). Тому при встановленні такого роду джерела радіаційної небезпеки проведення йодної профілактики недоцільне.

Короткострокові побічні ефекти в зв'язку із застосуванням препаратів KI у Польщі в квітні 1986 року в переважній більшості випадків були незначними за тяжкістю і полягали у явищах подразнення шлунково-кишкового тракту або шкірної висипки [20, 43].

Відомі дані про те, що застосування препаратів йодиду калію в немовлят супроводжувалося транзиторним зниженням вмісту в крові тироксину поряд зі збільшенням концентрації тиреотропного гормону гіпофіза. У зв'язку з цим, рекомендується в таких випадках досліджувати такі показники тиреоїдної функції дітей через 2–4 тижні після одноразового застосування KI. У випадку застосування понад 1 дози KI потрібно більш тривале спостереження з періодичним проведенням гормональних досліджень. Повторний прийом препаратів KI вагітними жінками супроводжується в подальшому ризиком розвитку гіпотиреозу немовляти. Реальне співвідношення ризиків і потенційних захисних ефектів у ході кількаразової йодної профілактики у вагітних багато в чому визначається прогнозованою тривалістю контакту з радіоактивним йодом.

Оскільки інкорпорований організмом матері радіоактивний йод активно виділяється з грудним молоком при лактації, експерти строго рекомендують, нехай тимчасове, припинення грудного вигодовування при контакті з радіонуклідами йоду в результаті радіаційних інцидентів [34]. Слід зазначити, що це суперечить думці FDA про можливості продовження грудного вигодовування за умови прийому матерями препаратів стабільного йоду [33, 37].

Однак, загалом, кількаразового застосування препаратів стабільного йоду у вагітних жінок і немовлят слід уникати за винятком випадків, коли всі інші захисні заходи (евакуація, герметизація жител, радіологічний контроль харчових продуктів тощо) нереальні [33].

Препарати стабільного йоду протипоказані особам з гіперчутливістю до йоду, а також хворим на герпетиформний дерматит або гіпокомплементемічний васкуліт (hypocomplementemic vasculitis) – обидва зазначені досить рідкісні захворювання супроводжуються високим

multiple) drug dministration is required. This decision is to be made solely by expert radiologists.

Notably the radioactive iodine (regardless of the isotopic composition) is characterized by a short half-life, and therefore can not be present in radioactive materials dispersed by terrorists (if any), e.g. through undermining a tank with their content by a usual explosive («dirty bomb»). Thus, when this type of radiological hazard is identified the iodine prophylaxis would be unnecessary.

The short-term side effects of KI administration in Poland in April 1986 were minor in severity in majority of cases and featured the symptoms of irritation of gastrointestinal tract or skin rash [20, 43].

There is an evidence that administration of potassium iodide drugs in infants is accompanied by a transient decrease in blood thyroxine content along with an increasing concentrations of thyroid-stimulating hormone. In this connection, it is recommended in such cases to investigate both such markers of thyroid function in children 2–4 weeks after a single use of KI. In case of administration of more than one dose of KI the more long-term observation is required with a repeated hormonal assay. Repeated administration of KI drugs to pregnant women is the source of a risk of neonatal hypothyroidism in babies. The real ratio of potential risks and protective effects during a repeated iodine prophylaxis in pregnancy is largely determined by the projected duration of exposure to radioactive iodine.

As the radioactive iodine incorporated by mother is actively excreted in breast milk during lactation the experts strongly recommend even temporary weaning in case of contact with radioiodine as a result of radiation incidents [34]. It should be noted that this is contrary to the opinion of the FDA experts that mothers may continue breastfeeding if taking the stable iodine medications [33, 37].

However, in general a multiple use of stable iodine preparations in pregnant women and infants should be avoided except when all other protective measures (evacuation, sealing homes, radiological monitoring of foodstuffs etc.) are unrealistic [33].

Preparations of stable iodine are contraindicated for persons with hypersensitivity to iodine, and people suffering dermatitis herpetiformis or hypocomplementemic vasculitis. Both diseases are accompanied by a high risk of hypersensitivity to

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ризиком гіперчутливості до йоду. Обережності у застосуванні препаратів йоду варто дотримуватися у хворих із захворюваннями щитоподібної залози (багатовузловий зоб, тиреотоксикоз, аутоімунний тиреоїдит), особливо у випадку, коли прийом відповідних агентів передбачається протягом декількох діб. У будь-якому разі, при цьому необхідне ретельне дослідження тиреоїдної функції в подальшому [17].

Критичні зауваження

Особливого розгляду, на думку авторів, заслуговують усякого роду довільні домисли і безвідповідальні «рекомендації» з використання для профілактики променевого впливу радіоактивного йоду різноманітних харчових добавок на основі морепродуктів, препаратів йоду для профілактичного прийому в умовах зобної ендемії (у населення територій з дефіцитом йоду в питній воді і продуктах харчування), а вкрай неприпустиме – аптечного спиртового розчину йоду для зовнішнього застосування.

Тут принципово важливим є одне: блокує щитоподібну залозу і не допускає надходження в неї радіоактивного йоду прийом дорослою людиною 100 мг (0,1 г) йоду стабільного.

В **усіх** харчових добавках і препаратах йоду для застосування у населення територій з дефіцитом йоду (у питній воді і продуктах харчування) міститься доза стабільного йоду, близька або рівна добовій потребі, а саме – найчастіше 100–200 мкг (0,0001–0,0002 г). Винятком є препарат Антиструмін, що містить 1 мг (0,001 г) калію йодиду.

Іншими словами, доза KI для профілактики радіаційного ураження і дози KI для профілактичного застосування при екологічній недостатності мікроелемента відрізняються у 500–1000 разів (для Антиструміну – у 130 разів, тому що в 1 мг KI міститься 0,77 мг йоду). Так що для блокування щитоподібної залози дорослій людині необхідно було б прийняти 1000 таблеток препарату профілактики дефіциту йоду (або 130 таблеток Антиструміну). Неможливість цього очевидна.

Що стосується розчину йоду для зовнішнього застосування, то ця фармацевтична форма (у відповідності з відомостями з фармацевтичних довідників) містить у своєму складі йоду 5 грамів, калію йодиду 2 грами, води і спирту 95 % нарівно до 100 мл. Так що в 1 мл розчину міститься 0,05 г (50 мг) йоду і 0,02 г (20 мг) KI. Молекулярний йод **не всмоктується** у кишечнику. Всмоктуються лише йодиди. Отже, необхідна доза 130 мг (0,13 г) йодиду калію міститься у 6,5 мл розчину йоду спиртового. Прийом усередину

iodine. Precautions in the use of iodine preparations should be followed in patients with thyroid disease (multinodular goitre, hyperthyroidism, chronic autoimmune thyroiditis), especially when receiving of the thyroid-blocking doses of iodine is expected for several days. In any case, a careful study of thyroid function is required at that in the future [17].

Critical remarks

Special consideration, according to the authors, deserves any kind of arbitrary speculation and irresponsible «recommendations» of use for the prevention of radiation exposure from radioactive iodine of a variety of nutritional supplements based on seafood, iodine preparations for prophylactic administration in terms of goitre endemic (in population of areas with iodine deficiency in drinking water and food) and extremely unacceptable – a pharmaceutical iodine alcohol solution for external use.

There is one important statement here: blocking of thyroid gland in adult human with resulting prevention of organification of radioactive iodine occurs upon taking of the 100 mg (0.1 g) of stable iodine.

All supplements and preparations of iodine for use in population of areas with iodine deficiency (in drinking water and food) contain a stable iodine dose close or equal to the daily requirement, namely most often 100–200 mg (0.0001–0.0002 g). The Antystrumin preparation is an exception here, containing 1 mg (0.001 g) of potassium iodide.

Thus, a dose of KI for the prevention of radiation damage and KI doses for preventive use in environmental trace element deficiency are 500–1000 times different (and 130 times different with for Antystruminu as 1 mg KI contains 0.77 mg of iodine). So would be need to take 1,000 tablets of the drug prevention of iodine deficiency (or 130 tablets Antystrumin) to block the thyroid in adult person. The impossibility up to absurdity is obvious here.

Regarding the iodine solution for external use only, this pharmaceutical form (according to information from pharmaceutical reference) contains 5 grams of iodine in its composition, 2 grams of potassium iodide, water and alcohol in equal 95% to 100 mL. So 1 ml solution contains 0.05 g (50 mg) of iodine and 0.02 g (20 mg) of KI. Molecular iodine **is not absorbed** in the intestine. Only iodide is absorbed. Consequently, the required dose of 130 mg (0.13 g) of potassium iodide is contained in 6.5

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

такої кількості розчину йоду для зовнішнього застосування в недостатньо розведеному вигляді спричиняє **хімічний опік слизової оболонки порожнини рота і стравоходу аж до некрозу**. При глибокому розведенні розчину йоду спиртового, наприклад – у молоці, що забезпечить безпечну концентрацію, результуючий об'єм складе не менше літра чи навіть більше. Спроба прийняти всередину такий «саморобний засіб/продукт» також неможлива.

У свою чергу, рекомендації нанесення розчину йоду на шкіру тіла також не витримують критики. Така маніпуляція супроводжується всмоктуванням лише кількох відсотків мікроелемента і протягом тривалого періоду, а не швидко, тоді як більша частина реагує з клітинами епідермісу, залишається зв'язаною в ньому і зазнає сублімації (переходу з твердого стану у газоподібний, минаючи рідкий). Ці дані відомі вже понад 80 років з часу наукової публікації W. Nyiri та M. Jannitti [44]. Так, після нанесення на шкіру спиртового або колоїдного розчину йоду ~88 % мікроелементу сублімується з її поверхні протягом трьох днів. Швидкість сублімації найвища протягом перших кількох хвилин після нанесення. Надалі, протягом перших двох годин ~50 % йоду переходить у повітря, через 24 години видалення сягає загалом ~75–80 %, а впродовж другої і третьої доби речовина сублімується невеликою мірою – загалом протягом 3 діб – 88 % нанесеної кількості. Решта, ~12 %, залишається на шкірі і проходить через неї. Проте, цей процес є вельми поступовим; лише ~1–4 % поглинаються протягом перших кількох годин, решта ж утворює депо в шкірі, з якого ~5–6 % надходять у циркуляцію впродовж 3 діб і ще 3–5 % – в подальшому. Отже, для надходження до внутрішнього середовища все тих же 100 мг йоду необхідно було б нанести на шкіру близько 1000 мг (1 г) йоду в розрахунку на чисту речовину, а така кількість міститься в 50 мл 5 % розчину. Для запобігання опікам шкіри, таку кількість розчину потрібно було б наносити рівномірно по поверхні тіла. Однак і це не може бути ефективним щодо запобігання опроміненню щитоподібної залози, оскільки поглинання йоду буде поступовим, протягом діб, замість одномоментного швидкого всмоктування. А тому блокування щитоподібної залози не відбудеться. Виходячи з цього, неприйнятні для практичного застосування результати таких публікацій, як наприклад [45], де розчин йоду наносили на шкіру за декілька годин до введення ^{131}I в експерименті, і при тому блокування щитоподібної залози не відбувалося (хоча й зменшувалося накопичення ізотопу в органі).

ml of alcohol solution of iodine. Oral intake of so much iodine solution for external use if not enough diluted causes **chemical burns of the mucous membrane of the mouth and esophagus up to the necrosis necrosis**. A deep dilution of such alcohol solution of iodine, for example – in the milk, providing a safe concentration, will result in volume of at least a liter or more. Oral take of such a «self-made tool / product» is obviously also impossible.

In turn, the recommendations of applying the iodine solution on skin doesn't hold up against criticism. Such manipulation is accompanied by only a few percent absorption of trace elements and over a long period, but not quickly, while most of the iodine react with cells of the epidermis, becomes bound by it, and undergoes sublimation (transition from solid to gas, bypassing the liquid phase). These data have been known since the scientific publication by W. Nyiri and M. Jannitti [44]. So, after skin application of alcoholic or colloidal solution of iodine ~88% of microelement sublimates from the surface for three days. Sublimation rate is highest in the first few minutes after application. Later, during the first two hours ~50% of iodine goes into the air, in 24 hours the removal reaches ~75–80% in general, and for the second and third days of the substance sublimates to a small extent. In total the 88% of the applied amount of iodine sublimates for 3 days. The rest ~12% remains on the skin and passes through it. However, this process is very gradual as only ~1–4% is absorbed within first few hours, whereas the remaining forms a depot in the skin, from which ~5–6% comes into circulation for 3 days and 3–5% – further. So, for incorporation of the same mentioned above 100 mg of iodine about 1000 mg (1 g) of iodine per pure substance should be put on the skin, but this amount is contained in 50 ml of 5% solution. To avoid skin burns, such amount of solution should be applied evenly over the surface of the body. However, this may not be effective to prevent the exposure of thyroid, as the iodine uptake will be gradual over days instead of instantaneous rapid absorption. Therefore, no thyroid the will occur. Accordingly, the data of such publications as [45], where the iodine solution was applied to the skin for several hours until the ^{131}I in the experiment are unacceptable for practical use in radiation emergencies, as again no thyroid blocking will occur (despite a bit decreased accumulation of isotope in the body).

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПЕДІАТРІВ І КЕРІВНИКІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

1. Лікарі і керівники охорони здоров'я повинні бути підготовленими стосовно аспектів надання допомоги дітям при радіаційних подіях.
2. Лікарі повинні бути інформовані про плани дій місцевих органів влади у випадку радіаційних подій.
3. Лікарям варто брати участь у розробці планів дій лікарняних установ у випадку радіаційних подій.
4. Лікарям слід бути готовими до проведення йодної профілактики у населення в межах територій на відстані 20–100 км від підприємств ядерної промисловості в умовах відповідних надзвичайних ситуацій за рішенням керівництва органів влади і установ охорони здоров'я.
5. Оцінку ризиків застосування препаратів йоду у дітей в умовах радіаційних подій на ядерних підприємствах педіатрам варто проводити за результатами обговорення з їхніми батьками.
6. Лікарям слід інформувати матерів, які вигодовують немовлят, про необхідність припинення грудного вигодовування у випадку радіаційних подій.
7. Персоналові медичних установ в умовах радіаційних подій слід ретельно оцінювати психологічний стан і поведінкові особливості потерпілих дітей та їхніх батьків.
8. У складі штату медичних установ мають бути спеціалісти з радіаційної безпеки.
9. До обов'язків відповідального співробітника з радіаційної безпеки медичної установи входить забезпечення наявності і справного стану дозиметричного устаткування, наявності запасу препаратів йоду, закритого приміщення для тимчасового зберігання контамінованого одягу потерпілих, а також їх миття.
10. Медичні установи потрібно забезпечити дубльованими системами зв'язку для випадків координації дій при радіаційних інцидентах.
11. При виникненні радіаційного інциденту необхідне забезпечення безпеки як потерпілих, так і фахівців, допоміжного персоналу і добровольців, які надають допомогу.

RECOMMENDATIONS FOR PEDIATRICIANS AND HEALTH AUTHORITIES PROVIDING CARE TO THE CHILDREN AND ADOLESCENTS

1. Doctors and healthcare managers must be trained in aspects of providing care to the children and adolescents in radiation events.
2. Physicians should be aware of the plans of local authorities in case of radiation events.
3. Physicians should participate in development of action plans in hospitals in case of radiation events.
4. Physicians should be ready to provide the iodine prophylaxis in population within the area at a distance of 20–100 km from the nuclear industry enterprises in terms of the emergencies by the decision of governing bodies and authorities of healthcare institutions.
5. Pediatricians upon discussion with children's parents should carry out an assessment of a risk of iodine administration in children under the radiological events at nuclear enterprises.
6. Physicians should inform mothers who nurse babies about the need of weaning in the case of radiation events.
7. The staff of healthcare institutions in terms of radiation events should carefully assess the psychological state of survivors and behavioral characteristics of children and their parents.
8. Experts in radiation safety are to be employed at the state healthcare institutions.
9. Providing the availability and serviceable condition of dosimetry equipment, availability of supply of iodine preparations, availability of a closed room for temporary storage of contaminated clothing of survivors, and special room for their washing are the duties of employees responsible for radiation safety in healthcare institution.
10. Healthcare institutions are to be provided with doubled communication systems for cases of required coordination of actions in radiation incidents.
11. In the event of radiation incident it would be necessary to provide the safety of both the survivors and professionals, supporting staff, and volunteers.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Medical response to radiation incidents and radionuclear threats / I. Turai, K. Veress, B. Gunalp, G. Souchkevitch // BMJ. - 2004. - Vol. 328. - P. 568-572.
2. Weapons of mass destruction events with contaminated casualties: effective planning for health care facilities / A. G. Macintyre, G. W. Christopher, E. Jr. Eitzen [et al.] // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 242-249.

REFERENCES

1. Turai I, Veress K, Gunalp B, Souchkevitch G. Medical response to radiation incidents and radionuclear threats. BMJ. 2004;328(7439):568-72.
2. Macintyre AG, Christopher GW, Eitzen EJr, Gum R, Weir S, DeAtley C, Tonat K, Barbera JA. Weapons of mass destruction

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

3. Hospital preparedness for weapons of mass destruction incidents: an initial assessment / K. N. Treat, J. M. Williams, P. M. Furbee [et al.] // Ann. Emerg. Med. - 2001. - Vol. 38. - P. 562-565.

4. A systems approach to the management of radiation accidents / L. L. Richter, H. W. Berk, C. D. Teates [et al.] // Ann. Emerg. Med. - 1980. - Vol. 9(6). - P. 303-309.

5. National Council on Radiation Protection and Measurements. Management of terrorist events involving radioactive material : NCRP report no. 138. - Bethesda, Md., 2001.

6. Mettler F. A. Major radiation exposure - what to expect and how to respond / F. A. Mettler, G. L. Voelz // New Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 346. - P. 1554-1561.

7. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Risk of ionizing radiation exposure to children: a subject review // Pediatrics. - 1998. - Vol. 101. - P. 717-719.

8. BMA Board of Science and Education. The medical effects of nuclear war. - Chichester : John Wiley, 1983. - P. 124.

9. Pease R. S. An end to British nuclear weapons? / R. S. Pease // The British nuclear weapons programme 1952-2002 / ed. By D. Holdstock, F. Barnaby. - London : Frank Cass, 2003. - P. 131-136.

10. The threat of low-yield earth-penetrating nuclear weapons to civilian populations: nuclear «bunker busters» and their medical consequences / V. W. Sidel, H. J. Geiger, H. L. Abrams [et al.]. - Cambridge, MA : IPPNW, 2003. - 9 p.

11. Moulder J. E. Report on an interagency workshop on the radiobiology of nuclear terrorism Molecular and cellular biology dose (1-10) radiation and potential mechanisms of radiation protection (Bethesda, Maryland, December 17-18, 2001) / Moulder J. E. // Radiat. Res. - 2002. - Vol. 158(1). - P. 118-24.

12. Helfand I. Nuclear terrorism / I. Helfand, L. Forrow, J. Tiwari // BMJ. - 2002. - Vol. 324. - P. 356-359.

13. Hogan D. E. Nuclear terrorism / D. E. Hogan, T. Kellison // Am. J. Med. Sci. - 2002. - Vol. 323. - P. 341-349.

14. Neal C. J. Weapons of mass destruction: radiation / C. J. Neal, L. E. Moores // Neurosurg. Focus. - 2002. - Vol. 12(3). - P. E4.

15. O'Neill K. The nuclear terrorist threat [Electronic resource] / K. O'Neill. - Washington, DC : Institute for Science and International Security, 1997. - 10 p. - Available at: http://www.isis-online.org/publications/terrorism/threat.pdf.

16. Jarrett D. G. Medical management of radiological casualties : Handbook [Electronic resource] / D. G. Jarrett. - First Edition. - Bethesda, MD : Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1999. - Available at: http://ncemi.org/docs/references/Handbooks/Medical Management of Radiological Casualties.pdf.

17. World Health Organization. Guidelines for iodine prophylaxis following nuclear accidents. (Update 1999). - Geneva : [s. n.], 1999. - 39 p.

18. The Council of the European Union. Council Directive 2013/59/EURATOM laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom (BSS Directive 2013) // Official Journal of the European Union. - 17.1.2014. - L 13/1. - P. 39.

19. IAEA. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic

events with contaminated casualties: effective planning for health care facilities. JAMA. 2000;283(2):242-9.

3. Treat KN, Williams JM, Furbee PM, Manley WG, Russell FK, Stamper CD Jr. Hospital preparedness for weapons of mass destruction incidents: an initial assessment. Ann Emerg Med. 2001;38(5):562-5.

4. Richter LL, Berk HW, Teates CD, Larkham NE, Friesen EJ, Edlich RF. A systems approach to the management of radiation accidents. Ann Emerg Med. 1980;9(6):303-9.

5. National Council on Radiation Protection and Measurements. Management of terrorist events involving radioactive material: NCRP report no. 138. Bethesda, Md; 2001.

6. Mettler FA, Voelz GL. Major radiation exposure - what to expect and how to respond. New Eng J Med. 2002;346:1554-61.

7. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Risk of ionizing radiation exposure to children: a subject review. Pediatrics. 1998;101:717-9.

8. BMA Board of Science and Education. The medical effects of nuclear war. Chichester: John Wiley; 1983. 124 p.

9. Pease RS. An end to British nuclear weapons? In: Holdstock D, Barnaby F, editors. The British nuclear weapons programme 1952-2002. London: Frank Cass; 2003. p. 131-6.

10. Sidel VW, Geiger HJ, Abrams HL, Nelson RW, Loretz J. The threat of low-yield earth-penetrating nuclear weapons to civilian populations: nuclear «bunker busters» and their medical consequences. Cambridge, MA: IPPNW; 2003. 9 p.

11. Moulder JE. Report on an interagency workshop on the radiobiology of nuclear terrorism Molecular and cellular biology dose (1-10) radiation and potential mechanisms of radiation protection (Bethesda, Maryland, December 17-18, 2001). Radiat Res. 2002;158(1):118-24.

12. Helfand I, Forrow L, Tiwari J. Nuclear terrorism. BMJ. 2002; 324:356-9.

13. Hogan DE, Kellison T. Nuclear terrorism. Am J Med Sci. 2002; 323:341-9.

14. Neal CJ, Moores LE. Weapons of mass destruction: radiation. Neurosurg Focus. 2002;12(3):E4.

15. O'Neill K. The nuclear terrorist threat [Internet]. Washington, DC: Institute for Science and International Security; 1997. 10 p. Available at: http://www.isis-online.org/publications/terrorism/threat.pdf.

16. Jarrett DG. Medical management of radiological casualties: Handbook [Electronic resource]. First edition. Bethesda, MD: Armed Forces Radiobiology Research Institute; 1999. Available at: http://ncemi.org/docs/references/Handbooks/Medical Management of Radiological Casualties.pdf.

17. World Health Organization. Guidelines for iodine prophylaxis following nuclear accidents. (Update 1999). Geneva; 1999. 39 p.

18. The Council of the European Union. Council Directive 2013/59/EURATOM laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom (BSS Directive 2013). Official Journal of the European Union. 17.1.2014;L 13/1:39.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Safety Standards. - Interim edition. - Vienna : International Atomic Energy Agency, 2011. - No. GSR, Part 3 (Interim). - P. 58, 97.

20. 20. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Radiation disasters and children / Committee on Environmental Health // Pediatrics. - 2003. - Vol. 111(6 Pt1). - P. 1455-1466.

21. Goans R. E. Medical management of radiological casualties / R. E. Goans, J. K. Waselenko // Health Phys. - 2005. - Vol. 89(5). - P. 505-512.

22. Smith J. M. Hospital management of mass radiological casualties: reassessing exposures from contaminated victims of an exploded radiological dispersal device / J. M. Smith, A. Ansari, F. T. Harper // Health Phys. - 2005. - Vol. 89(5). - P. 513-520.

23. Medical management of radiation injuries: current approaches / M. E. Berger, D. M. Christensen, P. C. Lowry [et al.] // Occup. Med. (Lond). - 2006. - Vol. 56(3). - P. 162-172.

24. Early dose assessment following severe radiation accidents / R. E. Goans, E. C. Holloway, M. E. Berger, R. C. Ricks // Health Phys. - 1997. - Vol. 72. - P. 513-518.

25. Armed Forces Radiobiology Research Institute. Military medical operations. Medical management of radiological casualties : Handbook. - 2nd ed. - Bethesda, MD : AFRRI, 2003. - P. 35, 53.

26. Armed Forces Radiobiology Research Institute. Military medical operations. Medical management of radiological casualties : Handbook. - 4th ed. - Bethesda, MD : [s. n.], 2013. - 52 p.

27. Medical management of radiation accidents / ed. by I. A. Gusev, A. K. Guskova, F. A. Jr. Mettler. - 2nd ed. - CRC Press LLC, 2001. - 640 p.

28. Zanzonico P. B. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by ^{131}I from radioactive fallout / P. B. Zanzonico, D. V. Becker // Health Phys. - 2000. - Vol. 78. - P. 660-667.

29. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. - М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. - 100 с.

30. US Nuclear Regulatory Commission. Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002. Sec. 127. Potassium iodide. - 2002. - P. 22.

31. Department of Health and Human Services (HHS). Draft guidelines for State, local, and tribal governments, for the expanded distribution, stockpiling, and utilization of KI in the event of a radioactive iodine release from a commercial nuclear power plant incident // Federal Register. - 2005. - Vol. 70, no. 166. - P. 51066-51067.

32. American Thyroid Association. Nuclear radiation and the thyroid [Electronic resources] / American Thyroid Association. - 2011. - 2 p. - Available from: http://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/NuclearRadiation_brochure.pdf

33. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Frequently asked questions on potassium iodide (KI) [Electronic resource]. - Rockville, MD : Center for Drug Evaluation and Research; 2002. - Available at: http://www.fda.gov/cder/drugprepare/KI_Q&A.htm.

34. Balk S. J. FDA issues KI recommendations / S. J. Balk, R. W. Miller // AAP News. - 2002. - Vol. 20. - 99 p.

19. IAEA. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. - Interim edition. No. GSR, Part 3 (Interim). Vienna: International Atomic Energy Agency; 2011. p. 58, 97.

20. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Radiation disasters and children. Pediatrics. 2003;111(6 Pt1):1455-66.

21. Goans RE, Waselenko JK. Medical management of radiological casualties. Health Phys. 2005;89(5):505-12.

22. Smith JM, Ansari A, Harper FT. Hospital management of mass radiological casualties: reassessing exposures from contaminated victims of an exploded radiological dispersal device. Health Phys. 2005;89(5):513-20.

23. Berger ME, Christensen DM, Lowry PC, Jones OW, Wiley AL. Medical management of radiation injuries: current approaches. Occup Med (Lond). 2006:56(3):162-72.

24. Goans RE, Holloway EC, Berger ME, Ricks RC. Early dose assessment following severe radiation accidents. Health Phys. 1997;72(4):513-8.

25. Armed Forces Radiobiology Research Institute. Military medical operations. Medical management of radiological casualties: handbook. 2nd edition. Bethesda, MD: AFRRI; 2003. p. 35, 53.

26. Armed Forces Radiobiology Research Institute. Military medical operations. Medical management of radiological casualties: Handbook. 4th edition. Bethesda, MD; 2013. 52 p.

27. Gusev IA, Guskova AK, Mettler FAJr, editors. Medical management of radiation accidents. 2nd edition. CRC Press LLC; 2001. 640 p.

28. Zanzonico PB, Becker DV. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by ^{131}I from radioactive fallout. Health Phys. 2000:78:660-7.

29. [Radiation Safety Standards (NRB-99/2009): Sanitary-epidemiological rules and norms]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology, 2009. 100 p. Russian.

30. US Nuclear Regulatory Commission. Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002. Sec. 127. Potassium iodide [Internet]. 2002. p. 22-4. Available from: https://grants.nih.gov/grants/policy/select_agent/HR3448_Public_Health.pdf.

31. Department of Health and Human Services (HHS). Draft guidelines for State, local, and tribal governments, for the expanded distribution, stockpiling, and utilization of KI in the event of a radioactive iodine release from a commercial nuclear power plant incident. Federal Register. 2005;70(166):51066-7.

32. American Thyroid Association. Nuclear radiation and the thyroid [Internet]. 2011. 2 p. Available from: http://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/NuclearRadiation_brochure.pdf

33. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Frequently asked questions on potassium iodide (KI) [Internet]. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

35. Rubery E. D. Practical aspects of prophylactic stable iodine usage / E. D. Rubery // Iodine prophylaxis following nuclear accidents Proceedings of a joint WHO/ CEC Workshop, July 1988 / ed. by E. D. Rubery, E. Smales. - Oxford : Pergamon Press, 1990. - P. 141-150.

36. Камінський О. В. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля / О. В. Камінський, Д. Є. Афанасьєв, О. М. Коваленко. - Київ : День Печати, 2012. - 164 С.

37. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies : Guidance [Electronic resource]. - 2001. - 15 p. - Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm080542.pdf

38. Проведение йодной профилактики населению в случае возникновения радиационной аварии : методические рекомендации. - М. : Федеральное медико-биологическое агентство, 2010.

39. Регламент организации проведения йодной профилактики в случае угрозы или возникновения радиационной аварии // Ведамасці Нацыянальнага сходу Рэспублікі Беларусь. - 1998. - № 5. - С. 25.

40. RISKAUDIT Report No. 1337. Medical effectiveness of iodine prophylaxis in a nuclear reactor emergency situation and overview of european practices. - France, January 2010 : RISKAUDIT IRSN/GRS International in collaboration with Institut de Radioprotection et de Syrete Nucleare (IRSN). - 68 p.

41. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Home preparation procedure for emergency administration of potassium iodide tablets to infants and children using 130 milligram (mg) tablets [Electronic resource]. - Rockville, MD : Center for Drug Evaluation and Research, 2002. - Available at: http://www.fda.gov/cder/ drugprepare/kiprep130mg.htm.

42. [42] US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Home preparation procedure for emergency administration of potassium iodide tablets to infants and children using 65 milligram (mg) tablets. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2002. Available at: http://www.fda.gov/cder/drugprepare/kiprep65mg.htm.

43. Caring for survivors of the Chernobyl disaster. What the clinician should know / A. D. Weinberg, S. Kripalani, P. L. McCarthy, W. J. Schull // JAMA. - 1995. - Vol. 274. - P. 408-412.

44. Nyiri W.About the fate of free iodine upon application to the unbroken animal skin an experimental study / W. Nyiri, M. Jannitti // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1932. - Vol. 45. - P. 85-107.

45. Effectiveness of skin absorption of tincture of i in blocking radioiodine from the human thyroid gland / K. L. Miller, P. E. Coen, W. J. White [et al.] // Health Physics. - 1989. - Vol. 56. - P. 911-914.

Research; 2002. Available at: http://www.fda.gov/cder/drugprepare/KI_Q&A.htm.

34. Balk SJ, Miller RW. FDA issues KI recommendations. AAP News. 2002;20:99.

35. Rubery ED. Practical aspects of prophylactic stable iodine usage. In: Rubery ED, Smales E, editors. Iodine prophylaxis following nuclear accidents Proceedings of a joint WHO/ CEC Workshop, July 1988. Oxford: Pergamon Press; 1990. p. 141-50.

36. Kaminski OV, Afanasiev DE, Kovalenko OM. [Standards of health care provision for patients with abnormal thyroid in terms of negative environmental factors]. Kyiv: Den' Pechati; 2012. 164 p. Ukrainian.

37. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies: Guidance [Internet]. 2001. 15 p. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm080542.pdf

38. [Implementation of iodine prophylaxis for population in the event of a radiation accident: guidelines]. Moscow: Federal Biomedical Agency; 2010. Russian.

39. [Regulations of the organization of iodine prophylaxis in the event of a threat or occurrence of a radiation accident]. Vedamastsi Natsyyanalnaga Skhodu Respubliki Belarus. 1998;(5):25. Russian.

40. RISKAUDIT Report No. 1337. Medical effectiveness of iodine prophylaxis in a nuclear reactor emergency situation and overview of european practices. France, January 2010: RISKAUDIT IRSN/GRS International in collaboration with Institut de Radioprotection et de Syrete Nucleare (IRSN). 68 p.

41. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Home preparation procedure for emergency administration of potassium iodide tablets to infants and children using 130 milligram (mg) tablets [Internet]. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2002. Available at: http://www.fda.gov/cder/drugprepare/kiprep130mg.htm.

42. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Home preparation procedure for emergency administration of potassium iodide tablets to infants and children using 65 milligram (mg) tablets. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2002. Available at: http://www.fda.gov/cder/drugprepare/kiprep65mg.htm.

43. Weinberg AD, Kripalani S, McCarthy PL, Schull WJ. Caring for survivors of the Chernobyl disaster. What the clinician should know. JAMA. 1995;274:408-12.

44. Nyiri W, Jannitti M. About the fate of free iodine upon application to the unbroken animal skin an experimental study. J Pharmacol Exp Ther. 1932;45:85-107.

45. Miller KL, Coen PE, White WJ, Hurst WJ, Achey BE, Lang CM. Effectiveness of skin absorption of tincture of i in blocking radioiodine from the human thyroid gland. Health Physics. 1989;56(6):911-4.

Стаття надійшла до редакції 2.06.2016 *Received: 2.06.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 616.69-008.6

І. Т. Гавриш✉

Івано-Франківський національний медичний університет, Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000, Україна

ВПЛИВ РАДІО- ТА ХІМІОТЕРАПІЇ ОНКОХВОРИХ НА РОЗВИТОК ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Висвітлено питання, що відображають патогенез порушень при впливі променевої та хіміотерапії на сперматогенез,розглянуті дози, ефекти, отримані в результаті проведених курсів лікування, групи препаратів, що застосовуються для хіміотерапії, відображені принципи захисту сперматогенезу у онкологічних хворих та методи його відновлення. Обґрунтовано актуальність подальших досліджень.

Ключові слова: хіміо-, радіотерапія, хіміотерапія, сперматогенез, фертильність.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 45–63.

I.T. Gavrysh✉

Ivano-Frankivsk National Medical University, Galytska, 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Influence radio and chemotherapy cancer patients to development of male infertility (literature review)

The questions that reflect the pathogenesis of disorders under the influence of radiation and chemotherapy on spermatogenesis considered dose effects resulting from the course of treatment, a group of drugs used for chemotherapy protection principles reflected spermatogenesis in cancer patients and methods of recovery. Actuality further research.

Key words: chemotherapy, radiotherapy, chemotherapy, spermatogenesis, fertility.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:45-63.

✉ Гавриш Ігор Тарасович, e-mail: gavrysh1979@gmail.com

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ВСТУП

Сталий розвиток суспільства будь-якої країни, як і цивілізації вцілому, залежить від демографічних показників та перспектив їх розвитку, які, усвою чергу, залежать від репродуктивного здоров'я населення. Проблему репродуктивного здоров'я і тривалості життя виведено вранг загальнонаціональних, азбереження репродуктивного здоров'я населення виходить зарамки суто медичного питання і стає загальнодержавною, міжсекторальною проблемою (Концепція Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 рр.») [1].

Сучасні тенденції терапії онкологічних захворювань включають застосування комплексного та комбінованого лікування зі складними полімодальними схемами. Як правило, не вдається обійтися без ускладнень після такого лікування. В першу чергу страждає репродуктивна функція.

Сьогодні серед онкологічних хворих значну частку становлять особи репродуктивного віку, які обгрунтовано розраховують на високу тривалість і якість життя. Приблизно 15% пацієнтів із вперше встановленим діагнозом раку молодші за 55 років, з них близько 26% – молодшіза 20 років. Багатьох з цих пацієнтів хвилює питання, як злоякісне захворювання і його лікування будуть впливати на майбутнє батьківство [2, 3]

За визначенням ВООЗ, репродуктивне здоров'я відображає стан репродуктивної системи і пов'язаних з нею процесів і функцій протягом усього життя людини. Це означає, що людина здатна вести повноцінне і безпечне статеве життя, може мати дітей і самостійно вирішувати, мати або не мати їх, а якщо мати, то коли і скільки. Сьогодні простежується тенденція до зниження рівня репродуктивного здоров'я. Крім низького сумарного коефіцієнта народжуваності, зниження рівня репродуктивного здоров'я населення обумовлено і зростанням онкологічних захворювань.

За останніми даними Європейського товариства репродуктології та ембріології людини (ESHRE), в Україні на безпліддя страждає близько 1 млн подружніх пар, тобто 15-17% [1]. Цей показник в дійсності може бути ще вищим, оскільки за результатами соціологічних опитувань кількість існуючих випадків безпліддя суттєво перевищує число звернень за медичною допомогою з цього приводу.

У виданні «Керівництва ВООЗ по лабораторному дослідженню еякуляту людини і взаємодії сперматозоїдів з цервікальним слизом» (Cambridge University Press, 1999 рік) запропоновані наступні нормативні показники фертильного еякулята [4]:

INTRODUCTION

Sustainable development of society in any country both as a whole civilization depends on demographic indices and prospects of their development, which, in turn, depend on reproductive health. The problems of reproductive health and longevity are risen to the rank of common to the whole nation and reproductive health goes beyond the purely medical issue now and is a nationwide, inter-sectoral problem (Concept of the State Program «Reproductive Health of the Nation 2006–2015») [1].

Modern trends in the treatment of cancer include the use of complex and combined treatment with sophisticated polymodal schemes. Typically, you can not do without complications after such treatment. Primarily affected reproductive function.

Today among cancer patients significant proportion of reproductive age people, reasonably rely on the high quality and duration of life. Approximately 15 % of patients with newly diagnosed cancer – under the age of 55 years, of which about 26 % younger than 20 years. Many of these patients are concerned about: a malignant disease and its treatment will affect the future of paternity [2, 3].

According to the WHO definition, a reproductive health reflects the state of the reproductive system and related processes and functions throughout life. This means that the person is able to conduct a complete and safe sex life can have children and decide on his or her own, to have or not to have them. Today there is observed a tendency to reduce the reproductive health level. Besides low total fertility rate, a decreased level of reproductive health in population is stipulated, among other, by an increased cancer incidence and prevalence.

According to the latest European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), in Ukraine infertility affects about 1 million couples that 15-17 %[1]. This figure may in fact be even higher, since the results of opinion polls the number of existing cases of infertility significantly exceeds the number of requests for medical help in this regard.

The publication «Guidelines WHO laboratory research and human interaction ejaculate sperm cervical mucus» (Cambridge University Press, 1999) offered the following standard rates fertile ejaculate[4]:

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 1
Нормативні показники фертильного еякулята (Cambridge University Press, 1999 рік)

Table 1
Regulatory indicators fertile ejaculate (Cambridge University Press, 1999)

Показник / indicator	Значення / value
Об`єм Volume	2 мл і більше 2 ml or more
pH	7,2 і більше / 7.2 and more
Концентрація сперматозоїдів The concentration of sperm	20 млн / мл і більше 20 million / ml or more
Загальна кількість сперматозоїдів Total sperm count	40 млн і більше 40 million or more
Рухливість сперматозоїдів Sperm motility	50% або більше рухомих (категорії A + B), або 25% або більше з поступальним рухом (категорія A) протягом 60 хв після еякуляції 50 % or more mobile (categories A + B) or 25 % or more of the progressive movement (category A) within 60 minutes after ejaculation
Життєздатність сперматозоїдів Sperm viability	50% і більше живих 50 % or more of living
Концентрація лейкоцитів WBC	Менше 1 млн / мл Less than 1 million / ml
Антиспермальні антитіла Antisperm antibodies	Менше 50% сперматозоїдів, асоційованих з ACAT, виявлених методами MAR, або imunnobeat Less than 50 % of sperm associated with ACAT identified methods MAR, or imunnobeat

ВООЗ не надає рекомендацій щодо норми кількості сперматозоїдів з нормальною морфологією, вказуючи на ту обставину, що дослідження нормативних значень сперматозоїдів продовжуються.

У 2010 році Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) внесла нові зміни у референсні значення показників еякуляту, змінивши методику його обробки і дослідження. В останньому, 5-мувиданні «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», змінені норми кількості і рухливості сперматозоїдів, кількості нормальних форм сперматозоїдів. Так, наприклад, скасована класифікація рухливих спермііів за групами a, b, c, d. Замість цього пропонується класифікація сперматозоїдів з прогресивним рухом, непрогресивним рухом і нерухомих.

Нижче наводяться норми показників еякуляту, відповідно до новітніх рекомендацій ВООЗ 2010 року[5]:

WHO does not provide recommendations on the norms quantity of sperm with normal morphology, pointing to the fact that the study of sperm are standard values until the stage of implementation.

In 2010, the World Health Organization (WHO) has made a new change in the reference values of ejaculate, changing the method of processing and investigation. In the last 5edition «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», Changed the rules of the number and mobility of sperm, the number of sperm normal forms. For example, abolished the classification of motile sperm: in group A, B, C, D. Instead, the proposed classification of spermatozoa with progressive movement, non-progressive movement and the vane.

Below are the norm semen parameters, according to the latest WHO 2010[5]:

Таблиця 2
Норми показників еякуляту, відповідно до рекомендацій ВООЗ 2010 року

Table 2
Standards of performance ejaculate, as recommended by the WHO in 2010

Показник / indicator	Значення / value
Обсяг еякуляту, мл / the volume of ejaculate, ml	1,5 мл і більше / 1.5 ml and more
Загальна кількість сперматозоїдів, млн / the total number of spermatozoa, million	39 і більше / 39 and over
Концентрація сперматозоїдів, млн в 1 мл / the concentration of spermatozoa, million in 1 ml	15 і більше / 15 or more
Загальна рухливість сперматозоїдів,% / total spermatozoa motility, %	40 і більше / 40 and more
Сперматозоїдів з прогресивним рухом,% / spermatozoa with progressive movement, %	32 і більше / 32 and more
Життєздатність,% / viability, %	58 і більше / 58 and more
Морфологія: нормальних форм,% / morphology: normal forms, %	4 і більше / 4 and more

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Сперматогенез триває у людини близько 12 тижнів і є безперервним процесом реплікації та складного перетворення недиференційованих диплоїдних стовбурових клітин у високодиференційовані рухливі гаплоїдні клітини. Сперматозоїди і сперматиди мають гаплоїдний (одинарний) набір хромосом, утворюються з диплоїдних сперматогоній, менш зрілих (тип А) і більш зрілих (тип В) [6, 7]. Через те, що іонізуюча радіація не настільки виражено впливає на сперматогонії класу А (стовбурові клітини), вважається, що променеве лікування порівняно з хіміотерапією дає більше шансів у перспективі мати дитину. У тому випадку, коли стовбурові клітини залишилися неушкодженими, через 60–70 днів в еякуляті з'являються сперматозоїди. Великі (більше 400 рад) дози опромінення, які проявляються тяжкою формою променевої хвороби, можуть пошкоджувати і сперматогонії класу А, однак такі дози для лікування онкологічних хворих не застосовуються [8].

Згідно з даними літератури, лише половина чоловіків і жінок репродуктивного віку отримують інформацію від лікарів на етапі діагностики та планування лікування про можливий розвиток безпліддя в майбутньому. Передача такої інформації може бути ускладнена у пацієнтів молодшого віку і дітей, коли батьки можуть захистити їх від обговорення цієї теми. Особливе місце поряд з подоланням ефектів променевої, хіміо-, імунотерапії, наслідків розширених хірургічних втручань, психологічних проблем, завдань соціальної реадаптації займає відновлення репродуктивної функції колишнього онкологічного хворого. У міжнародній класифікації ВООЗ причин безпліддя у чоловіків, вітчизняних класифікаціях чоловічого безпліддя, безпліддя у онкологічних хворих, які отримують специфічну терапію, окремо не виділяється, може розглядатися як «ятрогенний фактор» або «набуте ураження яєчок» [1, 2].

Частка чоловічої неплідності узагальній кількості випадків неплідності, заданими різних авторів, становить 40–50% [6, 9]. Для ефективного вирішення проблем, пов'язаних ізрепродуктивним здоров'ям, необхідний пошук нових та впровадження івдосконалення існуючих допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ І СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Променева терапія (ПТ) – ефективний засіб лікування злоякісних новоутворень різної локалізації, а також лікування непухлинних захворювань. Вона базується на біологічній дії іонізуючого випромінювання, яка зумовлена здатністю викликати іонізацію і збудження атомів та молекул середовища, і завдяки ланцюговим

Spermatogenesis takes a person about 12 weeks and is a continuous process of replication and complex transformation on diploid undifferentiated stem cells highly differentiated mobile haploid cells. Spermatozoa and spermatids are haploid (single) set of chromosomes are formed from diploid spermatohonyy less mature (type A) and more mature (type B) [6, 7]. Since ionizing radiation is not as pronounced impact on class A spermatogonia (stem cells), is that radiation therapy compared with chemotherapy gives more chances in the future to have a child. In the case where the stem cells remained intact through 60–70 days appear in the ejaculate sperm. Large (more than 400 councils) dose, which show severe radiation sickness, can damage and spermatogonia class, but these doses for treatment of cancer patients do not apply [8].

According to the literature, only half of the men and women of reproductive age receive information from physicians during diagnosis and treatment planning of infertility may develop in the future. Transmission of this information can be difficult for patients and younger children when parents have the right to protect them from discussing the topic. A special place along with overcoming the effects of radiation, chemotherapy, immunotherapy, surgery enhanced effects, psychological problems, problems of social rehabilitation takes restore reproductive function former cancer patient. In international WHO classification causes of infertility in men, national classifications of male infertility, infertility in cancer patients receiving specific therapy, not allocated separately, may be considered as «iatrogenic factor» or «acquired testicular lesions» [1, 2].

The proportion of male infertility in the total number of infertility cases according to different authors is 40–50 %[6, 9]. To effectively address the problems related to reproductive health, finding new and required implementation and improvement of existing assisted reproductive technology (ART).

RADIOTHERAPY AND SPERMATOGENESIS

Radiotherapy(RT) – an effective method of various localization malignant tumors treatment and treatment of non-neoplastic diseases. It is based on the biological effects of ionizing radiation, which is caused by the ability to cause ionization and excitation of atoms and molecules of the

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

реакціям, реалізується у вигляді структурно-функціональних і метаболічних змін в організмі. На сучасному етапі застосовуються різні джерела випромінювання (рентгенівське, гамма-, бета-, джерела високих енергій), які забезпечують максимальне поглинання енергії в пухлині залежно від глибини розташування патологічного вогнища. При рентгенівському випромінюванні максимум поглинутої дози знаходиться на поверхні шкіри людини, тому вона найбільш інтенсивно опромінюється. В глибині тканин доза безперервно і круто спадає і на глибині 10 см складає всього 20% при напрузі генерування 200 кВ.При гамма-випромінюванні максимум поглинутої дози зміщується на глибину 0,5 см від поверхні шкіри, що зменшує її опромінення, а на глибині 10 см залишається близько 50% поверхневої дози, що відносно вище, ніж при рентгенівському випромінюванні [10, 11].

Рентгенівське випромінювання – найкращевивчений і один з перших факторів, про який стало відомо, що він прямо впливає на сперматогенез у людини.

Загальновизнано, що ПТ у низьких дозах менше впливає на сперматогенез, ніж хіміотерапія [1, 12]. Якщо стовбурові клітини герміногенного епітелію непошкоджені, то через 60–70 діб в еякуляті з'являються сперматозоїди.

Експериментальні дані свідчать про найбільшу чутливість до опромінення проліферуючих сперматогоній, причому дози, менше за 10 рад, не чинять істотного впливу на концентрацію статевих клітин та їх якісні характеристики. Пригнічення сперматогенезу спостерігається при дії більше 20 рад, а дози вище 75 рад викликають азооспермію [13, 14]. Чим більше отримані дози, тим повільніше відновлюється сперматогенез. При дозі більше 300 рад пошкодження зберігалися протягом 5 років і могли бути незворотними, що вказує на загибель стовбурових клітин (сперматогонії А типу). Фракціонування дози збільшує загибель зародкових клітин, що відрізняє їх від соматичних [6, 12, 15].

Ушкоджуючий ефект радіотерапії залежить від сумарної дози опромінення і ступеня зрілості репродуктивних органів пацієнтів на момент початку лікування. ПТ призводить до виникнення безпліддя у чоловіків, оскільки страждає тканина передміхурової залози, а іноді і яєчок. Гермінативний епітелій, особливо сперматогонії, на відміну від більшості тканин дуже чутливий до опромінення. Його ураження виявляється вже після відносно низької активності, отриманої при одноразовій терапії, і збільшується за рахунок кумулятивного ефекту при повторних впливах [16–18].

Дисфункція тазових органів – найчастішеускладнення ПТ, не може пройти безслідно для репродуктив-

medium, and through a chain reaction, realized in the form of structural and functional and metabolic changes in the body. At present there are different sources of radiation (X-ray, gamma, beta, sources of high-energy), which provide maximum energy absorption in tumor depth depending on the location of the pathological focus. In X-ray maximum absorbed dose on the surface of human skin, so it is the most heavily irradiated. Deep tissue dose continuously and sharply decreases and at depth 10 cm is only 20 % at a voltage of 200 kV generation. When gamma radiation absorbed dose maximum shifts to a depth 0,5 cm the surface of the skin, which reduces uu irradiation and at depth 10 cm is about 50 % of the surface dose is relatively higher than the X-ray radiation [10, 11].

X-rays – the best studied and one of the first factors which it became known that it directly affects spermatogenesis in humans.

It is recognized that the RT in low doses less effect on spermatogenesis than chemotherapy [1, 12]. If stem cells germ cell epithelium intact, then after 60–70 days appear in the ejaculate sperm.

Experimental data indicate the most sensitivity to exposure spermatogonia proliferating, with doses of less than 10 councils do not have a significant effect on the concentration of gametes and their qualitative characteristics. Inhibition of spermatogenesis observed in action over 20 councils, and doses above 75 councils cause azoospermia [13, 14]. The higher the dose received, the slower restored spermatogenesis. At a dose of 300 rad injury kept for 5 years and could be irreversible, indicating a loss of stem cells (spermatogonia type A). Fractionation of dose increases the loss of germ cells that distinguishes them from somatic [6, 12, 15].

The damaging effect of radiation therapy depends on the total radiation dose and maturity of patients reproductive organs at the start of treatment. RT leads to infertility in men as suffering from prostate tissue, and sometimes testicular. Germinal epithelium, especially spermatogonia, unlike most tissues are very sensitive to radiation. It»sdamage detected after relatively low activity obtained after a single treatment, and increases due to the cumulative effect of repeated impact [16–18].

Dysfunction of the pelvic organs – the most common complication of PAs can not pass unno-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

них органів людини [19, 20]. За даними літератури [21, 22], найвищий показник розвитку фертильності спостерігається у хворих на рак яєчка. За останні 5 років, за даними світової статистики, захворюваність на рак яєчка зросла в середньому на 30%. Приблизно 90–95% первинних пухлин яєчка припадає на герміногенні (несеміномні і семіномні) пухлини, 5–10% – на негерміногенні (лейдігома, сертоліома, гонадобластома та ін.). Рак яєчка, як і крипторхізм, трохи частіше виникає у правому яєчку. Первинні пухлиниячка в 1–2% випадків двосторонні. Приблизно у 50% хворих в анамнезі є вказівки на одно- або двосторонній крипторхізм. Первинні двосторонні пухлини можуть виникати як синхронно, так і метахронно, але, як правило, належать до одного гістологічного типу. Із первинних пухлин яєчка найчастіше зустрічається семінома, з вторинних – лімфома [23, 24].

До теперішнього моменту стандартом лікування семіноми стадії IIA/B є ПТ. Доза опромінення при стадіях IIA і IIB становить приблизно 30 і 36 Гр відповідно. Поля опромінення включають в себе парааортальні і здухвинні лімфатичні вузли (поле у формі «хокейної ключки»). При стадії IIB бічні межі зони опромінення повинні розташовуватися на 1,0–1,5 см латеральніше уражених заочеревинних лімфатичних вузлів. При використанні такого підходу безрецедивна виживаність становить 92% при стадії IIA і 90% – при стадії IIB. Загальна виживаністьпри цьому близька до 100% [10, 24].

Дія ПТ на гонади завжди має негативний ефект, ступінь і вираженість якого залежать від віку, статі і кумулятивної дози. За даними M. J. Rowley одноразова променева дія на гонади в дозі 4–8 Гр призводить до тотальної загибелі сперматид і незворотньої азооспермії [56]. Відновлення сперматогенезу спостерігалосячерез 9–18 міс. після опромінення гонад в дозі менше 1 Гр. При променевому навантаженні 2–3 Гр відновлення сперматогенезу відбувалося через 30 міс. Вкрай рідко після доз більше 4 Гр сперматогенез відновлювався через 5 років і більше [26, 27].

Перевищення порога у 4 Гр супроводжується довготривалою азооспермією. Одночасно спостерігається підвищення рівня ФСГ і атрофія яєчок [26]. Гермінативні клітини яєчка у віці до статевого дозрівання також дуже радіочутливі [28]. Радіочутливість клітин Лейдіга прямо пропорційна дозі іонізуючого випромінювання і обернено пропорційна віку, коли проводиться ЛТ [28, 29].

Якщо ПТ отримує хлопчик у віці до статевого дозрівання в дозі до 12 Гр (фракціоновано), то визначаються нормальні цифри продукції тестостерону. Од-

ticed for reproductive organs [19, 20]. According to the literature [21, 22] the highest rate of fertility observed in patients with testicular cancer.Over the past 5 years, according to world statistics, the incidence of testicular cancer has increased on average by 30 %. Approximately 90–95 % of primary testicular tumors account for germ cell tumors, 5–10 %- for nonherminogen. Testicular cancer as cryptorchidism, more often occurs in the right testicle. Primary testicular tumor in 1–2 % of cases bilateral. Approximately 50 % of patients have a history of instructions for single or bilateral cryptorchidism. Primary bilateral tumors may occur simultaneously but usually belong to the same histological type. Of primary tumors testicular seminoma often occurs with secondary – lymphoma[23, 24].

To date, the standard treatment for seminoma stage IIA / B is PT. The dose of irradiation at stage IIA and IIB is approximately 30 and 36 Gr respectively. Paul exposure include paraaortal and iliac lymph nodes (in the form field «hockey stick»). In stage IIB side the zone of exposure should be located in 1,0–1,5 cmlateral retroperitoneal lymph nodes affected. When using this approach unrecedive survival rate is 92 % for stage IIA and 90 %- with stage IIB. Overall survival with close to 100 % [10, 24].

Action on RT gonads always has a negative effect, extent and severity of which depends on the age, sex and cumulative dose. According to M.J.Rowley disposable radiation effects on the gonads at a dose of 4–8 Gy leads to total destruction and irreversible azoospermia spermatids [25]. Recovery of spermatogenesis was observedby 9-18 months. gonads after irradiation at a dose of less than 1 Gy. In the radiation exposure of 2–3 Gy restore spermatogenesis occurred after 30 months. Very rarely after doses over 4 Gy spermatogenesis recovered after 5 years or more [26, 27].

Exceeding the threshold of 4 Gy accompanied by long-term azoospermia. At the same time there is increased levels of FSH and testicular atrophy [26]. Testicular germ cell under the age of puberty is also very radiosensitive [28]. Radiosensitivity Leydig cells is directly proportional to the dose of ionizing radiation and inversely proportional to the age when held LT [28, 29].

If the RT gets boy under the age of puberty at a dose of 12 Gy (fractionated), the figures determined by normal production of testosterone.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

нак підвищена концентрація в плазмі лютеїнізуючого гормону (ЛГ) свідчить про те, що клінічно проявляються пошкодження гермінативних клітин яєчка. Всі хлопчики у віці 12–14 років, яким проводили ПТ головного мозку при гострому лімфобластному лейкозі в дозі 24 Гр, відстають у статевому розвитку і їм необхідна корекція андрогенами [30, 31]. Всі хворі чоловічої статі у віці статевого дозрівання після ПТ в дозах >33 Гр мають дефекти дозрівання клітин Лейдіга, а у 50% – відсутні життєздатні сперматозоїди [32, 33].

У пацієнтів з пухлинами яєчка піддіафрагмальна променева терапія застосовується для опромінення заочеревинних лімфатичних вузлів. Використання сучасних методик опромінення і засобів захисту ставить за мету відновлення сперматогенезу незалежно від застосованої променевої терапевтичної дози, що відбувається не раніше, ніж через 6 міс. Надійне екранування яєчок значно послаблює їх ураження при опроміненні таза, але розсіяна доза (зазвичай близько 2% від загальної) часто перевищує поріг пригнічення сперматогенезу (0,5% від загальної дози) [22, 34, 35].

При використанні сучасних захисних технічних пристроїв яєчко отримує <50 мГр при опроміненні пахвинних і клубових лімфатичних вузлів при семіномі. Незважаючи на значне зниження сперматогенезуу багатьох пацієнтів протягом першого року після лікування, у більшості з них фертильність відновлюється до початкової протягом 2–3 років після опромінення. У літніх хворих з семіномою процес відновлення уповільнений і може бути неповним. У разі опромінення тільки парааортальної зони відновлення сперматогенезу відбувається швидше, якщо доза опромінення гонад була <20 мГр. Опромінення гонад в дозі >8–10 Гр зазвичай призводить до розвитку стійкої азооспермії [36, 37].

Згідно з вітчизняними дослідженнями А. В. Сакало, прямий вплив опромінення на яєчки спостерігали у хворих із тестикулярною інтраепітеліальною неоплазією. Не дивлячись на суттєве підвищення рівня ЛГ у таких пацієнтів, автор стверджує, що негативний вплив променевої терапії на гормональну функцію яєчка є оборотним при сумарній вогнищевій дозі (СВД) до 30 Гр [19]. Автор встановив, що чутливість герміногенного епітелію до іонізуючого випромінювання є надзвичайно високою [19]. Повністю зберегти здорове яєчко від розсіяної радіації під час опромінення заочеревинних, а особливо пахвинно-здухвинних лімфовузлів не вдалося, оскільки 1,25–2% від загальної дози опромінення завжди потрапляло на контралатеральне яєчко [19, 39]. За даними [25, 38],після променевої терапії хворі залишаються з нормальними показниками спермограми до тихпір, поки зрілі герміногенні клітини

However, increased plasma concentrations of luteinizing hormone (LH) indicates that clinically manifest germinal cell testicular damage. All boys aged 12–14 years who underwent RT brain in acute lymphoblastic leukemia in doses of 24 Gy, lagging in sexual development and they need correction androgens [30, 31]. All patients aged males after puberty PA doses >33 Gy defective maturation of Leydig cells and 50 %- there are no viable sperm [32, 33].

Patients with tumors of the testes subdiaphragmatic radiation therapy used for exposure retroperitoneal lymph nodes. Using modern techniques of exposure and protection aims to restore spermatogenesis regardless of the applied radiation therapeutic dose, which is not earlier than 6 months. Reliable screening testicular lesions significantly reduces their pelvic irradiation, but scattered dose (usually about 2 % of the total) often exceeds threshold inhibition of spermatogenesis (0.5 % of dose) [22, 34, 35].

With the use of modern technical devices protecting the testis gets < 50 mGy irradiation inguinal-iliac lymph nodes in seminoma. Despite the significant decrease in spermatogenesis in many patients during the first year after treatment, most of them restored fertility to the initial 2–3 years after exposure. In elderly patients with seminoma slow recovery process and may be incomplete. If the exposure zone only paraaortal restore spermatogenesis is faster if the gonad dose was < 20 mGy. Radiation dose to the gonads >8–10 Gy usually leads to the development of sustainable azoospermia [36, 37].

According to domestic research Sakai A. direct effect of radiation on the testis observed in patients with testicular intraepithelial neoplasia. Despite the significant increase of LH in these patients, the author argues that the negative effect of radiation therapy for testicular hormonal function is reversible with ODS 30 Gy [19]. The author found that germ cell epithelium sensitivity to ionizing radiation is extremely high [19]. Fully maintain a healthy testis from scattered radiation during retroperitoneal exposure and especially inguinal-iliac lymph nodes failed because 1.25–2 % of the total dose always fall on the contralateral testis [19, 39]. According to [25, 38] after radiotherapy patients remain with normal semen parameters as long as mature germ cells continue to divide. Then comes com-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

продовжують ділитися. Після цього настає повна стерильність або субфертильністьстроком на 12–24 міс.

Часто променева терапія при раку яєчка не проводиться через високу чутливість до хіміотерапії [39, 40].

Не менш важливим питанням є виникнення фертильності при ПТ злоякісних лімфом. Злоякісні лімфоми – лімфогрануломатоз (ЛГМ) і неходжкінські лімфоми (НХЛ) – є потенційно виліковними іонізуючою радіацією новоутвореннями внаслідок високої радіочутливості трансформованих лімфоїдних клітин. Так, для клітин лімфоїдного походження D0 лежить в області 0,5 Гр. В даний час встановлено, що як при ЛГМ, так і при НХЛ, пухлинної трансформації зазнає В-лімфоцит. Крім того, лімфоїдні пухлини характеризуються відносно швидким ростом. Для НХЛ час подвоєння їх обсягу знаходиться в межах 20-40 днів (медіана 25 днів), а для лімфоми Ходжкіна – 30-70 днів (медіана 50 днів). Все це обумовлює хороший безпосередній протипухлинний ефект іонізуючої радіації, хоча є можливість прискореної репопуляціізлоякісних клітин, в першу чергу, у хворих з несприятливими прогностичними факторами, що сприяє виникненню первинної резистентності і раннього рецидиву, особливо, при НХЛ високого ступеня злоякісності. У зв'язку з цим видається виправданою інтенсифікація курсу променевого лікування з допомогою прискореного мультифракціонування дози радіації [41, 42].

В останні роки значно ускладнилися і стали більш різноманітними радіаційні поля при опроміненні хворих на злоякісні лімфоми. Уявлення про оптимальну сумарну осередковану дозу при ЛГМ дещо змінилися за останню чверть століття. Більшістю центрів Європи і Північної Америки прийнято, що при проведенні тільки променевої терапії для уражених зон 20 Гр забезпечує 50% локальний контроль, 30 Гр – 90%, 36 Гр – 95% і 40 Гр – 95% локального контролю пухлини. Для субклінічних зон ураження 90% локального контролю забезпечує вже 20 Гр, а 95% – 30 Гр. Для пухлинних лімфовузлів>5 см в діаметрі більшість центрів використовують як і раніше 40–44 Гр [43, 44].

При профілактичному опроміненні легень, серця, печінки рекомендується відповідно 15–17, 15 і 22–24 Гр. Рекомендовані разові дози на лімфовузли при звичайному фракціонуванні складають 1,5–1,8 Гр, на серце – 1,5 Гр, на легені – 0,75–1,5 Гр, на печінку – 1–1,5Гр [44].

Сучасні методи терапії дозволяють досягти повної ремісії на ранніх стадіях захворювання більш ніж у 80% випадків. Однак проблеми виникнення віддалеplete sterility or subfertylity period of 12–24 months.

Often radiation therapy for testicular cancer is not carried out due to the high sensitivity to chemotherapy [39, 40].

An equally important issue is the emergence of fertility at RT malignant lymphomas. Malignant lymphoma – non-Hodgkin lymphoma and LGM (NHL) – are potentially curable by ionizing radiation due to the high radiosensitivity of tumors transformed lymphoid cells. Thus, for cells of lymphoid origin D0 is in the region of 0.5 Gy. It is now established that as at the foundry, and in the NHL tumor undergoes transformation of B-lymphocytes. In addition, lymphoid tumors are characterized by relatively rapid growth. NHL for a doubling of the amount within 20-40 days (median 25 days), and for Hodgkin»s lymphoma – 30-70 days (median 50 days). All this makes a good direct antitumor effect of ionizing radiation, although there is the possibility of accelerated repopulation malignant cells, especially in patients with poor prognostic factors that contributes to early primary resistance and relapse, especially in the NHL high degree of malignancy. In this regard the intensification seems justifiable course of radiation treatment with accelerated multifraction doses of radiation [41, 42].

In recent years, much more complex and become more diverse field of radiation during irradiation of patients with malignant lymphoma. The concept of optimal total dose localized at LGM little changed over the past quarter century. The majority of centers in Europe and North America decided that only during radiation therapy to the affected areas on 20 Gy provides 50 % of local control, 30 Gy- 90 %, 36 Gy- 95 % and 40 %- 95 % local control of the tumor. For areas subclinical lesions 90 % local control provides for 20 Gy, and 95 %- 30 Gy. For malignant lymph nodes> 5 cm diameter majority of centers use still 40–44 Gy [43, 44].

In prophylactic irradiation of the lungs, heart, liver recommended under 15–17 Gy, 15 Gy and 22–24 Gy. Recommended single dose fractionation during normal lymph nodes up 1.5–1.8 Gy to the heart – 1.5 Gy to the lungs – 0,75–1,5 Gy to the liver – 1–1,5 Gy [44].

Current therapies can achieve complete remission in the early stages of the disease by more than 80 % of cases. However, the emergence of the

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

них наслідків лікування відіграють основну роль серед факторів, які негативно впливають на якість життя [45].

За даними літератури, ще до лікування до 28% чоловіків, хворих на НХЛ, мають порушений сперматогенез, зменшення кількості сперми і зниження рухливості сперматозоїдів [41], а при наявності симптомів інтоксикації ці порушення виявлені у 60% чоловіків [46]. Імовірність розвитку безпліддя стала однією з причин відмови від третього етапу радикальної променевої терапії. Опромінення за межами таза не збільшує ризик стерильності. Однак, за даними [47], показано, що у чоловіків, які вилікувалися від ЛГМ, у 26% випадків виникають проблеми з ерекцією і якістю оргазму, що у свою чергу призводить до безпліддя. Відомо, що відновлення сперматогенезу після низькодозової (0,7 Гр) променевої терапії з приводу НХЛ відбувається через 12–24 місяці [48, 49].

У деяких протоколах лікування з пересадкою кісткового мозку використовується тотальне опромінення, фертильна функція в цьому випадку відновлюється не більше ніж у 35% хворих [47, 48].

Диференційований рак щитоподібної залози (РЩЗ) у молодих дорослих має хороший прогноз з довгостроковим виживанням. Літературні дані вказують, що радіойодтерапія (РІТ) при РЩЗ може призводити до транзиторних порушень функції гонад [14]. Променева доза, абсорбована тестикулами після одноразового абляційного курсу, значно нижче дози, що призводить до постійного пошкодження гермінативного епітелію, і ризик безпліддя у таких пацієнтів мінімальний. Після проведення повторних курсів терапії з приводу рецидиву або метастазів ризик порушення функції гонад зростає [17]. Небагато даних є щодо дози, поглиненої гонадами, після застосування ^{131}I для лікування РЩЗ. Побічні ефекти після опромінення безпосередньо пов'язані з кумулятивною дозою, поглиненою гонадами, яку важко оцінити після багаторазових курсів РІТ. Медіана сукупної дози ^{131}I, дана пацієнтам в дослідженнях [9], становила 3,7 ГБк (від 1,1 до 53,4 ГБк).

Після введення радіоактивного йоду в організм джерелами опромінення гонад є кров, сечовий міхур, кишківник і додатково ^{131}I, сконцентрований в осередках метастатичного ураження недалеко від гонад. Поглинена гонадами радіаційна доза після орального прийому ^{131}I у дорослих в стані еутирозу становить 0,086 сГр / 37 МБк. Під час лікування пацієнтів з метастазами РЩЗ, коли вони перебувають у стані гіпотирозу, відзначається зниження кліренсу йодиду, що призводить до більш тривалого радіаційного впливу. В даному випадку радіаційна доза на тестикули вища

problem long-term effects of treatment play a major role among the factors that affect the quality of life [45].

According to the literature, before treatment to 28 % of men NHL patients have impaired spermatogenesis, reduction of sperm and reduced sperm motility [41], and in the presence of symptoms of intoxication these violations detected in 60 % of men [46]. The likelihood of infertility have contributed to the failure of the radical radiotherapy third stage. Radiation outside the pelvis does not increase the risk of sterility. However, according to [47] showed that men who recovered from the foundry, in 26 % of cases there are problems with erection and orgasm quality, which in turn leads to infertility. It is known that the recovery of spermatogenesis low-after (0.7 Gy) radiation therapy for NHL is 12–24 months [48, 49].

Some protocols for the treatment of bone marrow transplant using a total exposure fertile function in this case is reduced by no more than 35 % of patients [47, 48].

Differentiated thyroid cancer (TC) in young adults has a good prognosis with long-term survival. Published data indicate that Radioiodine therapy (RIT) in thyroid cancer may cause transient dysfunction gonads [14]. Radiation dose absorbed testicles after a single ablative rate, much lower doses, resulting in permanent damage to the germinal epithelium, the risk of infertility in these patients is minimal. After repeated courses of therapy for recurrence or metastasis risk increases gonadal dysfunction [17]. Few data are on the dose absorbed by the gonads, after using ^{131}I treatment of thyroid cancer. Side effects after exposure directly related to the cumulative dose absorbed by the gonads, which is difficult to assess after multiple courses of RIT. The median total dose of ^{131}I, patients in this study [9] was 3.7 GBq (from 1.1 to 53.4 GBq).

After the introduction of radioactive iodine gonads radiation source is blood, bladder, intestines and additionally ^{131}I, concentrated in the cells of metastatic lesions near the gonads. Gonadal radiation dose absorbed after oral administration in adults ^{131}I able eutiroza is 0.086 cGy / 37 MBq. During treatment of patients with metastatic thyroid cancer when they are in a state hipotiroza, a decline in clearance iodide, leading to more prolonged exposure. In this case, the radiation dose to the testicles higher (0.5–1.5

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

(0,5–1,5 рад) [50]. Таким чином, радіоактивна кумулятивна доза на тестикули, яка при одноразовій стандартній дозі в 3,7 ГБк ^{131}I становить 50–150 сГр, при багаторазовій терапії або великій одноразовій активності може призводити до серйозних пошкоджень тестикул.

Високодозова променева терапія, що охоплює ділянку тазу – один з компонентів у лікуванні раку передміхурової залози, прямої кишки, сечового міхура і статевого члена. Найвищі розсіяні дози зафіксовані при опроміненні хворих з пухлинами (різними за морфологічною будовою) прямої кишки, у зв'язку з чим ці пацієнти можуть бути віднесені до групи з високим ризиком незворотного пошкодження сперматогенезу. До чинників, що впливають на більш швидке і повне відновлення сперматогенезу, відносяться молодий вік і хороші якісні характеристики сперматозоїдів до початку спеціалізованого лікування [51].

Слід зазначити, що порушення сперматогенезу можуть виникати як принаправленому, так і розсіяному опроміненні тканин,що виходить від порушених пухлинним процесом зон.Наприклад, при опроміненні наддіафрагмальної ділянкиабо черевної порожнини променеве навантаження на гонади можедосягати 0,1% сумарної дози [52] і 1–2% при опроміненні малого таза [18]. Морфологічні порушення і зміни концентрації сперматозоїдів виявляються при одноразовому опроміненні гонад в дозі менше 0,1 Гр. При променевому навантаженні 2–3 Гр спостерігається значне зниження числа сперматоцитів і сперматид.

ХІМІОТЕРАПІЯ І СПЕРМАТОГЕНЕЗ

З початком ери комбінованої хіміотерапії наукові роботи в даній галузі не втрачали своєї актуальності, викликаючи інтерес багатьох фахівців. Завдяки цьому гонадотоксичні ефекти багатьох цитостатичних препаратів уже відомі, тоді як деякі досі вивчаються. До досліджених можна віднести інгібітори протеїнкіназ, що набули широкого поширення в комбінованих протипухлинних протоколах.

Ізольований вплив інгібіторів протеїнкіназ на репродуктивну функцію підлітків і дорослих практично не вивчений. Нечисленні публікації одиничних випадків не в змозі об'єктивно відобразити їх віддалені ефекти на сперматогенез. Більш того, в рамках монотерапії їх використання вкрай звужене, що певною мірою ускладнює вивчення.

Серед різноманіття застосовуваних цитостатиків окремо можна виділити групу алкілуючих препаратів (АП), в тому числі препаратів платини. Доведено, що АП характеризуються найсильнішим гонадотоксич-

councils) [50] . Thus, the radioactive cumulative dose testicles during a single standard dose of 3.7 GBq ^{131}I 50–150 cGy is that with repeated treatment or a large one-time activity can lead to serious damage to testicles.

High dozes radiotherapy, covering the area of the pelvis – a component in the treatment of prostate cancer, rectum, bladder and penis. The highest recorded scattered dose irradiation of patients with tumors (different morphological structure) rectum, and therefore these patients can be assigned to a group at high risk of irreversible damage to spermatogenesis. Factors affecting more rapid and complete recovery of spermatogenesis include young age and good quality sperm characteristics before the specialized treatment [51].

It should be noted that impaired spermatogenesis may occur when directed and diffuse irradiation of tissue that comes from the process of tumor affected areas. For example, irradiation subdiaphragmatic area or abdominal radiation exposure to the gonads can be up to 0.1 % of the total dose [52] and 1–2 % of pelvic irradiation [18]. Morphological disorders and changes in the concentration of sperm found in a single gonad irradiation at a dose of less than 0.1 Gy. In the radiation exposure of 2–3 Gy there is a significant reduction in the number spermatocites and spermatids.

CHEMOTHERAPY AND SPERMATOGENESIS

Since the beginning of the era of combination chemotherapy scientific work in this area did not lose its relevance, causing concern to many experts. This gonadotoxical effects of many cytotoxic drugs already known, while some are still being studied. By studied include inhibitors of protein kinases that are widespread in combined anticancer protocols.

An isolated protein kinase inhibitors effect on reproductive function adolescents and adults is almost not studied. A few individual cases publication is not able to objectively reflect their long-term effects on spermatogenesis. Moreover, under monotherapy use extremely narrowed, which to some extent makes it difficult to study.

Among the variety of cytotoxic drugs used individually can select a group alkylating drugs (AP),including platinum drugs. Proved that AP characterized strongest honadotoxic effect. AP

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ним ефектом. Вплив АП на клітини реалізується трьома шляхами. Шлях перший: алкіли АП приєднуються до основи ДНК. В процесі репарації відбувається фрагментація ДНК. При цьому АП порушують синтез ДНК і транскрипцію РНК зі зміною ДНК-матриці. Другим механізмом є індукція АП пошкоджень ДНК за рахунок утворення поперечних містків або зшивок між атомами молекули ДНК. За допомогою АП дві підстави зв'язуються одна з одною. Виниклі зшивання перешкоджають розбіжності ниток ДНК при синтезі або транскрипції. Механізм третій- індукування некомплементарного спарювання нуклеотидів, що викликає постійні мутації [42, 53].

Вперше вплив АП на репродуктивну систему описано у 1948 р., пізніше, в зв'язку з широким застосуванням в онкології [54], ефекти АП щодо фертильності докладно вивчалися. В даний час накопичено безлічданих про вплив цитостатичних препаратів на фертильність (табл. 3).

Легко проникаючи в тканину яєчка, АП здатні пошкоджувати функцію гермінативного епітелію [21].

Залежно від кумулятивної дози АП або комбінації АП з іншими цитостатичними агентами в схемах лікування вираженість гонадотоксичності може бути різна.

Уже в дозі 600 мг/м^2 циклофосфамід здатний блокувати сперматогенез у більшості пацієнтів. При подальшому збільшенні дози, препарат індукує тривалу, частіше необоротну, азооспермію у 68–95% пацієнтів старшого віку і викликає порушення сперматогенезу у понад 30% підлітків у препубертатний період [42]. Поєднання хлорметину (мустарген) і прокарбазину індукує тривалу азооспермію більш ніж у 85% вилікуваних чоловіків [12, 54].

Особливу роль АП займають у терапії лімфоми Ходжкіна (ЛХ). Після схеми VEBEP (етопозид, епірубіцин, блеоміцин, циклофосфамід, преднізолон) оборотне порушення сперматогенезу спостерігалося у половини пацієнтів [53]. Після лікування за схемою MOPP/ABVD азооспермія встановлена у 90% вилікуваних чоловіків, причому відновлення сперматогенезу відмічено менш ніж у третини повторно обстежених пацієнтів. Сучасні протипухлинні схеми терапії виявляються не менш гонадотоксичні. наприклад, після лікування за схемою BEACOPP-base (BEACOPP-базовий, BEACOPP-21) азооспермія відзначена у 93% пацієнтів, а після BEACOPP-esc – у 87% [46, 53, 54, 59].

Основними показаннями до проведення високодозової хіміотерапії другої лінії визнані перший

Impact on cells implemented in three ways. Path One: AP alkyl join the DNA bases. During the repair of DNA fragmentation occurs. This AP violates DNA synthesis and transcription of RNA from DNA template change. The second mechanism is the AP induction of DNA damage due to formation of cross bridges or crosslinks between the atoms of the DNA molecule. By AP help two grounds are connected with each other. Difficulties stitching prevent differences ofDNA strands in the synthesis or transcription. The third mechanism of induction –noncompliment pairing nucleotides, causing permanent mutation [42, 53].

AP first impact on the reproductive system is described in the 1948 later in connection with wide application in oncology [54] AP effects on fertility were subjected to detailed study. Currently, accumulated a lot of data on the effect on fertility cytotoxic drugs (Table 3)

Easy penetrating testicular tissue, AP capable of damaging the function of germinal epithelium [21].

Depending on the cumulative dose of AP or AP combination with other cytotoxic agents in the treatment regimens gonadotoxic severity may be different.

Already at a dose of 600 mg/m^2 cyclophosphamide able to block spermatogenesis in most patients. With further increase the dose, the drug induces long-term, often irreversible, azoospermia 68–95 % in older patients and causes impaired spermatogenesis in over 30 % of teenagers in the prepubertal period [42]. The combination chlormetin (mustarhen) and procarbazine induced azoospermia lasting more than 85 % of men cured [12, 54].

A special role in the treatment of AP occupied in the treatment of LH. After scheme VEBEP reversible disruption of spermatogenesis was observed in half of the patients [53]. After treatment scheme MOPP / ABVD set azoospermia90 % of men cured, and restore spermatogenesis seen less than a third of re-examined patients. Modern anti-tumor therapies are equally gonadotoxical. For example, after treatment scheme VEASORR-base (VEASORR- base, VEASORR-21) azoospermia was observed in 93 % of patients, and after VEASORR-esc – 87 % [46, 53, 54, 59].

The main indications for the high-dose chemotherapy second line recognized early the first and second relapse. By second-line therapy

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 3
Вплив протипухлинних препаратів на сперматогенез

Тип препарату	Назва	Вплив на фертильність	Джерело
Алкілуючі препарати	Циклофосфамід Хлорметин Хлорамбуцил Мелфалан	Тривала азооспермія	[55]
	Іфосфамід Бусульфан	Часто викликає азооспермію, застосовується в поєднанні з іншими гонадотоксичними препаратами	[55]
	Кармустин	Азооспермія у підлітків після лікування, проведеного в пубертатний період	[55]
	Тіотепа	Викликає тривалу азооспермію в поєднанні з іншими препаратами, тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів при монотерапії	[55]
Препарати платини	Цисплатин	Рідко оборотна тривала азооспермія	[12]
	Карбоплатин	Часто викликає азооспермію, застосовується в поєднанні з іншими гонадотоксичними препаратами	[55]
	Оксаліплатин	Тривалість азооспермії визначається дозою препарату. Висока ймовірність відновлення сперматогенезу.	[55]
	Метилгідразин Прокарбазин	Тривала азооспермія	[55]
	Дакарбазин	Тривале порушення продукції сперматозоїдів, можливі незворотні порушення	[55]
Антиметаболіти	Меркаптопурин	Тимчасове зниження продукції сперматозоїдів, можливі непрогнозовані ефекти	[55, 56]
	Флударабін Метотрексат	Тимчасове зниження продукції сперматозоїдів, пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) сперматозоїдів	[55, 57]
	5-Фторурацил	Тимчасове зниження продукції сперматозоїдів, викликає хромосомніаберації і порушення структурної організації хромосом	[55]
	Гемцитабін	Вплив на фертильність, виникнення структурних пошкоджень гонаду мишей	[21]
Цитотоксичні антибіотики та їх аналоги	Дактиноміцин Блеоміцин Лаунорубіцин Епірубіцин Мітоксантрон	Тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів, у мишей викликає хромосомні аберації в сперматогоніях	[55]
	Доксорубіцин (адріаміцин)	Здатний викликати тривалу азооспермію в поєднанні з іншими препаратами. Тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів примонотерапії.	[55]
	Мітоміцин	Інтраперитонеальне застосування у самців мишей знижує концентрацію і рухливість сперматозоїдів, здатний пошкоджувати стовбурові клітинисперматогенезу	[58]
Рослинні алкалоїди та препарати рослинного походження	Вінбластин Вінкристин	Викликає тривалу азооспермію в поєднанні з іншими препаратами. Тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів при монотерапії, можливі непрогнозовані ефекти.	[55]
	Етопозид	Тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів, можливі непрогнозовані ефекти	[55]
	Паклітаксел	Зниження фертильності у самців мишей, яка поєднується з тестикулярною дегенерацією	[55]
	Доцетаксел	Тестикулярна дегенерація	[55]
Інгібітори протеїнкінази	Іматинібу мезилат	Зниження концентрації сперматозоїдів у людини, в експериментах на щурах зниження маси гонад і кількості рухливих сперматозоїдів	[38, 55]

ранній і другий рецидиви. До схем другої лінії терапії ЛХ відносяться: DHAP (дексаметазон, цитарабін, цисплатин), ABDIC (доксорубіцин, блеоміцин, дакарбазін, ломустин, преднізолон), Dexa-BEAM (дексаметазон, BCNU, етопозид, цитарабін, мелфалан), ASHAP (доксорубіцин, цисплатин, цитарабін, метилпреднізолон) [53], ICE (Іфосфамід, карбоплатин, етопозид), MINE (метилгліоксаль, іфосфамід, вінорелбін, етопозид), GVD (гемцитабін, вінорелбін, LH include: DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin), ABDIC (doxorubicin, bleomycin, dakarbazin, lomustine, prednisone), Dexa-BEAM (dexamethasone, BCNU, etoposide, cytarabine, melphalan,), ASHAP (doxorubicin, cisplatin, cytarabine, methylprednisolone) [53], ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide), MINE (metilhlioksal, ifosfamide, vinorelbine, etoposide), GVD (hemtsitabin, vinorelbine, liposomal doxoru-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Table 3
Effect of anticancer drugs on spermatogenesis

Type of drug	Name	Effects on fertility	Source
Alkylating agents	Cyclophosphamide Chlormetin Chlorambucil Melphalan	Long azoospermia	[55]
	Ifosfamide Busulfan	Often causes azoospermia, used in combination with other honadotoxyc drugs	[55]
	Carmustine	Azoospermia in adolescents after treatment in puberty period	[55]
	Thiotepa	It is a long azoospermia in combination with other drugs, temporary reduction in sperm concentration monotherapy	[55]
Platinum drugs	Cisplatin	Sometimes a reversible long azoospermia	[12]
	Carboplatin	Often causes azoospermia, used in conjunction with other gonadotoxical drugs	[55]
	Oxaliplatin	Duration azoospermia defined dose of the drug. High probability of recovery of spermatogenesis.	[55]
	Metilhidrazin Procarbazine	Long azoospermia	[55]
	Dakarbazin	Prolonged abuse sperm production, possible irreversible abuse	[55]
Antimetabolites	Mercaptopurine	A temporary reduction in sperm production, possible unprognosed effects	[55, 56]
	Methotrexate Fludarabine	A temporary reduction in sperm production, damage to deoxyribonucleic acid (DNA) sperm	[55, 57]
	5-Fluorouracil	A temporary reduction in sperm production, causing chromosomal aberrations and violations of the structural organization of chromosomes	[55]
	Gemcitabine	The effect on fertility, the occurrence of structural damage gonads in mice	[21]
Cytotoxic antibiotics and their analogues	Daktinomitsin Bleomycin Launorubitsyn Epirubicin Mitoxantrone	A temporary reduction in the concentration of sperm in mice causes chromosomal aberrations in spermatogony	[55]
	Doxorubicin (Adriamycin)	Can cause long azoospermia in combination with other preparations. It is a temporary reduction in sperm concentration at monotherapy.	[55]
	Mitomycin	Intraperitoneal use in male mice reduces concentration and motility, capable of damaging stem cells spermatogenesis	[58]
Plant alkaloids and herbal products	Vinblastine Vincristine	It is a long azoospermia in combination with other drugs. A temporary reduction in the concentration of sperm in monotherapy, possible unpredictable effects.	[55]
	Etoposide	A temporary reduction in sperm concentration, possible unpredictable effects	[55]
	Paclitaxel	Reduced fertility in male mice, combined with testicular degeneration	[55]
	Docetaxel	Testicular degeneration	[55]
Inhibitors of protein kinases	Imatinib mesylate	Reducing the concentration sperm in humans, experiments in rats gonad weight and number of motile sperm	[38, 55]

ліпосомальний доксорубіцин) [38, 55, 57] та ін. На сьогодні недостатньо даних для аналізу впливу цих схем на фертильність.

Вплив протипухлинної терапії на гонади до початку статевого дозрівання і на ранніх його етапах в повній мірі не вивчений. Деякі дослідники відзначають істотну резистентність гонад у молодших вікових групах порівняно з дорослими [52]. Імовірним об'єктивним поясненням цього може бути велика

bicin)[38, 55, 57]etc. There are currently insufficient data to analyze these schemes influence fertility.

Effect of anticancer therapy in gonads before the puberty and the early stages not fully understood. Some researchers have noted a significant resistance gonads in younger age groups compared with adults [52]. Probably objective explanation for this may be a large number of SCS unit

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

кількість СКС на одиницю об'єму тканини яєчка до, а також в період статевого дозрівання.Проте в багатьох дослідженнях показано присутність різниці в чутливості до хіміопрепаратів як в препубертатний період, так і на ранніх його етапах [42, 58].

У роботах M. W. Ben Arush і співавт. [60] у підлітків, які отримували хіміотерапію ЛХ за схемами MOPP/ABVD, COMP і MOPP, азооспермія була найбільш частим ускладненням проведеного лікування. В аналогічному дослідженні B.N.Dhabhar і співавт. [61] у 50% (18 з 26) підлітків, які проходили лікування за схемою MOPP, також спостерігалася азооспермія. Гістологічні дослідження зразків тестикулярної тканини підлітків, які отримували лікування в препубертатний і пубертатний періоди за схемою MOPP, виявили аплазію гермінативного епітелію [48]. В роботі E. Puscheck і співавт. [62] показано, що, незважаючи на нормальний рівень статевих гормонів (ЛГ, ФСГ, тестостерон), в тканині яєчка визначають структурні зміни, характерні для тяжких токсичних уражень. Подібні порушення виявляють не тільки у вилікуваних від ЛХ підлітків, а й у дітей, які отримували лікування з приводу гострого лейкозу і НХЛ.

Також є дані про те, що використання цитостатичних препаратів в період статевого дозрівання порушує диференціювання клітин Сертолі, знижує тестикулярний обсяг і викликає різні дефекти сперматогенезу [12].

Ризик стійкої оліго- і азооспермії зростає, якщо хіміотерапія поєднувалася з променевою терапією. Спроби захистити клітини сперматогенного епітелію від впливу хіміотерапевтичних засобів і опромінення шляхом введення стероїдів та/або аналогів гонадотропін-рилізинг-гормону для гальмування функції яєчок дали маловтішні результати як в експерименті, так і в клініці. Однак припускається, що подальші дослідження щодо захисту сперматогенезу повинні зосередитися на застосуванні препаратів тестостерону і ФСГ під час хіміотерапії або ж відразу після неї [22]. Ці рекомендації грунтуються на тому, що пригнічення диференціювання сперматогоній відбувається незабаром після хіміотерапії, хоча загибель стовбурових клітин відбувається і під час її проведення.

МЕТОДИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ

На сьогодні оптимальним для пацієнта є збереження фертильності протягом усього періоду лікування онкологічного захворювання. В рамках цієї концепції обговорюються такі підходи і прийоми:

а) кріоконсервація сім'яної рідини;

б) у випадках, коли якість сперми незадовільна

volume of testicular tissue before and during puberty.However, many studies have shown the presence of differences in sensitivity to chemotherapy in both prepubertal period and the early stages [42, 58].

In the works MW Ben Arush et al. [60] in adolescents who received chemotherapy LH schemes Morro / ABVD, and SOMR Morra azoospermia was the most common complication of the treatment. In a similar study B. N. Dhabhar et al. [61] 50 % (18 of 26) adolescents who were treated under the scheme Morra also observed azoospermia. Histological study of testicular tissue samples of adolescents receiving treatment in prepubertal and pubertal periods scheme Morra found aplasia of germinal epithelium [48]. The article of E. Puscheck et al. [62] showed that despite normal levels of sex hormones (LH, FSH, testosterone) determined in testicular tissue structure characteristic of severe toxic injuries. Such violations shows not only cured of LH adolescents, but in children receiving treatment for leukemia HL and NHL.

There is evidence that the use of cytotoxic drugs during puberty violates Sertoli cell differentiation, reduced testicular volume and causes various defects in spermatogenesis [12].

The risk of persistent oligo- and azoospermia increases if chemotherapy is combined with radiation therapy. Attempts to protect cells spermatogenic epithelium from the effects of chemotherapeutic agents and radiation by administering steroids and/or analogues of gonadotropin-releasing hormone to inhibit testicular gave poor results both in experiment and in clinic. At the same time, it was suggested that further research to protect spermatogenesis should focus on the use of testosterone and FSH drugs during chemotherapy or immediately after it [22]. These recommendations are based on the fact that inhibition of differentiation spermatogony occurs soon after chemotherapy, although the loss of stem cells occurs during its implementation.

THE METHODS OF FERTILITY PRESERVATION

Today the best for the patient is to preserve fertility throughout the period of cancer treatment. Within this concept discussed such approaches and techniques:

a) semen cryopreservation;

b) where sperm quality is poor even before the

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

навіть перед початком лікування і далі може погіршуватися у зв'язку з кріоконсервацією, застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (IKCI) є найкращим засобом;

в) захист гонад шляхом надійного екранування яєчок при опроміненні органів тазу;

г) пригнічення секції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадальної осі з метою пригнічення сперматогенезу. Передбачається, що «призупинений» сперматогенез менш вразливий для пошкоджуючого ефекту хіміотерапії і радіації, а сперматогонії при цьому більш захищені, бо знаходяться поза стадією поділу;

д) трансплантація стовбурових клітин, кріоконсервація тканини яєчка поки що знаходяться в ряду експериментальних розробок.

У випадках розвитку чоловічого безпліддя необхідно індивідуально використовувати методи відновлення сперматогенезу, оскільки, наприклад, стимуляція сперматогенезу препаратами хоріонічного гонадотропіну при пухлинах яєчка або передміхурової залози протипоказана і загрожує ростом пухлини та розвитком метастатичного процесу. Таким чином, на підставі даних літератури, можна констатувати прямий взаємозв'язок між безпліддям і проведеним лікуванням у онкологічних хворих. Однак, незважаючи на значне число робіт з цієї тематики, багато питань потребують окремого обговорення. Розроблення додаткових способів репродуктивної та сексуальної реабілітації служить завданням підвищення рівня медико-соціальної адаптації та загальної якості життя цієї тяжкої категорії хворих.

start of treatment and may deteriorate further due to cryopreservation, use of intracytoplasmic sperm injection is the best way;

c) protection of the gonads through a reliable screening testicular irradiation of the pelvis;

d) suppression section hypothalamic-pituitary-axis gonadal the purpose of spermatogenesis suppression. It is assumed that the «suspended» spermatogenesis is less vulnerable to the damaging effects of chemotherapy and radiation, andspermatogonia thus more protected, because beyond the stage of separation;

e) stem cell transplantation, cryopreservation of testicular tissue while located in a number of experimental projects.

In cases of male infertility must use individual methods of spermatogenesis recovery, as, for example, stimulation of spermatogenesis chorionic gonadotropin drugs in tumors of the testes or prostate contraindicated, and threatens the growth of tumor development and metastatic process. Thus, based on the literature, we can state direct relationship between infertility and the treatment of cancer patients. However, despite the impressive number of works on the subject, many questions require separate discussion. Development of additional ways to reproductive and sexual rehabilitation is the task of heavy patients medical and social adaptation and raising ofoverall life quality.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. національного канцер-реєстру України.- 2013. - № 14. - 120 с.

2. Белогурова М.Б.Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков / М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, А.С. Лисянская // Онкопедиатрия. - 2014. - №. 4. - С.40-48.

3. Steliarova-Foucher E. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study / E. Steliarova-Foucher, C. Stiller, P. Kaatsch [et al.]. - Lancet. - 2004. - Vol. 364, no. 9451. - P.2097-2105.

4. Керівництво ВООЗ по лабораторному дослідженню еякуляту людини і взаємодії сперматозоїдів з цервікальним слизом : пер. з англ. (Cambridge University Press 1999). - 4-е видання. -Москва : МЕДПРЕС, 2001. - 144 с.

5. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen / World Health Organization.- 5th ed. - World Health Organization, 2010. - 287 p.

REFERENCES

1. [Cancer in Ukraine, 2011-2012. Morbidity, mortality, cancer service performance]. Bul. National Cancer Registry Ukraine. 2013;(14):120 p. Ukrainian.

2. Belogurova MB, Dinikina Yu, Lisyanskaya A. [Complications of the anticancer therapy by the reproductive function as a result of cancer treatment in boys]. Onkopediatriya. 2014;(4):40-8. Russian.

3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. Lancet. 2004;364(9451):2097-105.

4. WHO Guidelines on laboratory studies of human semen and sperm interaction of cervical mucus. 4th Edition. Cambridge University Press; 1999. 144 p.

5. World Health Organization WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. World Health Organization, Switzerland; 2010. 287 p.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

6. Canada A.L. Research promoting better patient education on reproductive health after cancer / A. L. Canada, L. R. Shover // J. Natl.Cancer Inst. Monograf. - 2005. - Vol. 34. - P. 98-100.

7. Davar R. Semen parameters of non-infertile smoker andnon-smoker men / R. Davar // J. Med. Life. - 2012. - Vol. 5(4). - P. 465-468.

8. OsterbergC. E. Current practices in fertility preservation in male cancer patients / C.E. Osterberg, R.Ramasamy, P. Masson // Urology Ann. - 2014. - Vol. 6(1). - P. 13-17.

9. Giwercman A. Cancer and male infertility / A. Giwercman // Baillie Are's Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2000. - Vol. 14(3). - P. 453-471.

10. Винокуров А.А. Профилактика мужского бесплодия при лечении опухолей. Проблемы и решения / А.А. Винокуров, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев //Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2015. - №.2. - С. 42-50.

11. Ishikawa T. Fertility after high-dose chemotherapy for testicular cancer / T. Ishikawa, S. Kamidono, M. Fujisawa // Urology. - 2004. - Vol. 63(1). - P. 137-140.

12. Testicular function following chemoradiotherapy / G. M. Colpi, G. F. Contalbi, F. Nerva [et al.]// Eur. J. Obstet.Gynecol. Reprod. Biol. - 2004. - Vol. 113, Suppl. 1. - S2-S6.

13. Paternity following treatment for testicular cancer / M. Brydoy, S. D. Fossa, O. Klepp [et al.] // J. Natl.Cancer Inst. - 2005. - Vol. 97(21). - P. 1580-1588.

14. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment / L. R. Schover, M. van der Kaaij, E. van Dorst, C. Creutzberg //Eur. J. Cancer Suppl. - 2014. - Vol. 12(1). - P. 41-53.

15. Howell S. J. Spermatogenesis after cancer treatment:damage and recovery / S. J. Howell, S. M. Shalet // J. Natl. Cancer Inst. Monographs.-2005. - Vol. 34. - P. 12-17.

16. Влияние лучевой терапии на фертильность./ Ю.В.Маризина, Е.В. Абакушева, И.А. Пасов [и др.] // Междунар.науч.-практ.конф. "Репродуктивние технологи в онкологи" : сб. тез.- Обнинск, 2015. - С. 57.

17. Hoyes K.P.Environmental radiation and male reproduction / K. P. Hoyes, I. D. Morris // Int. J. Androl.-1996. - Vol. 19(4) . - P. 199-204.

18. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study / A. L. Potosky, W. W. Davis, R. M. Hoffman [et al.] // J. Natl.Cancer Inst.-2004. - Vol. 96(18). - P. 1358-1367.

19. Сакало А.В. Фертильність після орхіектомії та променевої терапії у хворих із семіномою яєчка в стадії IIA-B. / А.В. Сакало // Матеріали конгр. асоціації урологів України. -Київ, 2015. - С.142-143.

20. Fossa S.D. Long-term sequelae after cancer therapy - survivorship after treatment for testicular cancer / S. D. Fossa // Acta Oncol.-2004. - Vol. 43(2). - P. 134-141.

21. Abu-Baker S.O. Gemcitabine impacts histological structure of mice testis and embryonic organs / S. O. Abu-Baker // Pak. J. Biol. Sci. -2009. - Vol. 12(8). - P. 607-615.

22. Testicular cancer and spermatogenesis / A. Botchan, R. Hauser, L. Yogev, R. Gamzu, G. Paz, J. B. Lessing, H. Yavetz //Hum. Reprod. -1997.- Vol. 12(4). - P. 755-758.

6. Canada AL, Shover LR. Research promoting better patient education on reproductive health after cance. J Natl Cancer Inst Monograf. 2005;34:98-100.

7. Davar R. Semen parameters of non-infertile smoker andnon-smoker men. J Med Life. 2012;5(4):465-68.

8. Osterberg CE, Ramasamy R, Masson P. Current practices in fertility preservation in male cancer patients. Urology Ann. 2014;6(1):13-7.

9. Giwercman A. Cancer and male infertility. Baillie ?re's Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;14(3):453-71.

10. Vinokurov AA, Novichkova GA, Rumyantsev AG. [Prevention of male infertility in the treatment of tumors. Problems and solutions]. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;(2):42-50. Russian.

11. Ishikawa T,Kamidono S, Fujisawa M. Fertility after high-dose chemotherapy for testicular cancer. Urology. 2004;63(1):137-40.

12. Hennies S, Wolff HA, Jung K, Rave-Fr?nk M, Gaedcke J, Ghadimi M, et al.Testicular function following chemoradiotherapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113(Suppl. 1):S2-6.

13. Brydoy M, Foss? SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O.Paternity following treatment for testicular cancer. J Natl Cancer Inst. 2005;97(21):1580-8.

14. Schover LR, van der Kaaij M, van Dorst E, Creutzberg C. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment.Eur J Cancer Suppl. 2014;12(1):41-53.

15. Howell SJ,Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment:damage and recovery. J Natl Cancer Inst Monographs. 2005;34:12-7.

16. Marizina Yu, Abakusheva EV, Pasov IA, et al. [The effect of radiation therapy on fertility]. In: Proceedings of the International Scientific-practical Conference "Reproductive technologies in oncology". Obninsk, 2015. S. 57. Russian.

17. Hoyes KP,Morris ID. Environmental radiation and male reproduction. Int J Androl. 1996;19(4):199-204.

18. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC.Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst. 2004;96(18):1358-1367.

19. Sakalo AV. [Fertility after orchiectomy and radiotherapy in patients with testicular seminoma in stage IIA-B]. In: Materials of the Congress of Urology Association of Ukraine. Kyiv; 2015. p. 142-3. Ukrainian.

20. Fossa SD. Long-term sequelae after cancer therapy - survivorship after treatment for testicular cancer. Acta Oncol. 2004;43(2):134-41.

21. Abu-Baker SO. Gemcitabine impacts histological structure of mice testis and embryonic organs. Pak J Biol Sci. 2009;12(8):607-15.

22. Botchan A, Hauser R, Yogev L, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, Yavetz H. Testicular cancer and spermatogenesis.Hum Reprod.1997;12(4):755-8.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

23. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer / R. A. Huddart, A. Norman, A. R. Moynihan [et al.] // Br. J. Cancer. -2005. - Vol. 93(2). - P. 200-207.

24. Testicular doze and fertility in men following I131 therapy thyroid cancer / S. Hyer, L. Vini, M. Ol'Conell [et al.] // Clin.Endocrin. -2002. - Vol. 56(6). - P. 755-758.

25. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis / M. J. Rowley, D. R. Leach, G. A. Warner, C. G. Heller // Radiat. Res. -1974. -Vol. 59(3). - P. 665-678.

26. Howell S.J. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery / S. J. Howell, S. M. Shalet // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. -2005. -Vol. 34. - P. 12-17.

27. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease / T. J. Kinsella, G. Trivette, J. Rowland [et al.] //. J.Clin. Oncol. -1989. - Vol. 7(6). - P. 718-724.

28. Petersen P.M. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects / P. M. Petersen, N. E. Skakkebaek, A. Giwercman //APMIS. -1998. - Vol. 106(1). - P. 24-34.

29. Endocrine function in patients treated for carcinoma in situ in the testis with irradiation / P. M. Petersen, G. Daugaard, M. R?rth, N. E. Skakkebaek //APMIS. -2003. - Vol. 111(1). - P. 93-98.

30. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients / E. W. Hahn, S. M. Feingold, L. Simpson, M. Batata //Cancer. - 1982. - Vol. 50(2). - P. 337-340.

31. Leydig cell function in patients with testicular cancer during and after chemotherapy / P. H. Willemse, D. T.Sleijfer, H. Schraffordt Koops, J. J. Pratt, W. J. Sluiter, H. Doorenbos //Int. J. Androl. - 1983. - Vol. 6(6). - P. 497-508.

32. Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients / A. Giwercman, H. van der Maase, J. G. Berthelsen, M. Rorth, N. E. Skakkebaek // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1991. -Vol. 73(3). - P. 596-603.

33. Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer / A. B. Thomson, R. A. Anderson, D. S. Irvine [et al.] // Hum.Reprod.- 2002. - Vol. 17(7). - P. 1715-1723.

34. Testicular function following chemo-radiotherapy / G. M.Colpi, G. F. Contalbi, F. Nerva, P. Sagone, G. Piediferro //Eur. J. Obstet.Gynecol. Reprod. Biol. - 2004. - Vol. 113, Suppl 1. - P. S2-S6.

35. Gonadal function in patients with testicular germ cell tumors / H. Tomomasa, S. Oshio, Y. Ashizawa, Y. Kamiyama, Y. Okano, T. Iiyama, S. Sato, H. Shimizu, T. Umeda //Arch. Androl. - 2002. - Vol. 48(6). - P. 405-415.

36. Spermogram changes and pregnancy rate in Egyptian infertile males before and after varicocelectomy /H. A. Badawy, H. P. El Maleek, A. M. Kamel [et al.] // J. Am. Science. - 2012. - Vol. 8(11). - P. 583-586.

37. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer / P. V. Hansen, H. Trykker, I. L. Svennekjaer, J. Hvolby //Radiother. Oncol.- 1990. - Vol. 18(2). - P. 117-125.

38. Heim C. Imatinib has deleterious effects on differentiating spermatogonia while sparing spermatogonial stem cell self renewal / C. Heim, K. Minniear, C. Dann // Reprod.Toxicol.- 2011. - Vol. 31(4). - P. 454-463.

23. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, Dearnaley DP.Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. Br J Cancer. 2005;93(2):200-7.

24. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C.Testicular doze and fertility in men following I131 therapy thyroid cancer. Clin Endocrin. 2002;56(6):755-8.

25. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. Radiat Res. 1974;59(3):665-78.

26. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;34:12-7.

27. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, Sorace R, Miller R, Fraass B, et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1989;7(6):718-24.

28. Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. APMIS.1998;106(1):24-34.

29. Petersen PM, Daugaard G, R?rth M, Skakkebaek NE. Endocrine function in patients treated for carcinoma in situ in the testis with irradiation.APMIS. 2003;111(1):93-8.

30. Hahn EW, Feingold SM, Simpson L, Batata M. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients.Cancer. 1982;50(2):337-40.

31. Willemse PH, Sleijfer DT, SchraffordtKoopsH, Pratt JJ, Sluiter WJ, Doorenbos H. Leydig cell function in patients with testicular cancer during and after chemotherapy.Int J Androl. 1983;6(6):497-508.

32. Giwercman A, van der Maase H, Berthelsen JG, Rorth M, Skakkebaek NE. Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73(3):596-603.

33. Thomson AB, Anderson RA, Irvine DS, Kelnar CJ, Sharpe RM, Wallace WH.Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer. Hum Reprod. 2002;17(7):1715-23.

34. Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, Sagone P, Piediferro G. Testicular function following chemo-radiotherapy.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113(Suppl 1):S2-6.

35. Tomomasa H, Oshio S, Ashizawa Y, Kamiyama Y, Okano Y, Iiyama T, Sato S, Shimizu H, Umeda T. Gonadal function in patients with testicular germ cell tumors.Arch Androl. 2002;48(6):405-15.

36. Badawy HA, El Maleek HP, Kamel AM, et al. Spermogram changes and pregnancy rate in Egyptian infertile males before and after varicocelectomy. J Am Science. 2012;8(11):583-6.

37. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, Hvolby J. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer.Radiother Oncol. 1990;18(2):117-25.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

39. Сакало А. В. Використання високодозової хіміотерапії в лікуванні хворих на герміногенні пухлини яєчка (огляд). / А. В. Сакало, І. С. Коренькова. // Урологія. - 2013. - Т. 17, № 1. - С. 23-28.

40. Taksey Y. Fertility after chemotherapy for testicular cancer / Y. Taksey, N. K. Bissada, U. B. Chaudhary // Arch.Androl.- 2003. - Vol. 49(5). - P. 389-395.

41. Винокуров А. А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин/ А. А. Винокуров // Клиническая онкогематология. - 2013. - Т. 6, № 3. - С. 258-273. 2013;6(3):258-73

42. Винокуров А. А. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы)/ А. А. Винокуров, С.Р. Варфоломеева, Д.И. Тарусин // Онкогематология. - 2011.- Т. 2. - С.8-12.

43. Результаты лечения лимфогранулематоза по протоколу MOPP-ABVD в сочетании с лучевой терапией (десятилетнее наблюдение). / А.В. Пивник, Н.А. Растригин, Т.Н. Моисеева [и др.] // Терапевтический архив. - 2006.- Т.8. - С. 57-62.

44. Assessment of male fertility in patients with Hodgkins lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials / M. Sieniawski [et al.] // Ann.Oncology. - 2008. - Vol. 19(10). - P. 1796-1801.

45. Effects of intravezical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis / G. Raviv, J. H. Pinthus, S. Shefi [et al.] // Urology.- 2005. - Vol. 65(4). - P. 765-767.

46. Кокаева Л.Э. Состояние репродуктивного здоровья у больных с лимфомами Ходжкина. / Л.Э. Кокаева, Е.Б. Троик, И.Б. Сергеева // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). - 2012. - №9.

47. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина/ А. А. Винокуров, С.Р. Варфоломеева, Д.И. Тарусин [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2013.- Т. 58, №2, - С. 11-18.

48. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности / Ю.В. Ларина, С.В. Миненко, Э.Р. Биячуев [и др.]// Онкогематология. - 2014. - № 1.- С. 11-18.

49. Speiser B. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease / B. Speiser, P. Rubin, G. Casarett //Cancer. - 1973. - Vol. 32(3). - P. 692-698.

50. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report / S. D. Fossa, H. Magelssen, K. Melve [et al.] // J. Natl.Cancer Inst. Monogr.- 2005. - No. 34. - P. 77-82.

51. Radiation dose to testes and risk of infertility from radiotherapy for rectal cancer / M. Mazonakis, J. Damilakis, H. Varveris, N. Gourtsouiannis //Oncol. Rep. - 2006. - Vol. 15(3). - P. 729-733.

52. Wallace B. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults / B. Wallace //Cancer. - 2011.- Vol. 2301. - P. 2310.

53. Кулева С.А. Терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков (обзор литературы) / С.А. Кулева, Б.А. Колыгин // Онкология. - 2012. - Т.12. - С. 386-409.

54. Ильин Н. В. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина / Н. В. Ильин, Ю. Н. Виноградова // Клиническая онкогематология. - 2015. - Т.1, №1. - С.131-135.

38. Heim C, Minniear K, Dann C. Imatinib has deleterious effects on differentiating spermatogonia while sparing spermatogonial stem cell self renewal. Reprod Toxicol. 2011;31(4):454-63.

39. Sakalo AV, Korenkova IC. [The use of high-dose chemotherapy in the treatment of patients with testicular germ cell tumors (review)]. Urology. 2013;17(1):23-8. Ukrainian.

40. Taksey Y,Bissada NK, Chaudhary UB. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. Arch Androl. 2003;49(5):389-95.

41. Vinokurov AA. [Hodgkin's lymphoma and reproductive problems in men]. Clinical oncohematology. 2013;6(3):258-73. Russian.

42. Vinokurov AA, Varfolomeeva SR, Tarusin DI. [Gonadal-toxicity of treatment of Hodgkin's lymphoma in adolescents and young men: the urgency of the problem and solutions (review)]. Hematology. 2011;(2):8-12. Russian.

43. Pivnik AV, Rastrigin NA, Moses TN, et al. [The results of the treatment of Hodgkin's disease protocol Morro AWD in combination with radiation therapy (ten-year follow-up)] Therapeutic Archives. 2006;(8):57-62. Russian.

44. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, Fuchs M, Diehl V, Engert A.Assessment of male fertility in patients with Hodgkins lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. Ann Oncology. 2008;19(10):1796-801.

45. Raviv G, Pinthus JH, Shefi S, Mor Y, Kaufman-Francis K, Levron J, et al. Effects of intravezical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis. Urology. 2005;65(4):765-7.

46. Kokaeva LE, Troick EB, Sergeeva IB. [Reproductive health status in patients with Hodgkin's lymphoma]. Recent studies of social problems (electronic scientific journal). 2012;(9). Russian.

47. Vinokurov AA, Varfolomeeva SR, Tarusin DI, et al. [Fertility of adolescents and young men are cured of Hodgkin's lymphoma]. Gematologiya and Hemotransfusion. 2013;58(2):11-8. Russian.

48. Larin YuV, Minenko SV, Biyachuev ER, et al. [Treatment of extended ones forms of Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults. The problem of the effectiveness and toxicity]. Hematology. 2014;(1):11-8. Russian.

49. Speiser B,Rubin P, Casarett G. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. Cancer. 1973;32(3):692-8.

50. Foss? SD, Magelssen H, Melve K, Jacobsen AB, Langmark F, Skjaerven R.Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;(34):77-82.

51. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, Gourtsouiannis N. Radiation dose to testes and risk of infertility from radiotherapy for rectal cancer.Oncol Rep. 2006;15(3):729-33.

52. Wallace B. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. Cancer. 2011;2301:2310.

53. Kuleva SA, Kolygin BA. [Treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents (Review of the Literature)]. Oncology. 2012;12:386-409. Russian.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

55. Meistrich M.L. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction / M. L. Meistrich, R. Vassilopoulou-Sellin, L. I. Lipshultz. - 7 ed. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

56. Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells / M. L. Meistrich, M. Finch, M. F. da Cunha [et al.] // Cancer Res. - 1982. - Vol. 42(1). - P. 122-131.

57. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia / R. Chatterjee, G. A. Haines, D. M. Perera [et al.] // Hum.Reprod. - 2000. - Vol. 15(4). - P. 762-766.

58. The effect of mitomycin on the fertility and the induction of meiotic chromosome rearrangements in mice and their first generation progeny / N. Savkovic, S. Green, J. Pecevski, N. Maric // Can. J. Genet.Cytol.- 1977. - Vol. 19(3). - P. 387-393.

59. GnRH analos, lenprorelin acetate, promotes regeneration of rat spermatogenesis after severe chemical damage / K. Udagawa, T. Ogawa, T. Watanabe [et al.] // Int. J. Urol.(Australia).- 2001. - Vol. 8(11). - P. 615-622.

60. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma / M. W. Ben Arush, I. Solt, A. Lightman, S. Linn, A. Kuten //Pediatr.Hematol. Oncol. - 2000. - Vol. 17(3). - P. 239-245.

61. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease / B. N. Dhabhar, H. Malhotra, R. Joseph, S. Garde, S. Bhasin, A. Sheth [et al.] //Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. - 1993.- Vol. 15(3). - P. 306-310.

62. Puscheck E. Male fertility preservation and cancer treatment / E. Puscheck, P. A. Philip, R. S. Jeyendran //Cancer Treat. Rev. - 2004. - Vol. 30(2). - P. 173-180.

54. Ilyin NV, Vinogradov YuN. [Late complications of therapy in patients with Hodgkin's lymphoma]. Clinical oncohematology. 2015;1(1):131-5. Russian.

55. Meistrich ML,Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

56. Meistrich ML, Finch M, da Cunha MF, Hacker U, Au WW.Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. Cancer Res. 1982;42(1):122-31.

57. Chatterjee R, Haines GA, Perera DM, Goldstone A, Morris ID.Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. Hum Reprod. 2000;15(4):762-6.

58. Savkovic N, Green S, Pecevski J, Maric N. The effect of mitomycin on the fertility and the induction of meiotic chromosome rearrangements in mice and their first generation progeny. Can J Genet Cytol. 1977;19(3):387-93.

59. Udagawa K, Ogawa T, Watanabe T, Yumura Y, Takeda M, Hosaka M.GnRH analos, lenprorelin acetate, promotes regeneration of rat spermatogenesis after severe chemical damage. Int J Urol (Australia). 2001;8(11):615-22.

60. Ben Arush MW, Solt I, Lightman A, Linn S, Kuten A. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma.Pediatr Hematol Oncol. 2000;17(3):239-45.

61. Dhabhar BN, Malhotra H, Joseph R, Garde S, Bhasin S, Sheth A, et al. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease.Am J Pediatr Hematol Oncol. 1993;15(3):306-10.

62. Puscheck E,Philip PA, Jeyendran RS. Male fertility preservation and cancer treatment. Cancer Treat. Rev. 2004;30(2):173-80.

Стаття надійшла до редакції 19.07.2016 *Received: 19.07.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 616.89-02:612.014.482

Д. Мараззіті[1]✉, А. Піччіні[1], Ф. Муччі[1], С. Бароні[1], К. Логановський[2], Т. Логановська[2]

[1]Відділ клінічної та експериментальної медицини, Секція психіатрії, Університет Пізи, Via Roma, 67, I-56100, Піза, Італія
[2]Відділ радіаційної психоневрології Інституту клінічної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м Київ, 04050, Україна

ІОНІЗУЮЧА РАДІАЦІЯ: ВПЛИВ НА ГОЛОВНИЙ МОЗОК ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ПРОЯВИ

Останнім часом все більший інтерес спрямовується на дослідження ефектів впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) на головний мозок, ураження якого та клінічні прояви залежать від радіаційної дози. Ці ефекти виникають внаслідок поєднання атеросклерозу, серцево-судинних і цереброваскулярних порушень та нейродегенеративних процесів. Крім того, тривають дискусії щодо можливого ураження головного мозку після медичного опромінення рентгенівським та іншими випромінюваннями при процедурах, що застосовуються в інтервенційній радіології та ядерній медицині, - як у пацієнтів, так і медичних працівників. Метою цієї роботи є узагальнення літературних даних стосовно церебральних ефектів іонізуючого випромінювання з особливим акцентом на дослідженнях наслідків Чорнобильської катастрофи і розглядом можливих патофізіологічних механізмів деяких нервово-психічних розладів.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, головний мозок, Чорнобильська катастрофа, психоневрологічні розлади, нейрогенез, гіпокамп, нейрозапалення, атеросклероз.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 64–90.

D. Marazziti✉[1], A. Piccinni[1], F. Mucci[1], S. Baroni[1], K. Loganovsky[2], T. Loganovskaja[2]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Section of Psychiatry, University of Pisa, Via Roma, 67, I-56100, Pisa, Italy
[2]Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 53 Melnikova Street, Kyiv, 04050, Ukraine

Ionizing radiation: brain effects and related neuropsychiatric manifestations

Recently, an increasing interest has been directed towards the investigation of brain effects of ionizing radiation (IR), as it is now evident that, depending on the doses, the damages character and severity, as well as clinical manifestations are different. They are generally considered to be the result of a blending of atherosclerotic, cardiovascular, cerebrovascular and neurodegenerative processes. Further, an ongoing debate has been opened on the possible brain abnormalities following medical radiation from X-ray in interventional radiology and nuclear medicine procedures that would involve both patients and medical workers. The aim of the present paper is to summarize literature data on brain effects of IR exposure, with a special focus on those gathered by some of the authors after the Chornobyl nuclear plant disaster, and how they can be related to the pathophysiology of different neuropsychiatric disorders.

Key words: ionizing radiation, brain, Chornobyl disaster, neuropsychiatric disorders, neurogenesis, hippocampus, neuroinflammation, atherosclerosis.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:64-90.

✉ Мараззіті Донателла, e-mail:dmarazzi@psico.med.unipi.it

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ВСТУП

Іонізуюче випромінювання (ІВ) постійно присутнє в навколишньому середовищі – повітрі, воді, харчових продуктах, ґрунті та всіх живих організмах. Значна частина середньої річної дози опромінення, яку отримують люди, формується саме завдяки природним джерелам ІВ. Кожна людина у світі зазнає радіаційного впливу в середній дозі 2,4 мЗв·рік$^{-1}$ від природного фону радіоактивності. Однак в деяких районах різних країн світу природна доза опромінення може бути від 5 до 10 разів вища. Іншим джерелом опромінення є медичне опромінення від рентгенівських променів в інтервенційній радіології і процедур ядерної медицини. Це вважається найбільшим штучним джерелом опромінення, вплив якого оцінюється у середній ефективній дозі 3,0 мЗв на людину в рік, що відповідає радіологічному ризику 150 рентгенографій грудної клітини [1, 2]. Біологічні ефекти радіаціїу медичній радіології можна розподілити за такими кластерами: ефекти малих доз (< 100 мЗв), які зазвичай можливі при гострих медичних діагностичних впливах; ефекти помірних доз (100–1000 мЗв), що можливі при багаторазовому або кумулятивному професійному фракціонованому опроміненні, наприклад, у інтервенційних радіологів (кардіологів, рентгенонейрохірургів та ін.); ефекти великих доз (> 1 Зв або 1 Гр) опромінення, які представляють особливий інтерес у променевій терапії [3]. Проте, крім пацієнтів, підвищеної уваги потребує близько 30 мільйонів медичних працівників, які зазнають професійного опромінення [1].

Якщо протягом багатьох років основний інтерес було зосереджено навколо ефектів доз променевої терапії і більшість науково-практичних даних стосувалися саме цього, тепер очевидно, що нам необхідно глибоке дослідження впливу малих та помірних доз ІВ [4]. Існує ортодоксальне уявлення в медичній радіології, що радіаційне ураження центральної нервової системи (ЦНС) можливе тільки за дії доз, які перевищують 10–50 Гр, а некротичне радіаційне ураження головного мозку спостерігається при локальному опроміненні в дозах понад 70 Гр. Толерантна доза на головний мозок вважається між 55 і 65 Гр, тоді як фракційна толерантна доза дорівнює 2 Гр. Первинне радіаційне ураження ЦНС при опроміненні всього тіла діагностували при опроміненні у дозах більше 100 Гр, коли виникав стан, названий «церебральною формою гострої променевої хвороби (ГПХ)», в той час як вторинне радіаційне ураження ЦНС діагностували при опроміненні всього тіла у дозах 50–100 Гр («токсемічна форма ГПХ»). Дозу опромінення всього тіла 2–4 Гр вважали порогом радіаційно-індукованих нейроанатомічних уражень. З ін-

INTRODUCTION

Ionizing radiation (IR) is permanently present throughout the environment, in the air, water, food, soil and in all living organisms. A large proportion of the average annual radiation dose received by people results from natural environmental sources. Each member of the world population is exposed, on average, to 2.4 mSv·y^{-1} of IR from natural sources, however, in some areas of different countries of the world, the natural radiation dose may be 5 to 10-times higher. Another source of IR is the medical radiation from X-rays in interventional radiology and nuclear medicine procedures. This is considered the largest man-made source of radiation exposure accounting for a mean effective dose of 3.0 mSv per capita per year, similar to the radiological risk of 150 chest X-rays [1, 2]. The biological radiation effects in medical radiology can be clustered in low dose effects (<100 mSv), generally reached with acute medical diagnostic exposures; moderate dose effects (100–1000 mSv) effects, reached with chronic repetitive or cumulative professional fractionated exposures, for instance in interventional radiologists(cardiologists, roentgenneurosurgeons, etc.); and high dose (>1 Sv or 1 Gy) exposures, of particular interest in radiotherapy [3]. However, besides patients, a similar warning would involve about 30 million medical workers that are professionally exposed to radiation [1].

If for years, the main interest was around the radiotherapy dose range and most of the available data were on this topic, it is now evident that we need a deep investigation of the effects of moderate/low IR doses [4].There is an embedded opinion in medical radiology that IR damage of the Central Nervous System (CNS) is possible only after doses exceeding 10–50 Gy, as brain radiation necrosis was observed upon the local irradiation in doses over 70 Gy. Brain tolerant dose is considered to be between 55 and 65 Gy, while the fractional tolerant dose around 2 Gy. Primary CNS damage under the whole-body radiation exposure is generally diagnosed only if the doses exceed 100 Gy, a condition called «cerebral acute radiation sickness (ARS)», while secondary radiation damage of CNS is diagnosed with 50–100 Gy (toxemic ARS form). The total-body dose of 2–4 Gy is considered as the threshold for radiation-induced neuroanatomical abnormalities. On the other hand, since the first

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

шого боку, ще у першій половині минулого століття морфологічні нейронні порушення були виявлені вже після опромінення всього тіла в дозах 0,25–1 Гр, а також значення дози 0,5 Гр було названо «червоною рисою» радіаційного ураження ЦНС з первинними нейрональними порушеннями. Стабільні порушення мозкової електричної активності спостерігалися з 0,3–1 Гр і зростали пропорційно до поглинутої дози. Дисфункція ЦНС можлива навіть й при впливі менших доз ІВ, ніж тих, які призводять до низки церебральних і поведінкових ефектів після 1–6 Гр загального опромінення тіла. В доповіді НКДАР ООН (1982) зазначалося, що прогресуюча дегенерація кори головного мозку відбувається після загального опромінення в дозах 1–6 Гр [5, 6].

Останнім часом вважається, що уявлення про чутливість ЦНС до ІВ в значній мірі були занижені, та накопичується зростаюча кількість доказів радіаційно-асоційованої дисфункції ЦНС за допомогою електрофізіологічних, біохімічних та/або поведінкових параметрів [7]. Стають доступними безліч інтригуючих нейрорадіобіологічних даних про молекулярно-біологічні шляхи радіаційного пошкодження головного мозку. Таким чином, навіть ті вчені, які були налаштовані скептично до радіоуразливості ЦНС, були змушені переглянути свою думку на користь особливої радіочутливості головного мозку [8].

Новітніпатогенетичні концепції відкрили несподівані сценарії радіоцеребральних ефектів залежно від радіаційної дози. Краніальне опромінення людини зумовлює визнаний підвищений ризик розвитку катаракти кришталика ока, церебрального атеросклерозу і раку головного мозку [3]. Вплив радіації на когнітивні функції, особливо в діапазоні малих та помірних доз, набагато менш зрозумілий. Це важлива відмінність, оскільки дози променевої терапії (>2 Гр), що відповідають радіаційному ризику еквівалентному 100 000 рентгенографій грудної клітини, зумовлюють «горіння» тканини хоча опік без болю і без нагрівання. При діагностичному або професійному опроміненні кумулятивні дози можуть варіювати в широких межах, але зазвичай залишаються нижче 500 мЗв або 0,5 Гр, що відповідає 25 000 рентгенографій грудної клітини, тобто є дозами «потепління», які не мають взагалі ніяких гострих значущих ефектів, але вони можуть спровокувати довгострокові наслідки. Когнітивні, психологічні та психіатричні ефекти були добре описані при радіотерапевтичних дозах, але не для середніх та малих [9].

Метою цієї роботи було розглянути основну сучасну літературу з радіоцеребральних ефектів та їх

half of the last century, neuronal morphology abnormalities were found just after exposure to 0.25–1 Gy of total-body irradiation, and dose value of 0.5 Gy has been called «the red line» of CNS radiation damage with primary neuronal injuries. Stable disorders of cerebral electrical activity were observed with 0.3–1 Gy doses and with an increment proportionally to the absorbed dose. CNS dysfunctions are possible even with the exposure to lower IR doses that may lead to multiple cerebral and behavioral effects following 1–6 Gy total-body irradiation. It is stated in the UNSCEAR 1982 report that progressing cortex degeneration occurs after exposure to 1–6 Gy of IR [5, 6].

Currently, it is believed now that CNS sensitivity to IR has been largely underestimated, and increasing data are accumulating on its radiation-associated dysfunctions by means of electrophysiological, biochemical and/or behavioral parameters [7]. A lot of intriguing neuroradiobiological data on molecular-biological pathways of radiation brain damage has recently become available. Thus, even those scientists who were skeptical on CNS vulnerability to IR were forced to reconsider their opinion in favor of peculiar brain radiosensitivity [8].

Obviously, these novels concepts open unexpected scenarios of radiocerebral effects, as it is now evident that the different effects are dose-dependent. Cranial irradiation in humans implies a recognized increased risk for eye lens cataract, neurovascular atherosclerosis, and brain cancer [3]. The effects of radiation on cognitive functions, especially in the low-to-intermediate dose range, are much less clear. This an important distinction, since the radiotherapy doses are in excess of 2 Gy, corresponding to a dose risk equivalent of 100,000 chest X-rays, produce tissue «burning» although a burn with no pain and no heat. With diagnostic or occupational exposures, cumulative doses may vary widely but usually remain below 500 mSv or 0.5 Gy, which correspond to 25,000 chest X-rays, a «warming» dose which has generally no acute detectable effects, but may provoke long-lasting consequences. Cognitive, psychological and psychiatric effects have been well described with radiotherapy doses, but not to intermediate/low ones [9].

The **aim** of the present paper was to review the maincurrent literature on brain effects of IR and their

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

взаємозв'язку з нервово-психічними розладами, а також інтегрувати їх з даними дослідників після Чорнобильської катастрофи. Обговорюються особливі потреби в цій галузі з точки зору можливої профілактики. Критеріями включення літератури до огляду було її рецензування.

relationship with neuropsychiatric disorders, and to integrate them with data gathered by some of the authors after the Chornobyl nuclear power plant disaster. Again, the special needs in this field in terms of possible prevention will be discussed. Peer reviewed publications were the inclusion criteria in this review.

НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ЕФЕКТИ КРАНІАЛЬНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Використання Х-променів (рентгенівських променів) у медичних цілях є найбільш поширеною причиною опромінення головного мозкулюдини. До того ж, якщо діагностичні пристрої обробки зображень (наприклад, комп'ютерна рентгенівська томографія (КТ)), опромінюють головний мозок у малих дозах, то у променевій терапії, яка широко використовуєтьсядля лікування або паліативної курації широкого розмаїття первинних і метастатичних пухлин головного мозку, застосовують опромінення у значно більших дозах. Оскільки виживання покращилося, більше уваги стали приділяти захворюваності у віддалений період після радіотерапії. З 1930 року, коли впершебув описаний радіаційно-індукований церебральний некроз [10], ефекти радіотерапії були в значній мірі досліджені не тільки лише на саму пухлину, але й її вплив на глобальну нейрофізіологію, а також когнітивну і емоційну сфери [11–13]. Хоча й відбувалося поступове зниження призначеної радіаційної дози, що призвело до зниження частоти радіаційного некрозу головного мозку при радіотерапії, ризик лейкоенцефалопатії і нейрокогнітивного дефіциту продовжує залишатися серйозною проблемою [13]. Існує консенсус, що наслідки радіотерапії найбільш виражені у дітей, в яких розвиваються порушення пізнавальної здатності з серйозним зниженням коефіцієнта інтелектуальності (Intellectual Quotient, IQ). Проте, це, здається, пов'язане з базовим IQ і віком, в тому сенсі, що чим нижче IQ і вік на вихідному рівні, тим більше зниження IQ після радіотерапії. З нейропсихологічної точки зору, зниження IQ було зумовлено погіршенням оперативної пам'яті урадіотерапевтично пролікованих дітей у віці 9 років і старше, а не впливом на когнітивні процеси [14].

У дорослих виникнення клінічних та неврологічних симптомів варіює від декількох хвилин після опромінення до 30 років після завершення лікування. Гострі побічні ефекти, які відбуваються протягом двох тижнів з початку радіотерапії, включають головний біль, нудоту і сонливість. Ранні ефекти радіотерапії спостерігали між 2-м тижнем і 3–4-м місяцями, які оцінили як легкі і короткочасні [15]. Було висловлено припущення, що рання

NEUROPSYCHIATRIC EFFECTS OF CRANIAL RADIOTHERAPY

The use for medical purpose of X-ray represents the most frequent way of exposure to IR for the human brain. Besides to diagnostic imaging devices (i.e., computed tomography (CT) scans), which expose the brain to low doses of IR, the radiotherapy or radiation therapy (RT), commonly used as curative and/or palliative therapeutic tool in the treatment of a wide variety of primary and metastatic brain tumors, is associated with the most relevant IR doses. As survival has improved, more attention has been directed towards long-term treatment-related morbidity. Since 1930 when, for the first time, it was described radiation-induced cerebral necrosis [10], RT has been largely investigated not only for its effects on tumor outcome, but also for its effects on the global neurophysiology, as well as on cognition and emotions [11–13]. Although the administered doses have been reduced progressively, while leading to a lower incidence of radiation necrosis, the risk of leukoencephalopathy and neurocognitive deficit continues to be a major concern [13]. It is commonly agreed that the effects of RT are most pronounced in children with an impairment of their cognitive ability with a severe decline of the intellectual quotient (IQ). However, this seems to be related to the baseline IQ and age, in the sense that the lower IQ and age at baseline, the greater the IQ decline. From a neuropsychological point of view, the decline of the IQ was linked to the impairment of the working memory in RT-treated children at age 9 and older, with no effect on cognitive processes [14].

In adults, the occurrence of clinical and neurological symptoms varies from a few minutes after irradiation up to 30 years after treatment completion. Acute side effects, which occur within two weeks from the beginning of RT, include headache, nausea and drowsiness. The early-delayed phase of RT occurring between the 2nd week and the 3rd–4th month is considered to be mild and temporary [15]. It has been proposed that

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

відстрочена неврологічна фаза містить минуще порушеннямережі семантико-асоціативної пам'яті [13, 16]. За двома оцінками семантичної пам'яті були виявленіпорушення витягу подальшого кодування з довготривалої пам'яті слів, які були пред'явленіаудиторно, та визнання великого набору поіменованих картинок. Радіотерапевтично зумовлені порушення гліального мітозу, особливо олігодендроцитів, призводять до тимчасової демієлінізації і вже згадуваного нейрокогнітивного дефіциту [17–19]. Крім того, відносно ефектів раннього періоду після радіотерапії деякі автори повідомили про зміни пам'яті на нові конфігуральні відносини у відриві від інших когнітивних порушень, і ці зміни були пов'язані з пошкодженням гіпокампу [18–20]. Проте у 21 хворого з низькодиференційованими пухлинами головного мозку за визначенням серійних коефіцієнтів переносу намагніченості ніяких істотних ранніх ефектів радіотерапії на гіпокамп не виявили [13].

Віддалені наслідки радіотерапії, які виникають через шість місяців та більше після опромінення, характеризуються послабленням когнітивних функцій і рентгенологічно-видимими невропатологічними змінами, і це вважається незворотнім і прогресивним. Когнітивний спад спостерігається приблизно у 50 % хворих з пухлинами головного мозку, починаючи з шести місяців після лікування [21, 22]. Ретроспективні дослідження або описи клінічних випадків свідчать про наявність неврологічних симптомів, таких як атаксія, втрата пам'яті, і навіть недоумство внаслідок радіотерапії головного мозку [21–23]. В цілому, гіпокампальнопов'язані функції навчання, пам'яті і обробки просторової інформації виглядають найбільш порушеними у віддалений період після радіотерапії [24–25]. Тим не менш, у деяких проспективних дослідженнях відмічено поліпшення або, принаймні, не знайдено жодного суттєвого порушення когнітивних процесів впродовж двох–чотирьох років після радіотерапії [13, 26, 27]. Навпаки, більш релевантні когнітивні порушення були описані у період від п'яти до семи років після лікування [25, 28]. У вибірці з 27 пацієнтів з низько диференційованими пухлинами, не було виявлено значних нейропсихологічних порушень протягом п'яти років після опромінення, коли було виявлено значне погіршення у вивченні нових візуальних конструкцій. Протягом перших трьох років після опромінення за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявили деяку гіперінтенсивність білої речовини та атрофію, що зникли на шостий рік після радіотерапії [25]. В патологоанатомічному дослідженні 25 пацієнтів з гліомами знайшли відповідні ушкодження головного мозку,

the early-delayed neurological phase consists in transient damage of the semantic associative memory network [13, 16]. The two measures of semantic memory found to be impaired were the postencoding retrieval from long-term memory of words auditorily presented and recognition of a large set of nameable pictures. A RT-related disruption of glial mitosis, especially of oligodendrocytes, would result in a temporary demyelination and would account for the already-mentioned neurocognitive deficits [17–19]. Further, during the early-delayed RT period, some authors reported alterations of the memory for new configural relationships dissociated from other cognitive changes, and related to hippocampal damage [18–20]. However, in 21 patients with low-grade brain tumors, no significant early-delayed RT effects on the hippocampus were detected by using serial magnetization transfer ratios [13].

The late-delayed RT damage, which typically begins six months and later on after RT, is characterized by debilitating cognitive impairment and radiographically-visible neuropathological changes, and it is considered to be irreversible and progressive. A cognitive decline occurs in about 50% of brain tumor patients starting six months after treatment [21, 22]. Retrospective studies or case reports described neurological symptoms, such as ataxia, memory loss, and even dementia following brain RT [21–23]. Overall, the hippocampal-related functions of learning, memory, and spatial information processing seem to be those more affected during the late-delayed, RT-related phase [24–25]. However, some subsequent prospective studies reported improvement or, at least, no significant impairment of cognitive processes two–four years after treatment [13, 26, 27]. On the contrary, a more relevant cognitive impairment was described between five and seven years post-treatment [25, 28]. In a sample of 27 patients with a low-grade tumor, no significant decline in neuropsychological measures was detected up to the fifth year post-treatment control, when a significant impairment in learning of novel visual designs was revealed. During the first three post-treatment years, MRI showed some white matter hyperintensities and atrophy that leveled off up to the sixth year end-point [25]. In a post-mortem study including 25 patients affected by

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

починаючи від пізнього відстроченого радіаційного некрозу до демієлінізації і пошкодження мозкової тканини в безпосередній близькості від пухлини. В іншому дослідженні, проведеному у 33 дорослих пацієнтів з пухлинами головного мозку, протягом від 6 до 25 років після радіотерапії у більшості пацієнтів були виявлені різного ступеня вираженості ознаки пізньої нейротоксичності і нейроендокринних порушень, в тому числі зміни білої речовини, атрофія і лакунарні ураження [22]. Крім того, в двох дослідженнях із використанням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), знайдено знижений метаболізм амінокислот у сірій речовині на віддалених від пухлини ділянках головного мозку через кілька місяців після радіотерапії [29].

ВПЛИВ ВЕЛИКИХ ДОЗ ІВ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я І НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ПРОЯВИ

У ретроспективному дослідженні населення Рочестера ніякого зв'язку не було виявлено між радіотерапією і хворобою Альцгеймера [30]. В американському дослідженні пацієнтів, які зазнали краніальної радіотерапії, частота деменції знаходилася у діапазоні від 1,9 до 5,1 %, що не відрізнялося від загальної популяції [23].

У небагатьох проведених дослідженнях, де вивчали можливе виникнення депресії після краніальної радіотерапії, не було виявлено зв'язку депресії з опроміненням [24, 25]. На ранній фазі після опромінення радіаційно-асоційовані когнітивні порушення не супроводжувалися депресією [13, 25]. Проте, депресія з'являється на 4-й і 6-й рік після лікування, що, можливо, пов'язано з втомою і когнітивними порушеннями [25]. У будь-якому випадку, узгоджувальні дані досліджень на тваринах показали, що опромінення голови може викликати відповідне ушкодження тих ділянок гіпокампу, які мають вирішальне значення для нейрональної пластичності і впливають на пам'ять, навчання, емоції та реакції на стрес [31].

В останнє десятиріччя окреслена низка психічних розладів, включаючи депресію, біполярні розлади і шизофренію та їх лікування, які пов'язані з порушеннями нейрогенезу, особливо на рівні гіпокампу [31, 32]. Тому, цілком імовірно, що зниження нейрогенезу може виявитися тригерним чинником у вразливих осіб для виникнення таких психічних розладів і негативно вплинути на їх клінічний перебіг і результати лікування. Це може бути особливо актуальним для шизофренії, яка в даний час вважається багатофакторним нейродегенеративним захворюванням, де нейробіологічна генетична схильність може

gliomas, relevant brain damages were reported ranging from late delayed radiation necrosis to demyelination and injury of brain tissue in the proximity of the tumor. In another study performed in 33 adult brain tumor patients between 6 and 25 years following RT, varying degrees of late neurotoxicity and neuroendocrine disturbances were detected in most patients, including white matter changes, atrophy and lacunar lesions [22]. Further, in two PET studies, a decreased amino acid metabolism in the gray matter remote from the tumor was demonstrated several months after RT [29].

IMPACT OF HIGH DOSES OF IR ON MENTAL HEALTH AND NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS

In a retrospective research involving the general population of Rochester, no association was found between RT and Alzheimer's disease (AD) [30]. Another US study carried out in subjects exposed to whole brain RT reported an incidence of dementia ranging between 1.9 and 5.1 %, not different from that of the general population [23].

In the few studies exploring the possible occurrence of depression after cranial irradiation, no relationship was detected [24, 25]. In the early-delayed phase, the cranial irradiation-related cognitive changes were not accompanied by depression [13, 25]. However, depression seemed to occur between the 4th and 6th year after the treatment, possibly related to fatigue and cognitive impairment [25]. In any case, convergent data from animal studies showed that cranial irradiation can provoke relevant damage of the hippocampal areas which are crucial for neuronal plasticity and, as such, for memory, learning, emotions and stress response [31].

Interestingly, in the last decade, different psychiatric disorders, including depression, bipolar disorder and schizophrenia, and their treatment have been related to neurogenesis disturbances, especially at hippocampal level [31, 32]. Therefore, it is plausible that the reduction of neurogenesis could predispose vulnerable individuals to the onset of psychiatric disorders and negatively influence the course of their symptoms and treatment outcome. This could be especially true for schizophrenia that is now considered a multifactorial neurodegenerative illness, where neurobiological genetic predispo-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

бути як спровокована екологічними стресорами, так і безпосередньо викликана останніми. Існують докази підвищеної захворюваності на розлади спектру шизофренії після впливу атомного бомбардування або навколишнього середовища з високим природним рівнем радіоактивності [33]. Було повідомлено про значно підвищену поширеність шизофренії в тих, хто вижив Нагасакі [34]. Поширеність шизофренії становила близько 6 %, що значно вище, ніж виявлено в загальній популяції, де за оцінками, вона становить близько 1 % [35]. На жаль, це дослідження має ряд методологічних обмежень в зв'язку з тим, що у «Дослідженні протягом життя» (Life Span Study, LSS) Дослідницького фонду радіаційних ефектів (Radiation Effects Research Foundation,RERF) в Японії не включені дані про тяжкі психічні розлади. Крім того, ці результати були отримані шляхом об'єднання регістру шизофренії відділу нейропсихіатрії, Медичної школи Університету Нагасакі, з регістром LSS. Проте, регістр шизофренії було створено лишеу 1960 році, і тому неможливо розрахувати щорічні темпи захворюваності з моменту атомного вибуху в 1945 році. У той же час, опромінення в дорослому віці було запропоновано в якості нової моделі шизофренії [36].

sition can be provoked by environmental stressor, while resulting in the occurrence of the disorder. There is evidence of an increased incidence of schizophrenia spectrum disorders following exposure to atomic bombing radiation, or environment with high natural IR level [33]. In fact, a significant enhanced prevalence of schizophrenia has been reported in the survivors in Nagasaki [34]. The prevalence of schizophrenia was about 6%, significantly higher than that found in the general population where it is estimated to be about 1% [35]. Unfortunately, this study has several methodological limitations due to the fact that the Life Span Study (LSS), started by the Radiation Effects Research Foundation (RERF) in Japan did not include data on severe mental disorders. In addition, the findings were obtained combining the schizophrenia register of the Department of Neuropsychiatry, University School of Medicine of Nagasaki, with the LSS register. However, the schizophrenia register had been operative only since 1960 and it was not possible to calculate annual inception rates back to the A-bombing in 1945. At the same time, irradiation in adulthood was proposed as a new model of schizophrenia [36].

ВПЛИВ МАЛИХ ТА ПОМІРНИХ ДОЗ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я І НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ПРОЯВИ

Виявили значне збільшення захворюваності на шизофренію в Чорнобильській зоні відчуження, починаючи з 1990 року: 5,4 випадку на 10 000 персоналу Чорнобильської зони відчуження в порівнянні з 1,1 на 10 000 в Україні у 1990 році. Було запропоновано, що розвиток розладів шизофренічного спектру в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) є наслідком радіаційно-індукованої лівої лобно-скроневої кортико-лімбічної дисфункції [37].

Нейропсихіатричні розлади після аварії на ЧАЕС є етіологічно гетерогенними через об'єднання ефектів ІВ із соціальними змінами і традиційними чинниками ризику, такими, як вік. Існує дозо-залежний ексцес захворювань ЦНС і органів чуття, вегето-судинної дистонії (ВСД), артеріальної гіпертензії та цереброваскулярних захворювань в УЛНА 1986–1987 років. Найбільш значущою патологією є цереброваскулярні захворювання (особливо, атеросклероз судин головного мозку) і когнітивний дефіцит [38]. Це узгоджується з даними про вижившихпісля атомних бомбардувань [39].

IMPACT OF LOW-TO-MODERATE DOSES ON MENTAL HEALTH AND NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS

There was a significant increase in the incidence of schizophrenia in the Chornobyl exclusion zone area starting from the 1990: 5.4 per 10,000 in the Chornobyl exclusion zone personnel versus 1.1 per 10,000 in Ukraine in 1990. It was, thus, proposed that the development of schizophrenia spectrum disorders in Chornobyl clean-up workers was the consequence of a radiation-induced left frontotemporal cortical-limbic dysfunction [37].

In any case, neuropsychiatric disorders following the Chornobyl disaster with no doubt are etiologically heterogeneous due to the combining effects of the IR coupled with social changes and traditional risk factors, such as age. According to available data, a significant dose-related increase of the CNS and sensorial organs disturbances, vegetative-vascular dystonia, arterial hypertension and cerebrovascular diseases, was observed in clean-up workers of 1986–1987 working period. The most relevant pathologies are cerebrovascular pathology (especially, cerebral atherosclerosis) and cognitive deficit [38]. This is consistent with data on atomic bomb survivors [39].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Існує дуже цікавий та інтригуючий кластер експериментальних досліджень, в якому показано, що вплив малих доз ІВ у пренатальний період може бути етіологічним фактором шизофренії [40–44]. Крім того, серед 1867 опромінених осіб *in utero* в результаті атомного бомбардування в Нагасакі, у 18 пацієнтів (0,96 %) розвинулася шизофренія. Її поширеність була значно вищою у людей, які зазнали радіаційного впливу в другому триместрі вагітності, ніж у осіб, які зазнали опромінення в третьому триместрі вагітності. Чим ближче вони були до епіцентру, тим вище була поширеність шизофренії, але статистично значущою лінійної залежності не спостерігалося. Проте, дане дослідження не змогло дати відповіді на питання, чи є вплив атомного бомбардування у пренатальний період чинником ризику розвитку шизофренії [45].

Висловлено припущення, що внутрішньоутробно опромінені в результаті аварії на ЧАЕС потенційно мають підвищений ризик розвитку шизофренії [33, 46]. Виявлено, що частота шизофренії вище у людей, які живуть в регіоні Семипалатинського атомного полігону в Казахстані. Близько 29 % пацієнтів із психічними розладами, які проживають в цьому районі, хворіли на шизофренію [33]. Проте, у недавньому дослідженні більше 10 000 осіб, які зазнали опромінення голови в дитячому віці для лікування стригучого лишаю, в якому оцінювали можливий зв'язок між впливом ІВ і шизофренією, не було виявлено ексцесу частоти захворювання в порівнянні з двома групами, які не зазнали дії ІВ [47].

Результати досліджень професійного або аварійного впливу ІВ мають великий потенційний інтерес, але ці результати обмежені і суперечливі. Доступні дані щодо атомних бомбардувань Хіросіми і Нагасакі, радіаційних аварій у Три Майл Айленді, Чорнобилі, Фукусімі та ін., ядерних працівників та працівників в галузях медико-біологічних дисциплін (біологи, радіологічні лаборанти, радіологи та фахівці візуалізації, ветеринари та ін.). Є дві різні моделі впливу: відносно великі дози (до 4 Гр) протягом відносно короткого періоду часу, а також відносно малі дози (від 5 мГр до < 0,5 Гр) протягом більш тривалого періоду. Деякі автори [48] повідомили про відсутність зв'язку між радіаційним впливом (< 4 Гр) і слабоумством серед 2286 осіб похилого і старечого віку, які пережили атомне бомбардування, за відсутністю різниці частоти деменції між групами осіб, які зазнали опромінення у дозах <5 мГр, 5–499 мГр та >500 мГр. Професійне опромінення пов'язане зі смертю при слабоумстві тільки у ядерних працівників, але не у радіологів і

There is a very interesting and intriguing cluster of experimental studies testifying that exposure to low doses of IR in the prenatal period could be an etiological factor of schizophrenia [40–44]. Moreover, among 1867 prenatally exposed individuals as a result of A-bombing in Nagasaki, 18 subjects (0.96%) had developed schizophrenia later in life. The prevalence was significantly higher in people exposed in the second trimester of pregnancy than in those exposed in the third trimester. The closer they had been to the hypocentre, the higher was the prevalence, but no statistically significant linear relationship was seen. However, this investigation could not clarify the nature of exposure to A-bomb radiation as a risk factor for schizophrenia in the prenatal period [45].

Further, prenatally irradiated persons after the Chornobyl accident were considered to be at possible increased risk for schizophrenia [33, 46]. In addition, the incidence of schizophrenia was found to be higher in people living in the region of the Semipalatinsk nuclear weapon testing area in Kazakhstan. In fact, about 29% of patients with mental disorders living in the area were affected by schizophrenia [33]. However, in a recent study evaluating the possible association between exposure to IR and schizophrenia, a group of more than 10,000 subjects exposed to head irradiation during childhood for treatment of tinea capitis did not show a higher incidence of the disorder, in comparison with two matched groups that had not been exposed to IR [47].

The studies on occupational or accidental exposures to IR are of great potential interest, but the evidence is limited and conflicting. The available data come from Hiroshima and Nagasaki atomic bombing, Three-Miles Island, Chornobyl, Fukushima, and other radiation accidents, nuclear workers and personnel in medical and biological fields (biologists, radiology technicians, radiologists and imaging practitioners, veterinarians, etc.). There are two different models of exposure: relatively high doses (up to 4 Gy) over a relatively brief period of time, and relatively low doses (from 5 mGy up to <0.5 Gy) over a much longer period of time; Some authors [48] reported no relationship between radiation exposure (<4 Gy) and dementia in 2286 ageing atomic bomb survivors, with no difference in incidence between the <5 mGy, 5–499 mGy, and >500 mGy groups. Occupational exposure to radiation was associated with death from dementia only in nuclear weapons

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

техніків [49]. Аналіз результатів досліджень в 15 країнах персоналу ядерної промисловості (середня кумулятивна доза 20,7 мЗв) дозволив розрахувати надлишковий відносний ризик (Excess Relative Risk, ERR) смертності на 1 Зв від усіх неонкологічнх захворювань, який становить 0,24 (95 % довірчий інтервал (ДІ) -0,23; 0,78) і серцево-судинних захворювань, як 0,09 (-0,43; 0,70). Цікаво, що найвищі ризики мали більш молоді працівники[50], про що вже повідомлялося стосовно УЛНА на ЧАЕС [5]. Встановлена сильна асоціація також між смертністю від хвороб системи кровообігу і малими та середніми дозами ІВ. Було висловлено думку про те, що радіаційно-асоційована смертність може бути майже вдвічі більшою, ніж в даний час оцінюється на основі смерті від раку (яка знаходиться у діапазоні від 4,2 до 5,6 % на 1 Зв для цієї популяції) [51].

У дослідженні жінок-робітниць з 12 американських заводів по виробництву ядерної зброї було виявлено несподіване збільшення смертності при психічних розладах [52]. Найбільш поширеним діагнозом була деменція, на частку якої припадала 91 смерть з у цілому 166 випадків смерті при психічних розладах. У гніздовому дослідженні «випадок–контроль» в об'єднаній когорті 67 976 жінок – ядерних робітниць дози опромінення (зазвичай менші 100 мЗв і часто порядку 10 мЗв) були пов'язані з відношенням шансів (Odds Ratio, OR) смерті при деменції. І максимальне річне відношення шансів (OR = 2,11, 95 % ДІ = 0,98; 4,40), і сумарні дози опромінення протягом життя (OR = 2,09, 95% ДІ = 1,02; 4,29) були пов'язані зі смертю при деменції. Значні тенденції доза-ефект присутні в обох випадках [53]. Ці результати узгоджуються з повідомленнями про когнітивні порушення після впливу радіації в УЛНА на ЧАЕС [5–8, 37, 38, 54–59].

Крім того, було виявлено збільшення захворюваності на розсіяний склероз в 2005–2010 роках у Північно-Західному регіоні України, які в найбільшому ступені постраждали від радіоактивних випадінь в результаті аварії на ЧАЕС. Найвищий рівень захворюваності на розсіяний склероз був виявлений у Західних (71,8 на 100 000 населення) та Центральних (59,0 на 100 000) областях України у порівнянні з 18,0–44,0 на 100 000 у Південно-Східних областях. Таким чином, можна припустити, що вплив радіонуклідів є посилюючим фактором ризику розсіяного склерозу, тому що захворюваність на нього зросла в цих областях після катастрофи [60].

Поточна оцінка стану психічного здоров'я і нейропсихіатричних наслідків катастроф на Чорно-

workers, but not in radiology technicians [49]. Data analysis from studies in 15 countries among the nuclear industry personnel (average cumulative dose 20.7 mSv) revealed the excess relative risk (ERR)per 1 Sv of radiation for all non-cancer mortality as 0.24 (95% confidence interval(CI) -0.23; 0.78) and for cardiovascular disease as 0.09 (-0.43; 0.70). Interestingly, the highest risks were found in younger workers [50], as already reported in Chornobyl clean-up workers [5]. A strong association was also reported between circulatory disease mortality and low and moderate IR doses. It was suggested that overall radiation-related mortality is about twice that currently estimated based on estimates for cancer end points alone (which range from 4.2% to 5.6% per Sv for these populations) [51].

In a study of female workers from 12 US nuclear weapon plants, an unexpected increased mortality from mental disorders was detected [52]. The most common diagnosis was dementia, which accounted for 91, out of the total of 166 deaths from mental disorders. In a nested case–control study within a pooled cohort of 67,976 female nuclear workers, the radiation doses (consistently less than 100 mSv, and often in the 10 mSv range) were associated with an odds ratio (OR) for death from dementia. Both maximum annual odds ratio (OR = 2.11, 95% CI = 0.98, 4.40) and total lifetime radiation doses (OR = 2.09, 95% CI = 1.02, 4.29) were associated with death from dementia. Significant dose-response trends were present for both exposures [53]. These results are consistent with the reports of cognitive impairments following exposure to radiation in clean-up workers of the Chornobyl accident [5–8, 37, 38, 54–59].

Moreover, an increased incidence of multiple sclerosis in 2005–2010 was revealed in the North-West regions of Ukraine, mainly affected by the Chornobyl accident fallouts. Indeed, the highest level was revealed in Western (71.8 per 100,000) and Central (59.0 per 100,000) areas of Ukraine in comparison with 18.0–44.0 per 100,000 in South-East areas. Therefore, it is conceivable that exposure to radionuclides is an amplifying risk factor of multiple sclerosis because of its incidence is increasing in these areas after the disaster [60].

The current state of art concerning mental health and neuropsychiatric impact of the Chornobyl and Fukushima disasters is comprehensively outlined in the commissioned by

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

бильській АЕС і Фукусіма Даїічі всебічно викладена в публікації за підтримки Грінпіс (2016) *«Медичні наслідки Чорнобилю та Фукусіми: 30 і 5 років потому»* [61]. Довгострокові негативні наслідки на психічне здоров'я визнані Чорнобильським форумом ООН та підтверджені подальшими доказовими міжнародними дослідженнями як один з основних медико-соціальних тягарів Чорнобильської катастрофи. Перш за все, ці наслідки включають: пов'язані зі стресом розлади; вплив на мозок, що розвивається; органічні психічні розлади в УЛНА на ЧАЕС та самогубства [62–68]. Чорнобильський форум ООН також визнав ексцес смертності внаслідок серцево-судинних захворювань (в тому числі цереброваскулярних) в УЛНА на ЧАЕС. У той же час, вплив малих доз радіації на мозок є одним із пріоритетних напрямків сучасних досліджень для вивчення неракових ефектів радіації, проте вони залишаються дискусійними.

Психологічні наслідки аварії на ЧАЕС на сьогодні вважаються найбільшою спричиненоюкатастрофою проблемою охорони здоров'я. Вперше було систематично оцінено психічне здоров'я в УЛНА на ЧАЕС, які зазнали найбільшого променевого навантаження і загрози для життя. У першому стандартизованому психіатричному дослідженні були описані довгострокові психологічні наслідки Чорнобильської катастрофи на вибірці УЛНА на ЧАЕС в Україні. Когорти склали 295 УЛНА на ЧАЕС чоловічої статі, які брали участь в аварійних роботах у 1986-1990 роках і котрих інтерв'ювали 18 років після аварії (71 % рівень відгуку), та 397 географічно відповідних контрольних осіб, яких було опитано в рамках Української участі у Всесвітньому дослідженні психічного здоров'я впродовж 16 років після аварії. Використали Комплексне міжнародне діагностичне інтерв'ю (Composite International Diagnostic Interview, CIDI) Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ). В УЛНА на ЧАЕС у порівнянні з контрольною групоювиявили більшу частоту депресії (18,0 % проти 13,1 %) і суїцидальної ідеації (9,2 % проти 4,1 %) після аварії. Протягом року, що передував інтерв'ю, була збільшена частота депресії (14,9 % проти 7,1 %), посттравматичного стресового розладу (ПТСР) (4,1 % проти 1,0 %) і головногоболю (69,2 % проти 12,4 %). Хворі УЛНА на ЧАЕС втратили більше днів працездатності, ніж хворі контрольної групи. Рівень експозиції був пов'язаний з поточною тяжкістю соматичних симптомів і ПТСР. Таким чином, виявили довгострокові порушення психічного здоров'я в УЛНА на ЧАЕС [69].

Сприйняття ризиків радіаційних аварій, радіологічних терористичних актів, а також ядерних конфліктів і ядерної війни істотно відрізняється від

Greenpeace publication (2016) *«Health Effects of Chernobyl and Fukushima: 30 and 5 years down the line»* [61]. The long-term mental health consequences have been recognized by the UN Chernobyl Forum and supported by further evidence-based International studies as one of the main medical and social problem of the Chornobyl catastrophe aftermath. First of all, they are the stress-related disorders, effects on the developing brain, organic mental disorders in clean-up workers, and suicides [62–68]. The UN Chernobyl Forum also suggested the excesses of mortality, due to cardiovascular disease (including cerebrovascular), in the clean-up workers of the Chornobyl NPP accident. At the same time, the effect of low doses of radiation on the brain are among the research priorities for exploring of non-cancer effects of radiation, however, they are still at issue.

The psychological aftermath of the Chornobyl accident is regarded as the largest public health problem unleashed by the accident to date. For the first time the mental health of the clean-up workers, who faced the greatest radiation exposure and threat to life, has been systematically evaluated. In the first standardized psychiatric study the long-term psychological effects of Chornobyl in a sample of clean-up workers in Ukraine were described. The cohorts were 295 male clean-up workers sent to Chornobyl between 1986 and 1990 interviewed 18 years after the accident (71% participation rate) and 397 geographically matched controls interviewed as part of the Ukraine World Mental Health Survey 16 years after the accident. The World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI) was administered. Relatively more clean-up workers than controls experienced depression (18.0% v. 13.1%) and suicide ideation (9.2% v. 4.1%) after the accident. In the year preceding interview, the rates of depression (14.9% v. 7.1%), post-traumatic stress disorder (PTSD) (4.1% v. 1.0%) and headaches (69.2% v. 12.4%) were elevated. Affected workers lost more work days than affected controls. Exposure level was associated with current somatic and PTSD symptom severity. Thus, long-term mental health consequences of Chornobyl were observed in clean-up workers [69].

Risk perception of radiation accidents, radiological terrorist attacks, as well as nuclear conflicts and nuclear war are substantially different from

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

сприйняття стихійних лих і воєн без застосування зброї масового знищення. Клінічні особливості відповідних психічних розладів включають в себе основні критерії ПТСР – «занурення» в досвід, «уникнення», «збудливість», і «дефіцит соціального функціонування» [70]. «Радіаційний» ПТСР включає в себе феномен «флешфорвард» і антисипаторний (передбачаючий) стрес (проекція страху і небезпеки до майбутнього); соматоформні розлади (депресія, ситуаційна та особистісна тривога); нейрокогнітивного дефіцит (порушення пам'яті і уваги, особливо аудіовербальної пам'яті і навчання, проактивної та ретроактивної інтерференції, мозочкові і стовбурові симптоми, інтелектуальні зміни). В УЛНА на ЧАЕС потовщений компонент інтима-медіа, збільшена частота стенозу загальних сонних артерій, а також загальних та лівої внутрішньої сонної артерії. У постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи з ПТСР виявлені зміни біоелектричної активності мозку, що включають як зменшення бета- і тета-потужності, так і збільшення альфа-потужності. ПТСР після радіаційної аварійної ситуації характеризується коморбідністю психопатології, нейрокогнітивного дефіциту і цереброваскулярної патології з підвищеним ризиком розвитку церебрального атеросклерозу та інсульту. Церебральною основою цього ПТСР можна вважати порушені зв'язки між пірамідальними клітинами кори головного мозку і гіпокампу, а також глибоких структур головного мозку [71].

Депресія є одним з найбільш значних і довгострокових наслідків атомних бомбардувань, ядерних випробувань та інших радіаційних надзвичайних ситуацій. УЛНА на ЧАЕС мають збільшені поширеність депресії (18,0 % і 13,1 % в контрольній групі) і рівень самогубств [69]. Депресія в основному спостерігається в структурі органічних психічних розладів на тлі цереброваскулярних захворювань. У клінічній картині переважають астеноадинамічні і астеноапатичні депресії. Депресивні розлади при радіаційних аварійних ситуаціях багатофакторні внаслідок впливу комплексу психогенних і радіологічних факторів аварії, а також дії традиційних чинників ризику, соматичних і неврологічних захворювань, генетичної схильності тощо. У той же час, вплив іонізуючої радіації є фактором у генезі депресії. Цей вплив може бути як прямим (дія на ЦНС), так і опосередкованим через соматичні та неврологічні відхилення (мультиорганна дисфункція), а також в результаті різних патогенетичних механізмів впливу іонізуючої радіації на головний мозок, які були виявлені останнім часом [72].

perception of natural disasters and wars without use of weapons of mass destruction. Clinical features here include the major criteria of PTSD – «immersion» in the experience, «avoidance», «hyperexcitability», and «social functioning deficit» [70]. «Radiation» PTSD includes «flash-forward» phenomena and anticipating stress (projection of fear and danger to the future); somatoform disorders (depression, trait and state anxiety); and neurocognitive deficit (impaired memory and attention, auditory-verbal memory and learning, proactive and retroactive interference, cerebellar and stem symptoms, intellectual changes). The intima-media component thickness, common carotid arteries, and common and left internal carotid arteries stenosis rates are increased in the clean-up workers. Changes of bioelectrical brain activity as a decrease of beta- and theta-power, together with an increase of alpha-power, were found in the Chornobyl accident survivors with PTSD. PTSD following radiation emergency is characterized by comorbidity of psychopathology, neurocognitive deficit, and cerebrovascular pathology with increased risk of cerebral atherosclerosis and stroke. The cerebral basis of this PTSD is proposed to be an abnormal communication between the pyramidal cells of the neocortex and the hippocampus, and deep brain structures [71].

Depression is one of the most significant and long-term effect of the atomic bombings, nuclear testing and radiation emergencies. The participants of the accident at the Chornobyl nuclear power plant increased prevalence of depression (18.0% and 13.1% in controls) and suicide rates [69]. Depression is mainly observed in the structure of organic mental disorders against cerebrovascular disease. The clinical pattern is dominated by asthenoadynamic and asthenoapathetic depression. Depressive disorders in radiation emergencies are multifactorial, that is the result of exposure to the complex psychogenic and radiological accident's factors, impact of traditional risk factors, somatic and neurological diseases, genetic predisposition, etc. At the same time, exposure to ionizing radiation is a factor in the genesis of depression. This impact can be direct (to the CNS), and indirectly through the somatic and neurological abnormalities (multiorgan dysfunction) as well as by a variety of pathogenic mechanisms of ionizing radiation on the brain that have been discovered recently [72].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

У працівників, які перетворюють об'єкт «Укриття» ЧАЕС на екологічно безпечну систему, були досліджені потенційні ефекти малих і дуже малих доз ІВ. Виявлені порушення біоелектричної активності головного мозку і когнітивна дисфункція. Організовані типи електроенцефалограм стають дезорганізованими. Збільшуються спектральна дельта-потужність у лівій лобно-скроневій ділянці, тета- і альфа-потужність у лівій скроневій ділянці, з перерозподілом альфа-активності до фронтальної ділянки зі зниженням домінуючої частоти в лівій скроневій ділянці. Крім того, нейрокогнітивні тести показали наявність помірних когнітивних розладів. Цікаво, що працівники, які раніше зазнали впливу радіації без будь-яких наслідків, були більш стійкими до цих описаних патологічних змін. Дані порушення було запропоновано розглядати як когнітивні симптоми синдрому хронічної втоми (СХВ) внаслідок впливу малих доз ІВ та інших факторів ризику [73].

Цілком очевидно, що головний мозок, який розвивається, є надзвичайно радіочутливим. Проблема пошкодження мозку в утробі матері в результаті катастрофи на Чорнобильській АЕС є вельми дискусійною. Екстраполяція досвіду атомних бомбардувань в Японії і загальної медичної радіологічної практики на радіаційні аварії на Чорнобильській АЕС і, можливо, на Фукусіма Даїічі АЕС некоректна через наявність внутрішнього пренатального впливу радіоактивного йоду при аваріях на ядерних реакторах.

ВООЗ в 1992–1995 роках реалізувала пілотний проект «Внутрішньоутробне ураження головного мозку» в рамках «Міжнародної програми з медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС» (ІРНЕСА). Аналіз результатів в Білорусі, Російській Федерації і Україні показали наступні факти: 1) поширеність легкої розумової відсталості у дітей, опромінених внутрішньоутробно, вище, ніж в контрольних групах; 2) тенденцію до збільшення числа випадків емоційних і поведінкових розладів у дітей, опромінених пренатально; 3) збільшення поширеності межових нервово-психічних розладів у батьків дітей, опромінених *in utero* [74]. Однак ці результати не були однозначно визнані на міжнародному рівні. Можливий зв'язок психоневрологічних ефектів і доз пренатального опромінення залишився недослідженим, а оцінка психічного здоров'я опромінених внутрішньоутробно дітей і визначення етіології виявлених у них нервово-психічних розладів суперечливі [5, 6, 61–68].

Проведено багато досліджень постраждалих, які знаходилися у молодшому віці або *in utero* на момент Чорнобильської катастрофи, і проживали як поруч з

The potential effects of low and very low doses of IR were studies in workers on transformation of the «Shelter» object of the ChNPP into an ecologically-safe system which show qEEG abnormalities and cognitive dysfunctions. The organized type of qEEG shifted towards the disorganized one. An increase of spectral delta-power in the left frontotemporal area, of theta- and alpha-power in the left temporal area, with redistribution of alpha-activity to the front and reduction of dominant frequency in the left temporal area, were registered. Further, neurocognitive tests revealed the presence of mild cognitive disorders. Interestingly, those subjects previously exposed to radiation with no consequences, were more resistant to these detrimental effects. Taken together, the disturbances observed may be considered as cognitive symptoms of a chronic fatigue syndrome (CFS) resulting from the exposure to low doses IR and other risk factors [73].

It is axiomatic that the developing brain is extremely radiosensitive. The problem of brain damage in utero as a result of the Chornobyl catastrophe is highly discussible. An extrapolation of the Japanese atomic bombing experience and the general medical radiological experience on radiological accidents at the Chornobyl NPP and probably at Fukushima Daiichi NPP also is incorrect because of presence of internal prenatal exposure to radioiodine in these nuclear accidents.

The WHO in 1992–1995 implemented a pilot project «Brain Damage in Utero» within «International Program on the Health Effects of the Chernobyl Accident» (IPHECA). Analysis of the results in Belarus, the RF and Ukraine showed the following facts: 1) prevalence of mild mental retardation in children exposed in utero is higher than the same in the control groups; 2) increasing trend in the incidence of emotional and behavioural disorders in children exposed *in utero*; 3) increased prevalence of borderline neuropsychiatric disorders in parents of prenatally exposed [74]. However, these results have not been definitely recognized internationally. Possible relation of neuropsychiatric effects and doses of prenatal exposure remained unstudied, whereas the assessment of mental health of children exposed in utero and aetiology of neuropsychiatric disorders revealed in them is still contradictory [5, 6, 61–68].

Very young children and those been *in utero* who lived near the plant when it exploded or in severely contaminated areas, have been the subjects of

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ЧАЕС, так і на інших радіоактивно забруднених територіях. Однак результати цих робіт суперечливі. Недавні дослідження пренатально опромінених осіб, проведені в Києві, Норвегії та Фінляндії, показали специфічні нейропсихологічні і психологічні порушення, пов'язані з радіаційним впливом, тоді як в інших дослідженнях не виявили будь-яких істотних когнітивних порушень і змін психічного здоров'я у цих осіб. У популяційних дослідженнях повідомлено про підвищені показники поганої самооцінки здоров'я, а також клінічної та субклінічної депресії, тривоги і ПТСР. Постраждалі матері залишаються групою високого ризику цих розладів, в першу чергу через побоювання несприятливого впливу на здоров'я їх сімей. Таким чином, довгострокові наслідки порушень психічного здоров'я продовжують залишатися проблемою [63, 64].

Особи, опромінені внутрішньоутробно і в дитинстві, є особливою цільовою групою з високим ризиком радіаційних ефектів і нейродегенеративних захворювань: вплив на незрілий головний мозок не виключає можливості розвитку радіаційно-індукованих ефектів через тривалий час. Чорнобильські дані свідчать, що опромінені діти можуть мати підвищений ризик ефектів на головний мозок, що розвивається (когнітивні порушення, емоційно-поведінкові розлади, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ),та ін. [5, 6, 61–68].

Погляди на походження нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи вкрай спірні. Церебральні ефекти малих доз ІВ, особливо цереброваскулярні хвороби та когнітивні порушення, знаходяться у фокусі наукових інтересів у всьому світі. Збільшення пулу даних підтримує точку зору про радіочутливість ЦНС. Існує низка механізмів радіоцеребральних ефектів, а саме: порушення нейрогенезу в гіпокампі, зміни у профілі експресії генів, запальні реакції, зміни нейросигналювання, апоптична загибель клітин, клітинна загибель і ураження за рахунок опосередковано вторинного пошкодження, «судинно-гліальний союз» та ін. [2, 5–8, 37, 38, 61–68, 71–73, 75–83]. У той же час, кортиколімбічна система є мішенню для радіаційного ураження головного мозку, де дисфункція нейрогенезу у гіпокампі має вирішальне значення [8].

Повідомлено про асоціації між професією і нейродегенеративними захворюваннями. Найвище відношення шансів смертності визначено для пресенільної деменції у стоматологів, для хвороби Паркінсона – у біологів, а також для захворювань рухового нейрона – у ветеринарії, тобто укатегорій, які зазнають впливу різних екологічних токсикантів, в тому числі ІВ.

considerable research, but the findings are inconsistent. Recent studies of prenatally exposed children conducted in Kyiv, Norway and Finland point to the specific neuropsychological and psychological impairments associated with radiation exposure, whereas other studies found no significant cognitive or mental health effects in exposed children grown up. General population studies report the increased rates of poor self-rated health as well as clinical and subclinical depression, anxiety, and PTSD. Mothers of young children exposed to the disaster remain a high-risk group for these conditions, primarily due to the lingering worries about the adverse health effects on their families. Thus the long-term mental health consequences continue to be a concern [63, 64].

Taking together, those prenatally and in childhood exposed are a particular target group with a high sensitivity for the correlation of radiation and neurodegenerative diseases: they have still an immature brain and a long-life expectancy allowing radiation-induced effects with a prolonged latency to develop. Chernobyl data would suggest that children might be at higher risk for detrimental effects on the developing brain (cognitive impairment, emotional-behavioral disorders, attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), and others [5, 6, 61–68].

The opinions on the point of genesis of the Chornobyl neuropsychiatric aftermath are extremely controversial. At the same time, the cerebral effects of low doses of ionizing radiation, especially the cerebrovascular disease and cognitive impairment are in the focus of research interest worldwide. An increasing pool of data supports the radiosensitivity of the CNS. There are several mechanisms of radiocerebral effects, namely the disrupted neurogenesis in the hippocampus, changes in the gene expression profile, neuroinflammatory response, neurosignaling alterations, apoptotic cell death, cell death and injury mediated by secondary damage, «glial-vascular union», etc. [2, 5–8, 37, 38, 61–68, 71–73, 75–83]. At the same time, the cortical-limbic system is a target for the radiation brain damage where hippocampal neurogenesis dysfunction is crucial [8].

Associations between occupation and neurodegenerative diseases were also reported, with the highest mortality odds ratio for presenile dementia in dentists, for Parkinson's disease in biological scientists, and for motor neuron diseases in veterinarians – all categories exposed to various environmental toxicants, including IR. No significant

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Ніяких істотних збільшених ризиків не було зареєстровано для діагностичних медичних працівників, а у радіологічних техніків ризики знижені [49].

Недавні дослідження працівників в катетеризаційній серцевій лабораторії у порівнянні з іншими медиками показали значні зміни деяких когнітивних функцій, зокрема, відстроченого запам'ятовування, візуальної короткочасної пам'яті, семантичних лексичних здібностей, зниження пам'яті і швидкості мови. Ці порушення можуть свідчити про зміни деяких структур лівої півкулі, які найбільшою мірою опромінюються у персоналу інтервенційної кардіології [81].

Останнім часом опублікований аналіз смертності серед 11 311 американських колишніх стюардес, які зазнавали впливу космічної радіації, в тому числі ІВ до 10 мЗв на рік. Космічне випромінювання відрізняється від земного ІВ і складається в основному із заряджених частинок і нейтронів, причому нейтрони формують 40–60 % еквівалентної дози при середній висоті польоту. Отримані результати показали підвищену смертність від алкоголізму, утоплення та самопошкоджень серед жінок і збільшення, хоча й незначне, смертності при розладах психіки і поведінки (стандартизований показник смертності = 1,39; 95 % ДІ: 0,88–2,08). Серед жінок стюардес також спостерігається недостовірне збільшення смертності від самогубств (19 %). Ризики радіаційного ушкодження головного мозку були нещодавно окреслені програмою освоєння людиною космічного простору. Гострі ризики для ЦНС включатимуть: змінені когнітивні функції, знижені рухові функції, а також порушення в поведінці; віддалені ризики містять деменцію і передчасне старіння; всі вони пов'язані з порушенням гіпокампального нейрогенезу [84, 85].

Було запропоновано, що цереброваскулярні захворювання і деякі інші нервово-психічні розлади можна розглядати як стохастичні ефектималих доз радіації, тобто ефекти, які відбуваються випадково і які можуть виникнути без порогового рівня дози, ймовірність яких пропорційна радіаційній, а їх тяжкість не залежить від дози [5, 61].

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Радіаційне ураження головного мозку не відбувається у вигляді поодинокої негайної події. Воно є динамічним і багатофазним процесом, що триває протягом довгого часу, характеризується патологічними змінами судин і мієліну, в результаті пошкодження судин, ураження білої речовини і коагуляційного некрозу [86–89]. З точки зору патофізіології, результати досліджень *in vitro*

increased risks were reported for health diagnostic practitioners, and decreased for radiological technicians [49].

Recent studies on workers in a cardiac catheterization laboratory showed significant alterations of some cognitive functions, in particular the delayed recall, visual short-term memory, and semantic lexical access ability, lower memory and verbal fluency performances, as compared with other kind of medical workers. These reduced skills suggest alterations of some left hemisphere structures that are more exposed to IR in interventional cardiology staff [81].

Recently, a mortality analysis was published gathered from amongst 11,311 former US flight attendants, exposed to cosmic radiation, including IR, up to 10 mSv per year. Cosmic radiation is quantitatively different from terrestrial IR and consists primarily of charged particles and neutrons, with neutrons contributing 40–60% of the dose equivalent at average flight altitude. The findings showed an elevated mortality for alcoholism, drowning and interventional self-harm among women and an increased, albeit non significantly, mortality for mental psychoneurotic and personality disorders (Standardized mortality ratio=1.39; 95% CI: 0.88–2.08). Amongst female flight attendants, a non-significant increase in mortality from suicide (19%) was also observed. The risk of brain damage following radiation exposure has been recently stressed by the program of human exploration of space. The acute CNS risks would include: altered cognitive function, reduced motor function, and behavioral changes, with late risks encompassing dementia and premature aging, all related to impaired hippocampal neurogenesis [84, 85].

It waspropose that the cerebrovascular diseases and some other neuropsychiatric disorders could be considered as the stochastic effects of a low-dose radiation, i.e. effects that occur by chance and which may occur without a threshold level of dose, whose probability is proportional to the dose and whose severity is independent from the dose [5, 61].

PATHOPHYSIOLOGY

The IR-related brain injury does not occur as a single, immediate event. It is considered a dynamic and multiphasic process occurring over time, characterized by pathological changes of vessels and myelin, resulting in vascular damage, white matter injury and coagulation necrosis [86–89]. In terms of pathophysiology, *in vitro* findings showed

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

показали, що ІВ призводить до загибелі нейронів [90]. Крім того, результати досліджень *in vivo*, проведені на тваринах, свідчать про значне пошкодження головного мозку після опромінення. Гістологічні зміни і когнітивні функції були досліджені в головному мозку 20 щурів лінії Fischer 344 у віці шести місяців після опромінення головного мозку. Паралельно з порушеннями когнітивних функцій, які були виявлені у завданні у водному лабіринті і завданні пасивного уникнення, повідомляється про відповідне пошкодження головного мозку, зокрема, демієлінізацію, що в деяких випадках супроводжується некрозом мозолистого тіла і білої речовини тім'яної ділянки поруч із *corpus callosum*. Ділянки мозку без некрозу, проте, характеризувалися зниженням вмісту основного білка мієліну, порушеннями нейрофіламентів і підвищенням рівня кислих фібрилярних гліальних білків з гліозом. Ці гістологічні зміни структур головного мозку після опромінення були аналогічні тим, що знайдені при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороби Альцгеймера і Бінсвангера та розсіяний склероз [91–93].

Нейрозапалення було розцінене як важливий компонент реакції голоного мозку на ІВ [31, 88]. Насправді, збільшення активованої (наприклад, що експресує CD68) мікроглії після опромінення, дозволило висловити припущення, що це може сприяти порушенням нейрогенезу і пошкодженню гіпокампу, котрі були багато разів описані в моделях на тваринах. При радіотерапії шар гранулярних клітин гіпокампу, здатний до регенерації, пошкоджувався меншими дозами радіації, ніж ті, що викликають радіаційне ураження гліальних клітин або нейронів [31]. У даний час існують переконливі докази того, що у дорослих гальмування нейрогенезу в зубчастій звивині гіпокампу впливає на навчання і пам'ять. Зокрема, короткочасна пам'ять дуже чутлива до зменшення нейрогенезу [94]. У деяких дослідженнях показано, що негативний вплив радіотерапії на гіпокампальний нейрогенез був незворотнім, тоді як у інших спостерігали відновлення, можливо, пов'язане з реплікацією нейрональних попередників [95]. У головному мозку щурів, були визнані бімодальні ефекти опромінення: ураження при опроміненні у малих дозах було асоційоване з підвищеною компенсаторною проліферацією клітин-попередників, в той час як за дії великих доз цієї компенсаціїбракувало. В іншому дослідженні на тваринах, через дванадцять місяців фракціоноване опромінення головного мозку не призвело до втрати нейронів або зменшення обсягу гіпокампу [96]. Крім загибелі нейронів, виявляються функціональні зміни після оп-

that IR lead to neuronal death [90]. Moreover, *in vivo* studies, carried out in animals, reported significant brain damage following IR. Histological changes, as well as cognitive functions, were investigated in the brain of 20 Fischer 344 rats aged six months treated with whole brain irradiation. In parallel to cognitive functions impairment, as revealed by the water maze task and the passive avoidance task, a relevant brain damage was reported, in particular demyelination, in some cases accompanied by necrosis in the corpus callosum and the parietal white matter close to the *corpus callosum*. The brain areas without necrosis were, however, characterized by decreased myelin basic proteins, alterations of neurofilaments and increased glial fibrillary acidic proteins with gliosis. These histological alterations of the brain structures after IR were similar to those found in neurodegenerative conditions such as Alzheimer's disease, Binswanger's disease and multiple sclerosis [91–93].

The occurrence of neuroinflammation was found to be a significant component of the brain response to IR [31, 88]. In fact, an increased number of activated (e.g. CD68-expressing) microglia has been reported after IR, so that it has been hypothesized that this might contribute to the alteration of the neurogenesis and to the hippocampal damage often described in animal models. The hippocampal granule cell layer, which are those capable to regenerate, has been found to be injured by RT, even at lower doses than those believed to damage glial cells or neurons [31]. There is now convincing evidence that inhibition of adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus affects learning and memory. In particular, the memory linking past events to the context seems to be very sensitive to a reduction of the neurogenesis [94]. In some studies, the negative effect of RT on hippocampal neurogenesis was irreversible, while in others a recovery was observed, possibly related to the replication of the neural precursors [95]. In the rat brain, the effects of irradiation were found to be bimodal: the damage from a low-dose of IR was associated with enhanced compensatory proliferation of precursors, while that from a high dose of IR lacked this compensation. In another animal study, after twelve months, fractionated whole brain IR was not associated with a loss of neurons or a reduction in the hippocampal volume [96]. Besides neuronal death, functional alterations have been demonstrated following massive IR expo-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ромінення. Зокрема, субодиниці глутаматних рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) гіпокампу порушуються після впливу ІВ [96].

Значне збільшення захворюваності на цереброваскулярні захворювання виявлене в когорті ядерних працівників, виробничого об'єднання «Маяк» (Російська Федерація) з поглиненими дозами зовнішнього гамма-випромінювання більше 0,1 Гр в порівнянні з меншими дозами; також захворюваність на цереброваскулярні захворювання значно вища серед працівників із загальною поглинутою дозою внутрішнього альфа-опромінення печінки від інкорпорованого плутонію більше, ніж 0,01 Гр в порівнянні з опроміненими у менших дозах [97]. Це дослідження надає докази шкідливого впливу хронічного опромінення у малих дозах на виникнення цереброваскулярної патології, але не безпосередньо на когнітивні функції. Існує також все більше доказів того, що цереброваскулярні дисфункції можуть бути відповідним патогенним фактором при хворобі Альцгеймера [98], оскільки це може спровокувати нейродегенерацію з бета-амілоїдними бляшками в головному мозку і стінках судин, що характерно для хвороби Альцгеймера [99].

Інші нейродегенерації, як хвороба Паркінсона (ХП), можуть бути наслідком гістологічних змін внаслідок хронічного локального запалення після опромінення [100, 101]. Окислювальний стрес може бути залучений в прогресії ХП, бо підвищені рівні активних форм кисню (АФК) пошкоджують цільові нейрони.

Після локального опромінення всього головного мозку (5 Гр рентгенівського опромінення) мишей виявлена активація мікроглії. Внаслідок цього мікроглія може зумовити викид великої кількості іонів супероксиду в навколишнє оточення, що сприяє збільшенню рівня АФК. На молодих мишах, в яких опромінили головний мозок, показано, що малі дози ІВ індукують нейрозапалення в гіпокампі, що викликає зниження когнітивних функцій в результаті пригніченого нейрогенезу у гіпокампі. Активація мікроглії і зменшення гіпокампального нейрогенезу прямо пропорційні дозі опромінення.

Дофамінергічні нейрони найбільш уразливі до окислювального стресу порівняно з іншими структурами мозку. Це пов'язано з низьким внутрішньоклітинним рівнем антиоксидантів і підвищеним споживанням кисню та метаболізмом кальцію, що веде до більш високих рівнів АФК. Припускають, що порушення метаболізму дофаміну і мітохондріальна дисфункція самі по собі є причинними факторами підвищених рівнів АФК при ХП [102].

sure. In particular, the subunits of the hippocampal N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptors resulted to be altered after RT [96].

A significant increase in the incidence of cerebrovascular disease (CVD) have been demonstrated in a cohort of nuclear workers employed at the Mayak Production Association (Russian Federation)with total absorbed external gamma-ray doses greater than 0.1 Gy compared to those exposed to lower doses and that CVD incidence was also significantly higher among workers with total absorbed internal alpha-particle doses to the liver from incorporated plutonium greater than 0.01 Gy compared to those exposed to lower doses [97]. This study provides evidence for the harmful effects of chronic low dose on cerebrovascular system and not directly on cognition. There is also increasing evidence that cerebrovascular dysfunctions may be a relevant pathogenic factor in Alzheimer's disease [98], as it may provoke neurodegeneration with amyloid-b plaque formation in the brain and the vessel wall, respectively, which are characteristics of Alzheimer's [99].

Neurodegeneration in other conditions as Parkinson's disease (PD) may be a consequence of histological alterations due to chronic local inflammation after IR [100, 101]. Oxidative stress may be involved in PD progression, as increased levels of reactive oxygen species (ROS) have been shown to damage the target neuronal cells.

Microglia activation has been shown after local whole brain irradiation (5 Gy-X-rays) of mice. As a result microglias can produce and release large numbers of superoxide ions into the surroundings, contributing to increased levels of ROS. Young mice exposed to whole brain irradiation showed that low doses of ionizing radiation induced neuroinflammation in the hippocampus that was associated with a decline in cognitive functions via reduced hippocampal neurogenesis. Studies demonstrated that microglia activation and decreased hippocampal neurogenesis were directly proportional to the radiation dose.

The dopaminergic neurons are more vulnerable to oxidative stress compared with other brain structures. This is attributed to their low intracellular levels of antioxidants and elevated rate of oxygen consumption and calcium metabolism leading to higher ROS levels. It is postulated that dopamine metabolism and dysfunctions of mitochondria are themselves the causal factors for the elevated ROS levels seen in PD [102].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Ймовірно, що порушення в метаболізмі нейронів для компенсації втрати дофаміну і, тим самим підвищення рівня дофаміну [103], може сприяти мітохондріальним дефектам і збільшенню АФК під час прогресування ХП.

Відомо, що малі дози ІВ можуть призводити до негайного і постійного погіршення стану кардіальних мітохондрій, комплексів I і III, які є основними мішенями [104]. Механізм радіаційно-індукованої мітохондріальної дисфункції як в серці, так і головному мозку не до кінця зрозумілий. ІВ може безпосередньо взаємодіяти з мітохондріальною ДНК (мДНК), індукуючи мутації і делеції, або опосередковано через утворення активних гідроксильних радикалів [104].

Слід зазначити, що неушкоджена мітохондріальна динаміка (поділ, злиття, міграція) має важливе значення для нейротрансмісії, синаптичного функціонування і виживання нейронів. Порушення мітохондріальної активності може призвести до нейродегенерації при ХП. Погіршення мітохондріальної динаміки відбувається на ранніх стадіях розвитку ХП [105].

Узагальнюючи, можна сказати, що мітохондрії відіграють ключову роль не тільки в хворобі Паркінсона, але й при хворобі Альцгеймера. Це наголошує на багатофакторній ролі мітохондрій у різних клітинних функціях в головному мозку. Генералізоване пригнічення мітохондріального ланцюга електронного транспорту спостерігається у пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Збільшення оксидантного стресу при цій хворобі може виникати в результаті порушень окисного фосфорилювання; є докази того, що дефіцит комплексу I відіграє важливу роль у патофізіології хвороби Альцгеймера [106].

Модель передбачає, що мітохондрії відіграють центральну роль в реакції на опромінення з подальшим нейрозапаленням і оксидативним стресом. Послідовні клітинні ефекти лежать в основі редукції нейрогенезу і цереброваскулярних порушенняхта подальшій нейродегенерації.

ПЕРСПЕКТИВИ

Нам потрібно більше даних стосовно радіоцеребральних ефектів, особливо за межами моделі радіотерапії, в діапазоні малих до помірних доз. Це особливо актуально як для наукової спільноти, так і всього соціуму через велику кількість пацієнтів і фахівців, залучених до впливу ІВ, беручи до уваги також те, що існує відносна відсутність обізнаності лікарів і пацієнтів щодо радіаційних доз та їх ефектів [107]. Зокрема, сучасна складна модель представлена

It seems more plausible that the shift in the metabolism of surviving neurons to compensate dopamine loss and, thereby increase dopamine level [103] may contribute to mitochondrial defects and ROS increase during PD progression.

It is known that low doses of IR may cause immediate and persistent impairment of cardiac mitochondria, Complexes I and III being the main targets [104]. The mechanism of radiation-induced mitochondrial dysfunction both in the heart and brain is not completely understood. Ionizing radiation may directly interact with mitochondrial DNA (mtDNA) inducing mutations and deletions or indirectly through the formation of reactive hydroxyl radicals [104].

It is noteworthy that intact mitochondrial dynamics (fission, fusion, migration) are essential for neurotransmission, synaptic maintenance and neuronal survival. Disturbances of mitochondrial activity may lead to neurodegeneration in PD. Impairment of mitochondrial dynamics happens early in the development of PD [105].

Taken together, mitochondria may not only play a key role in PD, but also in AD. This stresses the multifactorial role of mitochondria in the different cellular actions within the brain.A generalised depression of the mitochondrial electron transport chain activity has been observed in AD patients. Increased oxidative stress found in the AD may result from oxidative phosphorylation defects; there is evidence that Complex I defects in particular may play an important role in the AD physiology [106].

The model suggests that mitochondria play a central role in the radiation response followed by neuroinflammation and oxidative stress. Subsequent cellular effects lie in the reduction in neurogenesis and cerebrovasculature followed by neurodegeneration.

OUTLOOK

The crucial point is that, with no doubt, we need more data on radiocerebral effects, especially outside the RT model, as well as in the low-to-moderate dose range. This is particularly relevant for both the scientific and social side due to the high number of patients and professionals involved, taking into account also that the downside of IR is magnified by the relative lack of awareness by doctors and patients of doses and effects of diagnostic IR [107]. In partic-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

інтервенційними радіологами, які зазнають професійного опромінення всього тіла протягом кар'єри від 100 до 200 мЗв і опромінення голови у діапазоні від 1 до 3 Гр, при яких можливі нейропсихологічні і нейропсихіатричні ефекти. При вивченні популяції фахівців катетеризаційних лабораторій, ми також повинні враховувати істотні обмеження епідеміологічного підходу, який вимагає залучення великих груп населення для моніторингу протягом десятиріч, щоб виявити клінічно значущі ризики, які можуть бути навіть помірного рівня [77, 108]. Скоріше за все, як це було запропоновано НКДАР, ми повинні зосередитися на субклінічних кінцевих точках і біомаркерах, тому що саме ця інформація є найбільш корисною [1]. Уроки аварії на Чорнобильській АЕС та наявні дані щодо радіологічних медичних фахівців свідчать, що малі радіаційні дози можуть викликати прогресуючу цереброваскулярну патологію і когнітивні порушення, що, можливо, пов'язано з особливою радіочутливістю гіпокампу і кортико-лімбічноїсистеми.

У інтервенційних кардіологів краніальне опромінення дуже неоднорідне і залежить від проекції: дози на лівий і правий гіпокамп можуть відрізнятися до 2,5 раза; за певних умов доза опромінення лівого гіпокампу може бути в два рази вищою за ефективну дозу, оцінену за допомогою звичайного алгоритму подвійної дозиметрії. Професійні дози опромінення гіпокампу можуть подолати поріг потенційних когнітивнихі емоційно-поведінкових порушень. Таким чином, вкрай необхідними є поглиблені дослідження ефектів опромінення головного мозку персоналу інтервенційної радіології [109].

Сучасні уявлення про радіаційне ураження головного мозку більше не зосереджені тільки на поєднаних пошкодженнях ендотелію церебральних судин і нейроглії. В даний час очевидно, що радіаційноіндуковане ушкодження головного мозку є більш складним і включає в себе нейрональні порушення, інгібіцію нейрогенезу, зміни теломер, нейрональний апоптоз, патологічне нейросигналювання, зміну експресії генів, пошкодження мітохондріальної ДНК і РНК, зміни мембран нейронів та іонних каналів, нейрозапалення, поліорганну дисфункцію, аутоімунні механізми, порушення обміну речовин і, можливо, деякі інші.

Майбутні дослідження повинні сприяти отриманню в найближчі роки доказової бази для відповіді на невирішене питання про нейропсихіатричні наслідки впливу малих і помірних радіаційних доз та їх біоло-

ular, a challenging model is represented by contemporary interventional radiologists, who may receive a whole body exposure after a professional lifetime around 100 to 200 mSv and a head dose in the range of 1 to 3 Gy, falling well within the range of possible neuropsychological and neuropsychiatric effects. In studying this population of catheterization laboratory professionals, we also need to be aware of the substantial limitations of the epidemiological approach, which requires very large populations followed-up for decades to detect clinically overt risks that can be even of moderate entity [77, 108]. Rather, as suggested by UNSCEAR, we should focus on subclinical endpoints, as well as biomarkers, since this information is more likely to lead to insight [1]. The lesson derived from the Chornobyl disaster and the existing data on radiological medical professionals, would indicate that low IR low doses may trigger progressive cerebrovascular pathology and cognitive impairments, perhaps related to a peculiar radiosensitivity of the hippocampus and of the cortical-limbic system.

In interventional cardiologists cranial irradiation is very heterogeneous and depended on the projection: doses of the left and right hippocampi may be different up to a factor of 2.5; under certain conditions, the dose of the left hippocampus may be twice the effective dose, estimated by conventional double dosimetry algorithm.The professional span doses of the irradiated hippocampus may overcome the threshold able to provoke possible cognitive and emotional behavioral impairment. Therefore, in depth studies of the effects of brain irradiation in occupationally exposed interventional medical personnel appear urgently needed and crucial[109].

Contemporary opinions about the mechanisms of IR brain damage are no longer focused only on the combining damage of cerebral vascular endothelium and of neuroglia. Nowadays, it is evident that the IR-induced brain damage is more complex and involves both neuronal pathways, neurogenesis inhibition, telomere changes, neuronal apoptosis, abnormal neurosignaling, modification of gene expression, damage of mitochondrial DNA and RNA, alterations of neuronal membranes and ion channels, neuroinflammation, multiorgan dysfunction, autoimmune pathways, metabolic disorders and probably several others.

Future studies should promote in the forthcoming years the necessary evidence-base required to answer the unresolved issue of the neuropsychiatric effects of low-to-moderate IR exposure and

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

гічних механізмів, поряд з підвищенням усвідомлення ризику і необхідності оптимізації радіологічного захисту всіх пацієнтів і фахівців, залучених до потенційно небезпечних радіаційних ситуацій.

of the underlying biological mechanisms, together with an increased awareness of the risk and protection of all individuals and professionals involved in hazardous contexts.

Заява про конфлікт інтересів

Автори заявляють, що конфлікту інтересів не існує.

Conflict of Interest Statement

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), Sources and effects of ionizing radiation, United Nations, New York, 2010[Electronic resource]. - Available at: http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_B.pdf.

2. Picano E. Sustainability of medical imaging/E. Picano // BMJ. - 2004. - Vol. 328(7439). - P. 578-580.

3. International Commission on Radiological protection, 2012 Annual Report [Electrobic resource]. - Available at: http://www.icrp.org/docs/ICRP%20Annual%20Report%202012.pdf.

4. Tofilon P.J. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process/P. J. Tofilon,J. R. Fike // Radiat. Res. - 2000. - Vol. 153, no. 4. - P. 357-370.

5. Nervous system and psychosocial aspects /K.Loganovsky, A. Kovalenko,N.Chuprovskaja,Ye. Antipchuk,M. Bomko,A. Napreyenko [et al.] // Health Effects of the Chornobyl Accident: a Quarter of Century Aftermath / Eds.A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita. - Kyiv: DIA, 2011. - P. 461-490.

6. Nervous system / A. I. Nyagu, K. N. Loganovsky, N. Yu. Chuprovskaya,V. G. Kostychenko, E. A. Vaschenko,K. L. Yuryev [et al.] // Health Effects of the Chornobyl Accident/ Eds. A. Vozianov, V. Bebeshko, D. Bazyka. - Kyiv: DIA, 2003. - P. 143-176.

7. Ionizing radiation accelerating aging and neurodegeneration/ D. A. Bazyka, S. V. Volovik, K. G. Manton, K. N. Loganovsky, A. N. Kovalenko // Int. J. Psychophysiol. - 2004. - Vol. 54, no. 1-2. - P. 118-119.

8. Loganovsky K. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality following exposure to ionizing radiation /K.Loganovsky, T. Loganovskaja // Clinical Neuropsychiatry Journal of Treatment Evaluation. - 2013. - Vol. 10, no. 3-4. - P. 174.

9. Occupational health hazards in the interventional laboratory: time for a safer environment/ L. W.Klein, D. L.Miller, S.Balter, W.Laskey, D.Haines, A.Norbash [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. - 2009. - Vol. 20, Suppl. 7. - P. S278-S283. doi: 10.1016/j.jvir.2009.04.027.

10. Fischer A. W. Lokales amyloid im Gehirn / A. W. Fischer, H.Holfelder //Z. Chir. [Langenbeck's Archives of Surgery]. - 1930. - Vol. 227, no. 1. - P. 475-483.

11. Crossen J. R. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy / J. R. Crossen, D. Garwood, E. Glatstein, E. A. Neuwelt // J. Clin. Oncol. - 1994. - Vol. 12, no. 3. - P. 627-642.

12. Laack N. N. Cognitive sequelae of brain radiation in adults / N. N. Laack, P. D. Brown //Semin. Oncol.- 2004. - Vol. 31, no. 5. - P. 702-713.

13. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: the roots of controversy/ C. L.Armstrong, K.Gyato, A.

REFERENCES

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation [Internet]. New York:United Nations; 2010. Available at: http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_B.pdf

2. Picano E. Sustainability of medical imaging. BMJ. 2004;328(7439):578-80.

3. International Commission on Radiological protection, 2012 Annual Report [Internet]. Available at: http://www.icrp.org/docs/ICRP%20Annual%20Report%202012.pdf

4. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process, Radiat. Res. 2000;153(4):357-70.

5. Loganovsky K, Kovalenko A, Chuprovskaja N, Antipchuk Ye, Bomko M, Napreyenko A, et al. Nervous system and psychosocial aspects. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health Effects of the Chornobyl Accident: a Quarter of Century Aftermath. Kyiv: DIA; 2011. p. 461-90.

6. Nyagu AI, Loganovsky KN, Chuprovskaya NYu, Kostychenko VG, Vaschenko EA, Yuryev KL, et al. Nervous system. In: Vozianov A, Bebeshko V, Bazyka D, editors. Health Effects of the Chornobyl Accident. Kyiv: DIA; 2003. p. 143-76.

7. Bazyka DA, Volovik SV, Manton KG, Loganovsky KN, Kovalenko AN. Ionizing radiation accelerating aging and neurodegeneration. Int J Psychophysiol. 2004;54(1-2):118-9.

8. 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.

9. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, Norbash A, et al. Occupational health hazards in the interventional laboratory: time for a safer environment. J Vasc Interv Radiol. 2009 Jul;20(7 Suppl):S278-83. doi: 10.1016/j.jvir.2009.04.027.

10. Fischer AW, Holfelder H. Lokales amyloid im Gehirn. Z Chir. [Langenbeck's Archives of Surgery]. 1930 Jan;227(1):475-83. German.

11. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. J Clin Oncol. 1994 Mar; 12(3): 627-42.

12. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. Semin Oncol. 2004 Oct; 31(5): 702-13.

13. Armstrong CL, Gyato K, Awadalla AW, Lustig R, Tochner ZA. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation dam-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

W.Awadalla, R.Lustig, Z. A.Tochner // Neuropsychol. Rev. - 2004. - Vol. 14, no. 1. - P. 65-86.

14. Processing speed, working memory, and IQ: A developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy / J.Schatz, J. H. Kramer,A. Ablin, K. K. Matthay // Neuropsychology.- 2000. - Vol. 14, no. 2. - P. 189-200.

15. Sheline G. E. Therapeutic irradiation and brain injury / G. E.Sheline, W. M.Wara, V.Smith//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 1980. - Vol. 6, no. 9. - P. 1215-1228.

16. Radiotherapeutic effects on brain function: double dissociation of memory systems // C. L.Armstrong, B. W.Corn, J. E.Ruffer, A. A.Pruitt, J. E.Mollman, P. C.Phillips //Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.- 2000. - Vol. 13, no. 2. - P. 101-111.

17. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report/ S. F. Dunbar, N. J. Tarbell, H. M. Kooy, E. Alexander3rd, P. M. Black, P. D. Barnes [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1994. - Vol. 30, no. 3. - P. 531-539.

18. Armstrong C. L. Memory performance used to detect radiation effects on cognitive functioning / C. L.Armstrong, C. H.Stern, B. W.Corn //Appl. Neuropsychol.- 2001. -Vol. 8, no. 3. - P. 129-139.

19. The impact of frontal and non-frontal brain tumor lesions on Wisconsin Card Sorting Test performance/B. Goldstein,J. E. Obrzut,C. John,G. Ledakis,C. L. Armstrong // Brain Cogn. - 2004. - Vol. 54, no. 2. - P. 110-116.

20. Hampton R. R. Selective hippocampal damage in rhesus monkey impairs spatial memory in an open-field test / R. R. Hampton,B. M. Hampstead,E. A. Murray // Hippocampus. - 2004. - Vol. 14. - P. 808-818.

21. Imperato J. P. Effects of treatment on longterm survivors with malignant astrocytomas / J. P. Imperato, N. A. Paleologos,N. A. Vick // Ann. Neurol. - 1990. - Vol. 28. - P. 818-822.

22. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumor survivors after radiotherapy / T. B. Johannesen, H. H.Lien,K. H.Hole,K.Lote //Radiother. Oncol.- 2003. - Vol. 69, no. 2. - P. 169-176.

23. DeAngelis L. M. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases / L. M. DeAngelis, J. Y. Delattre,J. B. Posner // Neurology. - 1989. - Vol. 39, no. 6. - P. 789-796.

24. Roman D. D. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions / D. D. Roman,P. W. Sperduto // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1995. - Vol. 31. - P. 983-898.

25. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings / C. L. Armstrong, J. V.Hunter, G. E.Ledakis, B.Cohen, E. M.Tallent,B. H.Goldstein[et al.] //Neurology.- 2002. - Vol. 59, no. 1. - P. 40-48.

26. The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients / P. D. Brown, J. C. Buckner, J. H. Uhm,E. G. Shaw // Neuro. Oncol. - 2003. - Vol. 5, no. 3. - P. 161-167.

27. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors / I. J. Torres, A. J. Mundt, P. J. Sweeney, S. Llanes-Macy, L. Dunaway, M.Castillo,R. L.Macdonald // Neurology.- 2003. - Vol. 60, no. 7. - P. 1113-1118.

28. Olson J. D. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma / J. D. Olson, E. Riedel, L. M. DeAngelis // Neurology. - 2000. - Vol. 54, no. 7. - P. 1442-1448.

age to the brain: the roots of controversy. Neuropsychol Rev. 2004 Mar;14(1):65-86.

14. Schatz J, Kramer JH, Ablin A, Matthay KK. Processing speed, working memory, and IQ: A developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. Neuropsychology. 2000 Apr;14(2):189-200.

15. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980 Sep;6(9):1215-28.

16. Armstrong CL, Corn BW, Ruffer JE, Pruitt AA, Mollman JE, Phillips PC. Radiotherapeutic effects on brain function: double dissociation of memory systems. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 2000 Apr;13(2):101-11.

17. Dunbar SF, Tarbell NJ, Kooy HM, Alexander E 3rd, Black PM, Barnes PD et al. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Oct 15;30(3):531-9.

18. Armstrong CL, Stern CH, Corn BW. Memory performance used to detect radiation effects on cognitive functioning. Appl Neuropsychol. 2001;8(3):129-39.

19. Goldstein B, Obrzut JE, John C, Ledakis G, Armstrong CL. The impact of frontal and non-frontal brain tumor lesions on Wisconsin Card Sorting Test performance. Brain Cogn. 2004 Mar;54(2):110-6.

20. Hampton RR, Hampstead BM, Murray EA. Selective hippocampal damage in rhesus monkey impairs spatial memory in an open-field test. Hippocampus. 2004;14:808-18.

21. Imperato JP, Paleologos NA, Vick NA. Effects of treatment on longterm survivors with malignant astrocytomas. Ann Neurol. 1990;28:818-22.

22. Johannesen TB, Lien HH, Hole KH, Lote K. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumor survivors after radiotherapy. Radiother Oncol. 2003 Nov;69(2):169-76.

23. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. Neurology. 1989;39(6):789-96.

24. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31:983-98.

25. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, Cohen B, Tallent EM, Goldstein BH et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. Neurology. 2002 Jul 9;59(1):40-8.

26. Brown PD, Buckner JC, Uhm JH, Shaw EG. The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients Neuro Oncol. 2003 Jul;5(3):161-7.

27. Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, Llanes-Macy S, Dunaway L, Castillo M, Macdonald RL. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors Neurology. 2003 Apr 8;60(7):1113-8.

28. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. Neurology. 2000;54(7):1442-8.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

29. Value of 11C-methionine and PET in the diagnosis of low grade gliomas / F. Shishido, K. Uemura, A. Inugami, N. Tomura,S. Higano, H. Fujita [et al.] // Kaku Igaku. - 1990. - Vol. 27, no. 4. - P. 293-302. (in Japanese).

30. Neurobehavioral toxicity of total body irradiation: a follow-up in long-term survivors / M. Peper, S. Steinvorth, P. Schraube, S. Fruehauf, R. Haas, B. N. Kimmig[et al.] //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 2000. - Vol. 46, no. 2. - P. 303-311.

31. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction / M. L. Monje, S.Mizumatsu,J. R.Fike, T. D.Palmer //Nat. Med.- 2002. - Vol. 8, no. 9. - P. 955-962.

32. The underlying neurobiology of bipolar disorder / H. K. Manji, J. A. Quiroz, J. L. Payne, J. Singh, B. P. Lopes,J. S. Viegas,C. A. Zarate // World Psychiatry. - 2003. - Vol. 2, no. 3. - P. 136-146.

33. Whether ionizing radiation is a risk factor for schizophrenia spectrum disorders? / K. N. Loganovsky, S. V. Volovik, K. G. Manton, D. A. Bazyka,P. Flor-Henry // World J. Biol. Psychiatry. - 2005. - Vol. 6, no. 4. - P. 212-230.

34. Nakane Y. An example from the Japanese Register: Some long-term consequences of the A-bomb for its survivors in Nagasaki /Y. Nakane, Y. Ohta // Psychiatric case registers in public health / ed. by R. Giel, W. H. Gulbinat, J. H. Henderson. - Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1986. - P. 26-27.

35. Shore J. H. Psychiatric reactions to disaster: the Mount St. Helens experience / J. H. Shore, E. L. Tatum, W. M. Vollmer // Am. J. Psychiatry. - 1986. - Vol. 143, no. 5. - P. 590-595.

36. Irradiation in adulthood as a new model of schizophrenia / Y. Iwata, K. Suzuki, T. Wakuda, N. Seki, I. Thanseem, H. Matsuzaki[et al.] //PLoS One.- 2008. - Vol. 3, no. 5. - P. e2283. - doi: 10.1371/journal.pone.0002283.

37. Loganovsky K. N. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident / K. N. Loganovsky,T. K. Loganovskaja // Schizophr. Bull. - 2000. - Vol. 2, no. 4. - P. 751-773.

38. Gene expression, telomere and cognitive deficit analysis as a function of Chornobyl radiation dose and age: from in utero to adulthood / D. A. Bazyka, K. M.Loganovsky, I. M.Ilyenko, S. A.Chumak, M. O.Bomko//Probl. Radiac. Med. Radiobiol.- 2015. - Vol. 20. - P. 283-310.

39. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003 / Y. Shimizu, K. Kodama, N. Nishi, F. Kasagi, A. Suyama,M. Soda [et al.]// BMJ. - 2010. - Vol. 340. - P.b5349. - doi: 10.1136/bmj.b5349.

40. Neuron loss during early adulthood following prenatal low-dose X-irradiation in the mouse brain / H.Korr, H. Thorsten Rohde, J. Benders, M. Dafotakis, N. Grolms, C. Schmitz // Int. J. Radiat. Biol. - 2001. - Vol. 77, no. 5. - P. 567-580.

41. Direct and indirect effects of fetal irradiation on cortical gray and white matter volume in the macaque / L. D.Selemon, L. Wang, M. B. Nebel, J. G. Csernansky, P. S. Goldman-Rakic,P. Rakic // Biol. Psychiatry. - 2005. - Vol. 57, no. 1. - P. 83-90.

42. Selemon L. D.Selective reduction of neuron number and volume of the mediodorsal nucleus of the thalamus in macaques following irradiation at early gestational ages / L. D.Selemon, A. Begovi?,P. Rakic // J. Comp. Neurol. - 2009. - Vol. 515, no. 4. - P. 454-464. - doi: 10.1002/cne.22078.

29. Shishido F, Uemura K, Inugami A, Tomura N, Higano S, Fujita H et al. Value of 11C-methionine and PET in the diagnosis of low grade gliomas. Kaku Igaku. 1990;27(4):293-302 (in Japanese).

30. Peper M, Steinvorth S, Schraube P, Fruehauf S, Haas R, Kimmig BN et al. Neurobehavioral toxicity of total body irradiation: a follow-up in long-term survivors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jan 15;46(2):303-11.

31. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. Nat Med. 2002 Sep;8(9):955-62.

32. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, Zarate CA. The underlying neurobiology of bipolar disorder. World Psychiatry. 2003 Oct;2(3):136-46.

33. Loganovsky KN, Volovik SV, Manton KG, Bazyka DA, Flor-Henry P. Whether ionizing radiation is a risk factor for schizophrenia spectrum disorders? World J Biol Psychiatry. 2005;6(4):212-30.

34. Nakane Y, Ohta Y. An example from the Japanese Register: Some long-term consequences of the A-bomb for its survivors in Nagasaki. In: Giel R, Gulbinat WH, Henderson JH, editors. Psychiatric case registers in public health. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1986. p. 26-7.

35. Shore JH, Tatum EL, Vollmer WM. Psychiatric reactions to disaster: the Mount St. Helens experience. Am J Psychiatry. 1986;143(5):590-5.

36. Iwata Y, Suzuki K, Wakuda T, Seki N, Thanseem I, Matsuzaki H et al. Irradiation in adulthood as a new model of schizophrenia. PLoS One. 2008 May 28;3(5):e2283. doi: 10.1371/journal.pone.0002283.

37. Loganovsky KN, Loganovskaja TK. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Schizophr Bull. 2000;2(4):751-73.

38. Bazyka DA, Loganovsky KM, Ilyenko IM, Chumak SA, Bomko MO. Gene expression, telomere and cognitive deficit analysis as a function of Chornobyl radiation dose and age: from in utero to adulthood. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015 Dec;20:283-310.

39. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. BMJ. 2010 Jan 14;340:b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.

40. Korr H, Thorsten Rohde H, Benders J, Dafotakis M, Grolms N, Schmitz C. Neuron loss during early adulthood following prenatal low-dose X-irradiation in the mouse brain. Int J Radiat Biol. 2001 May;77(5):567-80.

41. 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 Jan 1;57(1):83-90.

42. Selemon LD, Begovi? A, Rakic P. Selective reduction of neuron number and volume of the mediodorsal nucleus of the thalamus in macaques following irradiation at early gestational ages. J Comp Neurol. 2009 Aug 1;515(4):454-64. doi: 10.1002/cne.22078.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

43. Distinct abnormalities of the primate prefrontal cortex caused by ionizing radiation in early or midgestation / L. D.Selemon, C. Ceritoglu, J. T. Ratnanather, L. Wang, M. P. Harms, K. Aldridge [et al.] // J. Comp. Neurol. - 2013. - Vol. 521, no. 5. - P. 1040-1053. - doi: 10.1002/cne.23217.

44. Selemon L. D.Motor stereotypies and cognitive perseveration in non-human primates exposed to early gestational irradiation / L. D.Selemon,H. R. Friedman // Neuroscience. - 2013. - Vol. 248. - P. 213-224. - doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.006. Epub 2013 Jun 13.

45. Lifetime prevalence of schizophrenia among individuals prenatally exposed to atomic bomb radiation in Nagasaki City / Y.Imamura, Y. Nakane, Y. Ohta, H. Kondo // Acta Psychiatr. Scand. - 1999. - Vol. 100, no. 5. - P. 344-349.

46. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation / K. N. Loganovsky, T. K. Loganovskaja, S. Y. Nechayev, Y. Y. Antipchuk, M. A. Bomko // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. - 2008. - Vol. 20, no. 3. - P. 274-291. - doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.3.274.

47. Childhood exposure to ionizing radiation to the head and risk of schizophrenia /S. Sadetzki, A.Chetrit, L.Mandelzweig, D.Nahon, L.Freedman, E.Susser,R.Gross //Radiat. Res.- 2011. - Vol. 176, no. 5. - P. 670-677.

48. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation / M. Yamada, H.Sasaki, Y.Mimori, F. Kasagi, S. Sudoh, J. Ikeda [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc.- 1999. - Vol. 47, no. 2. - P. 189-195.

49. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases / R. M. Park, P. A. Schulte, J. D. Bowman, J. T. Walker, S. C. Bondy, M. G. Yost [et al.]// Am. J. Ind. Med. - 2005. - Vol. 48, no. 1. - P. 63-77.

50. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers / M. Vrijheid, E. Cardis, P. Ashmore, A. Auvinen, J. M. Bae, H. Engels [et al.]// Int. J. Epidemiol. - 2007. - Vol. 36, no. 5. - P. 1126-1135.

51. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks / M. P.Little, T. V. Azizova, D. Bazyka, S. D. Bouffler, E. Cardis, S. Chekin [et al.] // Environ. Health Perspect. - 2012. - Vol. 120, no. 11. - P. 1503-1511. - doi: 10.1289/ehp.1204982.

52. Study of mortality among female nuclear weapons workers : Final report (Health-Related Energy Research Branch. Grant Numbers: 1R01 OHO3274, R01/CCR214546, R01/CCR61 2934-01.) [Electronic resiurce] / G. S. Wilkinson, N. Trieff, R. Graham,R. L. Priore ; National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations and Field Studies ;sponsor: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention.- Access at: http://www.cdc.gov/niosh/oerp/pdfs/2001-133g17.pdf.

53. Nested case-control study of external ionizing radiation dose and mortality from dementia within a pooled cohort of female nuclear weapons workers / R. F. Sibley, B. S.Moscato, G. S.Wilkinson, N.Natarajan //Am. J. Ind. Med.- 2003. - Vol. 44, no. 4. - P. 351-358.

54. The accelerated occurrence of age-related changes of organism in Chernobyl workers: a radiation-induced progeroid syndrome? / A. M. Polyukhov, I. V.Kobsar,V. I.Grebelnik,V. P.Voitenko // Exp. Gerontol.- 2000. - Vol. 35, no. 1. - P. 105-115.

43. Selemon LD, Ceritoglu C, Ratnanather JT, Wang L, Harms MP, Aldridge K et al. Distinct abnormalities of the primate prefrontal cortex caused by ionizing radiation in early or midgestation. J Comp Neurol. 2013 Apr 1;521(5):1040-53. doi: 10.1002/cne.23217.

44. Selemon LD, Friedman HR. Motor stereotypies and cognitive perseveration in non-human primates exposed to early gestational irradiation. Neuroscience. 2013 Sep 17;248:213-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.006.

45. Imamura Y, Nakane Y, Ohta Y, Kondo H. Lifetime prevalence of schizophrenia among individuals prenatally exposed to atomic bomb radiation in Nagasaki City. Acta Psychiatr Scand. 1999 Nov;100(5):344-9.

46. Loganovsky KN, Loganovskaja TK, Nechayev SY, Antipchuk YY, Bomko MA. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008 Summer;20(3):274-91. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.3.274.

47. Sadetzki S, Chetrit A, Mandelzweig L, Nahon D, Freedman L, Susser E, Gross R. Childhood exposure to ionizing radiation to the head and risk of schizophrenia. Radiat Res. 2011 Nov;176(5):670-7.

48. Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J et al. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. J Am Geriatr Soc. 1999 Feb;47(2):189-95.

49. Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. Am J Ind Med. 2005 Jul;48(1):63-77.

50. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. Int J Epidemiol. 2007 Oct;36(5):1126-35.

51. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. Environ Health Perspect. 2012 Nov;120(11):1503-11. doi: 10.1289/ehp.1204982.

52. Wilkinson GS, Trieff N, Graham R., Priore RL. Study of mortality among female nuclear weapons workers. Final report. National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations and Field Studies. Health-Related Energy Research Branch. Grant Numbers: 1R01 OHO3274, R01/CCR214546, R01/CCR61 2934-01. Sponsor: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention. Access at: http://www.cdc.gov/niosh/oerp/pdfs/2001-133g17.pdf.

53. Sibley RF, Moscato BS, Wilkinson GS, Natarajan N. Nested case-control study of external ionizing radiation dose and mortality from dementia within a pooled cohort of female nuclear weapons workers. Am J Ind Med. 2003 Oct;44(4):351-8.

54. Polyukhov AM, Kobsar IV, Grebelnik VI, Voitenko VP. The accelerated occurrence of age-related changes of organism in

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

55. Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident / G. L.Gamache, D. M. Levinson, D. L. Reeves,P. I. Bidyuk, K. K.Brantley // Arch Clin Neuropsychol. - 2005. - Vol. 20, no. 1. - P. 81-93.

56. Особенности слуховых когнитивных вызванных потенциалов у участников ликвидации последствий чернобыльской аварии. сообщение I. Анализ раннего n1 компонента /Л.А. Жаворонкова, А.П.Белостоцкий, М.А. Куликов, Л.Б. Окнина, Н.Б.Холодова,С.В. Купцова// Физиология человека. - 2010. - Т. 36, № 2. - С. 32-43.

57. Особенности слуховых когнитивных вызванных потенциалов у участников ликвидации последствий чернобыльской аварии. сообщение ii. анализ позднего компонента P300 / Л. А. Жаворонкова, А. П. Белостоцкий, М. А. Куликов, С. В. Купцова,Н. Б. Холодова, Л. Б. Окнина // Физиология человека. - 2010. - Т. 36, № 4 - С. 22-33.

58. Нарушения высших психических функций и когнитивных слуховых вызванных потенциалов у ликвидаторов Чернобыльской аварии / Жаворонкова Л.А., Белостоцкий А.П., Холодова Н.Б., Купцова С.В., Снегирева И.П., Куликов М.А., Окнина Л.Б. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112, no. 5. - P. 62-9.

59. KrasnovV, KryukovV, SamedovaE, Emelianoval, Ryzhoval. Earlyaging in Chernobyl clean-up workers: long-term study. Biomed Res Int. 2015; 2015: 948473. doi: 10.1155/2015/948473.

60. Kolosynska OO. Estimation of the multiple sclerosis risk in population living on contaminated territories after the Chornobyl catastrophe. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013; 18: 82-8.

61. Omelianets N, Bazyka D, Igumnov S, Loganovsky K, Prysyazhnyuk A, Stepanova E, Afanasiev D. Health Effects of Chernobyl and Fukushima: 30 and 5 years down the line. Commissioned by Greenpeace, Brusels, March 2016. - 98 p. (Available at: http://www.greenpeace.org/international/en/publications/Campaign-reports/Nuclear-reports/Nuclear-Scars/ and http://nrcrm.gov.ua/en/publications/reports/)

62. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH) / Ed. by B. Bennet, M. Repacholi, Zh. Carr. - Geneva: WHO, 2006. - 160 p. Access at: http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/who_chernobyl_report_2006.pdf

63. Bromet E. J.A 25 year retrospective review of the psychological consequences of the Chernobyl accident/ E. J.Bromet, J. M.Havenaar, L. T.Guey // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). - 2011. - Vol. 23, no. 4. - P. 297-305. - doi: 10.1016/j.clon.2011.01.501..

64. Havenaar J. M.The 30-year mental health legacy of the Chernobyl disaster / J. M. Havenaar, E. J. Bromet, S.Gluzman // World Psychiatry. - 2016. - Vol. 15 , no. 2. - P. 181-182.

65. Loganovsky K. Overview of mental health and neuropsychiatric disorders in Ukrainian Chernobyl survivors / K. Loganovsky // Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting, 23-24 June 2015, IARC WHO, Lyon, France. - Lyon: IARC WHO, 2015.

66. Bromet E. J. Mental health research after Chernobyl: lessons learned and suggestions for future directions / E. J. Bromet // Cooperation on Chernobyl workers: a radiation-induced progeroid syndrome? Exp Gerontol. 2000 Feb;35(1):105-15.

55. Gamache GL, Levinson DM, Reeves DL, Bidyuk PI, Brantley KK. Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident. Arch Clin Neuropsychol. 2005 Jan;20(1):81-93.

56. Zhavoronkova LA, Belostotski? AP, Kulikov MA, Oknina LB, Kholodova NB, Kuptsova SV.[Specificity of auditory evoked potentials changes in participants of Chernobyl accident consequences: I. Analysis of early N1 component]. Fiziol Cheloveka. 2010 Mar-Apr;36(2):32-43. Russian.

57. Zhavoronkova LA, Belostotski? AP, Kulikov MA, Kuptsova SV, Kholodova HB, Oknina LB. [Features of cognitive audiory evoked potentials changes at participants of liquidation of Chernobyl accident consequences the message II. The analysis of late component P300].Human Physiology. 2010 Jul-Aug;36(4):22-33. Russian.

58. Zhavoronkova LA, Belostotski? AP, Kholodova NB, Kuptsova SV, Snegireva IP, Kulikov MA, Oknina LB. [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.

59. Krasnov V, Kryukov V, Samedova E, Emelianova I, Ryzhova I. Early aging in Chernobyl clean-up workers: long-term study. Biomed Res Int. 2015;2015:948473. doi: 10.1155/2015/948473.

60. Kolosynska OO. Estimation of the multiple sclerosis risk in population living on contaminated territories after the Chornobyl catastrophe. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;18:82-8.

61. Omelianets N, Bazyka D, Igumnov S, Loganovsky K, Prysyazhnyuk A, Stepanova E, Afanasiev D. Health Effects of Chernobyl and Fukushima: 30 and 5 years down the line [Internet]. Brusels:Commissioned by Greenpeace; March 2016. 98 p. Available at: http://www.greenpeace.org/international/en/publications/Campaign-reports/Nuclear-reports/Nuclear-Scars/ and http://nrcrm.gov.ua/en/publications/reports/

62. BennetB, RepacholiM, CarrZh, editors. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH) [Internet]. Geneva: WHO; 2006. 160 p. Access at: http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/who_chernobyl_report_2006.pdf

63. Bromet EJ, Havenaar JM, Guey LT. A 25 year retrospective review of the psychological consequences of the Chernobyl accident. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011 May;23(4):297-305. doi: 10.1016/j.clon.2011.01.501.

64. Havenaar JM, Bromet EJ, Gluzman S. The 30-year mental health legacy of the Chernobyl disaster. World Psychiatry. 2016;15 (2):181-2.

65. Loganovsky K. Overview of mental health and neuropsychiatric disorders in Ukrainian Chernobyl survivors. In: Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting; 2015Jun23-24;Lyon, France. Lyon: IARC, WHO;2015.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting, 23-24 June 2015, IARC WHO, Lyon, France. - Lyon: IARC WHO, 2015.

67. Havenaar J. Psychological consequences of the Chernobyl Disaster, outcomes, mechanisms and interventions / J.Havenaar // Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting, 23-24 June 2015, IARC WHO, Lyon, France. - Lyon:IARC WHO, 2015.

68. Igumnov S. Overview on the mental health research among Chernobyl cleanup workers/»liquidators» in Belarus / S.Igumnov // Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting, 23-24 June 2015, IARC WHO, Lyon, France. - Lyon:IARC WHO, 2015.

69. Loganovsky K.The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident / K. Loganovsky, J. M. Havenaar, N. L. Tintle, L. T. Guey, R. Kotov, E. J. Bromet // Psychol. Med. - 2008. - Vol. 38, no. 4. - P. 481-488.

70. Rumyantseva G. M. Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment) / G. M.Rumyantseva , A. L.Stepanov //Neurosci. Behav. Physiol.- 2008. - Vol. 38, no. 1. - P. 55-61.

71. Loganovsky K. N.Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster / K. N. Loganovsky, N. A. Zdanevich // CNS Spectr. - 2013. - Vol. 18, no. 2. - P. 95-102. - doi: 10.1017/S109285291200096X.

72. Loganovsky K. N.Depression and ionizing radiation / K. N. Loganovsky, Z. L.Vasilenko // Probl. Radiac. Med. Radiobiol. - 2013. - Vol. 18. - P. 200-219.

73. Loganovsky K. Workers on transformation of the shelter object of the Chernobyl nuclear power plant into an ecologically-safe system show qEEG abnormalities and cognitive dysfunctions: A follow-up study / K. Loganovsky, I. Perchuk, D. Marazziti // World J. Biol. Psychiatry. - 2015. - Vol. 23. - P. 1-8.

74. World Health Organization. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects and related national programmes /ed. by G. N. Soushkevitch, A. F. Tsyb. - Geneva: World Health Organization, 1996. - 520 p.

75. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain? / K. Loganovsky // Data Science Journal. - 2009. - Vol. 8. - P. BR13-BR35. - Access at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8_BR-04/_article

76. Picano E, Vano E, Domenici L, Bottai M, Thierry-Chef I. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure / E. Picano, E. Vano, L. Domenici, M. Bottai, I. Thierry-Chef //BMC Cancer. - 2012. - Vol. 12. - P. 157. - doi: 10.1186/1471-2407-12-157.

77. Cognitive, psychological and psychiatric effects of ionizing radiation exposure/ D. Marazziti, S. Baroni, M. Catena-Dell'Osso, E. Schiavi, D. Ceresoli, C. Conversano [et al.]// Curr. Med. Chem. - 2012. - Vol. 19, no. 12. - P. 1864-1869.

78. Cellular immunity and telomere length correlate with cognitive dysfunction in clean-up workers of the Chernobyl accident / D. A. Bazyka, K. N.

66. Bromet EJ. Mental health research after Chernobyl: lessons learned and suggestions for future directions. In: Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting; 2015 Jun23-24; Lyon, France. Lyon: IARC, WHO; 2015.

67. Havenaar J. Psychological consequences of the Chernobyl Disaster, outcomes, mechanisms and interventions. In: Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting; 2015 Jun23-24; Lyon, France. Lyon: IARC, WHO; 2015.

68. Igumnov S. Overview on the mental health research among Chernobyl cleanup workers/»liquidators» in Belarus. In: Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting; 2015 Jun23-24; Lyon, France. Lyon: IARC, WHO; 2015.

69. 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 Apr;38(4):481-8.

70. Rumyantseva GM, Stepanov AL. Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment). Neurosci Behav Physiol. 2008 Jan;38(1):55-61.

71. Loganovsky KN, Zdanevich NA. Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster. CNS Spectr. 2013 Apr;18(2):95-102. doi: 10.1017/S109285291200096X.

72. Loganovsky KN, Vasilenko ZL. Depression and ionizing radiation. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;(18):200-19.

73. Loganovsky K, Perchuk I, Marazziti D. Workers on transformation of the shelter object of the Chernobyl nuclear power plant into an ecologically-safe system show qEEG abnormalities and cognitive dysfunctions: A follow-up study. World J Biol Psychiatry. 2015 May;23:1-8.

74. World Health Organization. Health consequences of the Chernobyl accident. In: Soushkevitch GN, Tsyb AF, editors. Results of the IPHECA pilot projects and related national programmes. Geneva: World Health Organization; 1996. 520 p.

75. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain?[Internet]. Data Science Journal. 2009;8:BR13-BR35. Access at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8_BR-04/_article

76. Picano E, Vano E, Domenici L, Bottai M, Thierry-Chef I. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure.BMC Cancer. 2012 Apr 27;12:157. doi: 10.1186/1471-2407-12-157.

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

78. Bazyka DA, Loganovsky KN, Ilyenko IN,Chumak SA, Marazziti D, Maznichenko OL, Kubashko AV. Cellular immunity and telomere length correlate with cognitive dysfunction in clean-up workers of the Chernobyl accident. Clinical Neuropsychiatry. Journal of Treatment Evaluation. 2013;10 (6):280-281.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Loganovsky, I. N. Ilyenko,S. A. Chumak, D. Marazziti, O. L. Maznichenko, A. V. Kubashko // Clinical Neuropsychiatry. Journal of Treatment Evaluation. - 2013. - Vol. 10, no. 6. - P. 280-281.

79. TERF1 and TERF2 downregulate telomere length in cognitive deficit at the late period after low-dose exposure /D. A.Bazyka, I. N. Ilyenko, K. N. Loganovsky, S. A. Chumak // Probl. Radiac. Med. Radiobiol. - 2014. - Vol. 19. - P. 170-185.

80. Epidemiology and molecular studies in cerebrovascular disease at the late period after radiation exposure in Chernobyl [Electronic resource]/ D. Bazyka, V. Buzunov, I. Ilyenko, K.Loganovsky // Biological responses, monitoring and protection from radiation exposure/ ed. by K. P. Mishra. - New York: Nova Science Publishers Inc, 2015. - P. 69-84. - Access at: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=53310%7b5%7d10&osCsid

81. Neuropsychological testing in interventional cardiology staff after long-term exposure to ionizing radiation / D. Marazziti, F. Tomaiuolo, L. Dell'Osso, V. Demi, S. Campana, E. Piccaluga [et al.] // J. Int. Neuropsychol.Soc. - 2015. - Vol. 21, no. 9. - P. 670-676. - doi: 10.1017/S135561771500082X.

82. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff / M. G. Andreassi, E. Piccaluga, L. Gargani, L. Sabatino, A. Borghini, F. Faita [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. - 2015. - Vol. 8, no. 4. - P. 616-627. - doi: 10.1016/j.jcin.2014.12.233.

83. Occupational health risks in cardiac catheterization laboratory workers / M. G. Andreassi, E.Piccaluga, G. Guagliumi, M. Del Greco, F. Gaita, E. Picano // Circ. Cardiovasc. Interv. - 2016. - Vol. 9, no. 4. - P. e003273. - doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003273.

84. Selective brain responses to acute and chronic low-dose X-ray irradiation in males and females /G. Silasi,R.Diaz-Heijtz,J.Besplug,R.Rodriguez-Juarez,V.Titov,B.Kolb, O.Kovalchuk //Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2004. - Vol. 325, no. 4. - P. 1223-1235.

85. Human Research Program Space Radiation Program Element. Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure [Electronic resource]. - Houston, Texas : National aeronautics and space administration, 2016. - Available at: https://humanresearchroadmap.nasa.gov/evidence/reports/cns.pdf

86. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays /W. Calvo,J. W.Hopewell, H. S.Reinhold,T. K.Yeung //Br. J. Radiol.- 1988. - Vol. 61(731. - P. 1043-1052.

87. Repair capacity of adult rat glial progenitor cells determined by an in vitro clonogenic assay after in vitro or in vivo fractionated irradiation / R. W. van der Maazen, B. J.Kleiboer, I.Verhagen,A. J. van der Kogel // Int. J. Radiat. Biol.- 1993. - Vol. 63, no. 5. - P. 661-666.

88. Tofilon P. J. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process /P. J. Tofilon,J. R. Fike // Radiat. Res. - 2000. - Vol. 153. - P. 357-370.

89. Radiation induced CNS toxicity -molecular and cellular mechanisms /C. Belka,W.Budach, R. D.Kortmann, M. Bamberg //Br. J. Cancer.- 2001. - Vol. 85 , no. 9. - P. 1233-1239.

79. Bazyka DA, Ilyenko IN, Loganovsky KN, Chumak SA. TERF1 and TERF2 downregulate telomere length in cognitive deficit at the late period after low-dose exposure. Probl Radiac Med Radiobiol. 2014;19:170-85.

80. Bazyka D, Buzunov V, Ilyenko I, Loganovsky K. Epidemiology and molecular studies in cerebrovascular disease at the late period after radiation exposure in Chernobyl. In: Mishra KP, editor. Biological responses, monitoring and protection from radiation exposure. New York: Nova Science Publishers Inc, 2015. pp. 69-84. Access at: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=53310%7b5%7d10&osCsid

81. Marazziti D, Tomaiuolo F, Dell'Osso L, Demi V, Campana S, Piccaluga E et al. Neuropsychological testing in interventional cardiology staff after long-term exposure to ionizing radiation. J Int Neuropsychol Soc. 2015 Oct;21(9):670-6. doi: 10.1017/S135561771500082X.

82. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Faita F et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Apr 20;8(4):616-27. doi: 10.1016/j.jcin.2014.12.233.

83. Andreassi MG, Piccaluga E, Guagliumi G, Del Greco M, Gaita F, Picano E. Occupational health risks in cardiac catheterization laboratory workers. Circ Cardiovasc Interv. 2016 Apr;9(4):e003273. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003273.

84. Silasi G, Diaz-Heijtz R, Besplug J, Rodriguez-Juarez R, Titov V, Kolb B, Kovalchuk O. Selective brain responses to acute and chronic low-dose X-ray irradiation in males and females.Biochem Biophys Res Commun. 2004 Dec 24;325(4):1223-35.

85. Human Research Program Space Radiation Program Element. Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure [Internet]. Houston, Texas:National aeronautics and space administration; 2016. Available at: https://humanresearchroadmap.nasa.gov/evidence/reports/cns.pdf

86. Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, Yeung TK. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays.Br J Radiol. 1988 Nov;61(731):1043-52.

87. van der Maazen RW, Kleiboer BJ, Verhagen I, van der Kogel AJ.Repair capacity of adult rat glial progenitor cells determined by an in vitro clonogenic assay after in vitro or in vivo fractionated irradiation.Int J Radiat Biol. 1993 May;63(5):661-6.

88. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. Radiat Res. 2000;153:357-70.

89. Belka C1, Budach W, Kortmann RD, Bamberg M. Radiation induced CNS toxicity -molecular and cellular mechanisms. Br J Cancer. 2001 Nov 2;85(9):1233-9.

90. Brown WR, Blair RM, Moody DM, Thore CR, Ahmed S, Robbins ME, Wheeler KT. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia. J Neurol Sci. 2007 Jun 15;257(1-2):67-71.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

90. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia / W. R. Brown, R. M. Blair, D. M. Moody,C. R. Thore, S. Ahmed, M. E. Robbins,K. T. Wheeler // J. Neurol. Sci. - 2007. - Vol. 257, no. 1-2. - P. 67-71.

91. Involvement of p53 in DNA strand break-induced apoptosis in postmitotic CNS neurons / Y. Enokido, T. Araki, K. Tanaka, S. Aizawa, H. Hatanaka // Eur. J. Neurosci. - 1996. - Vol. 8, no. 9. - P. 1812-1821.

92. Response of postmitotic neurons to X-irradiation: implications for the role of DNA damage in neuronal apoptosis / G. T. Gobbel, M.Bellinzona, A. R.Vogt, N.Gupta, J. R.Fike, P. H.Chan //J. Neurosci.- 1998. - Vol. 18, no. 1. - P. 147-155.

93. Cognitive dysfunction and histological findings in adult rats one year after whole brain irradiation / K. Akiyama, R.Tanaka, M.Sato,N. Takeda//Neurol. Med. Chir. (Tokyo).- 2001. - Vol. 41, no. 12. - P. 590-598.

94. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function / G.Winocur, J. M.Wojtowicz,M.Sekeres, J. S.Snyder, S. Wang// Hippocampus.- 2006. - Vol. 16, no. 3. - P. 296-304.

95. Monje M. L.Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis /M. L. Monje , H.Toda,T. D.Palmer //Science.- 2003. - Vol. 302 (5651). - P. 1760-1765.

96. Hippocampal neuron number is unchanged one year after fractionated whole brain irradiation at middle age / L.Shi, D. P.Molina, M. E.Robbins, K. T.Wheeler,J. K.Brunso-Bechtold // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 2008. - Vol. 71, no. 2. - P. 526-532. - doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.015.

97. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort 1948-1982 / T. V. Azizova, R. G.Haylock, M. B.Moseeva,M. V.Bannikova,E. S.Grigoryeva // Radiat. Res.- 2014. - Vol. 182, no. 5. - P. 529-544. - doi: 10.1667/RR13680.1.

98. Progressive neurovascular disturbances in the cerebral cortex of Alzheimer's disease-model mice: protection by atorvastatin and pitavastatin / T.Kurata, K. Miyazaki, M. Kozuki, N.Morimoto, Y.Ohta, Y.Ikeda, K.Abe//Neuroscience.- 2011. - Vol. 197. - P. 358-368. - doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.030.

99. Zlokovic B. V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders / B. V.Zlokovic // Neuron.- 2008. - Vol. 57, no. 2. - P. 178-201. - doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.

100. Knott C. Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2 / C. Knott, G.Stern,G. P.Wilkin // Mol. Cell Neurosci.- 2000. - Vol. 16, no. 6. - P. 724-739.

101. Mrak R. E.Common inflammatory mechanisms in Lewy body disease and Alzheimer disease / R. E. Mrak,W. S.Griffin // J. Neuropathol. Exp. Neurol.- 2007. - Vol. 66, no. 8. - P. 683-686.

102. Proteomics in human Parkinson's disease research / V. Licker, E. K?vari, D. F. Hochstrasser, P. R.Burkhard // J. Proteomics. - 2009. - Vol. 73, no. 1. - P. 10-29. - doi: 10.1016/j.jprot.2009.07.007.

103. Elsworth J. D. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease / J. D. Elsworth,R. H. Roth// Exp. Neurol. - 1997. - Vol. 144. - P. 4-9.

104. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays/ Z. Barjaktarovic, D. Schmaltz, A. Shyla, O. Azimzadeh, S. Schulz, J. Haagen [et al.] // PLoS

91. Enokido Y, Araki T, Tanaka K, Aizawa S, Hatanaka H. Involvement of p53 in DNA strand break-induced apoptosis in postmitotic CNS neurons. Eur J Neurosci. 1996 Sep;8(9):1812-21.

92. Gobbel GT, Bellinzona M, Vogt AR, Gupta N, Fike JR, Chan PH. Response of postmitotic neurons to X-irradiation: implications for the role of DNA damage in neuronal apoptosis.J Neurosci. 1998 Jan 1;18(1):147-55.

93. Akiyama K, Tanaka R, Sato M, Takeda N. Cognitive dysfunction and histological findings in adult rats one year after whole brain irradiation.Neurol Med Chir (Tokyo). 2001 Dec;41(12):590-8.

94. Winocur G, Wojtowicz JM, Sekeres M, Snyder JS, Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function.Hippocampus. 2006;16 (3):296-304.

95. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis.Science. 2003 Dec 5;302 (5651):1760-5.

96. Shi L, Molina DP, Robbins ME, Wheeler KT, Brunso-Bechtold JK. Hippocampal neuron number is unchanged one year after fractionated whole brain irradiation at middle age.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jun 1;71(2):526-32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.015.

97. Azizova TV, Haylock RG, Moseeva MB, Bannikova MV, Grigoryeva ES. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort 1948-1982. Radiat Res. 2014 Nov;182(5):529-44. doi: 10.1667/RR13680.1.

98. Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K. Progressive neurovascular disturbances in the cerebral cortex of Alzheimer's disease-model mice: protection by atorvastatin and pitavastatin.Neuroscience. 2011 Dec 1;197:358-68. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.030.

99. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders.Neuron. 2008 Jan 24;57(2):178-201. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.

100. Knott C, Stern G, Wilkin GP. Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2. Mol Cell Neurosci. 2000 Dec;16(6):724-39.

101. Mrak RE, Griffin WS. Common inflammatory mechanisms in Lewy body disease and Alzheimer disease.J Neuropathol Exp Neurol. 2007 Aug;66(8):683-6.

102. Licker V, Kovari E, Hochstrasser DF, Burkhard PR. Proteomics in human Parkinson's disease research. J Proteomics. 2009 Nov 2;73(1):10-29. doi: 10.1016/j.jprot.2009.07.007.

103. Elsworth JD, RothRH. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. Exp Neurol. 1997;144:4-9.

104. Barjaktarovic Z, Schmaltz D, Shyla A, Azimzadeh O, Schulz S, Haagen J. et al. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays. PLoS One. 2011;6(12):e27811. doi: 10.1371/journal.pone.0027811.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

One. - 2011. - Vol. 6, no. 12. - P. e27811. - doi: 10.1371/journal.pone.0027811.

105. Bueler H. Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease /H.Bueler // Exp. Neurol. - 2009. - Vol. 218. - P. 235-246. - doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.006

106. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / D. A. Butterfield, T.Reed, S. F.Newman,R.Sultana //Free Radic. Biol. Med.- 2007. - Vol. 43, no. 5. - P. 658-677.

107. Justification of diagnostic medical exposures, some practical issues: report of an International Atomic Energy Agency Consultation / J. Malone,C. Guleria,C. Craven,P. Horton, H. J?rvinen,J. Mayo [et al.] // Br. J. Radiol. - 2012. - Vol. 85 (1013). - P. 523-538. - doi: 10.1259/bjr/42893576.

108. Land C. E. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation /C. E.Land // Science. - 1980. - Vol. 209 (4462). - P.1197-1203.

109. Problems following hippocampal irradiation in interventional radiologists -doses and potential effects: a Monte Carlo simulation / V.Chumak, A. Morgun, E. Bakhanova, K. Loganovsky, T. Loganovska,D. Marazziti //Probl. Radiac. Med. Radiobiol. - 2015. - Vol.20. - P.241-256.

105. Bueler H. Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease. Exp Neurol. 2009;218:235-246. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.006

106. Butterfield DA, Reed T, Newman SF, Sultana R. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.Free Radic Biol Med. 2007 Sep 1;43(5):658-77.

107. Malone J, Guleria R, Craven C, Horton P, J?rvinen H, Mayo J et al. Justification of diagnostic medical exposures, some practical issues: report of an International Atomic Energy Agency Consultation. Br J Radiol. 2012 May;85(1013):523-38. doi: 10.1259/bjr/42893576.

108. Land CE. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. Science. 1980 Sep 12;209 (4462):1197-203.

109. Chumak V, Morgun A, Bakhanova E, Loganovsky K, Loganovska T, Marazziti D.Problems following hippocampal irradiation in interventional radiologists - doses and potential effects: a Monte Carlo simulation.Probl Radiac Med Radiobiol. 2015 Dec;20:241-56.

Стаття надійшла до редакції 18.06.2016 *Received: 18.06.2016*

УДК 621.039:504.064

Ю. В. Бончук✉

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

САНІТАРНО-ЗАХИСНІ ЗОНИ АЕС ТА РАДІАЦІЙНО-ГІГІЄНІЧНІ ВИМОГИ ДО ЇХ ПРИЗНАЧЕННЯ

У статті проаналізовано вимоги законодавчих і нормативних документів України щодо призначення санітарно-захисних зон атомної електростанції та радіаційно-гігієнічних принципів обґрунтування їхніх розмірів. Обговорено проблеми застосування вимог до встановлення розмірів санітарно-захисних зон АЕС, що випливають з їх «протиаварійного» призначення. Надано пропозиції щодо змін у законодавчих і нормативних документах України, імплементація яких дозволить не тільки вирішити проблеми із зонуванням довкола АЕС та інших радіаційно-ядерних об'єктів, але й гармонізувати законодавство України з регулюючими вимогами Євросоюзу.

Ключові слова: санітарно-захисна зона, АЕС, проектна аварія, аварійний викид.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 91–105.

Iu. V. Bonchuk✉

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

Sanitary protective zones of NPPS, radiation and hygienic requirements for their assignment

The article analyzes the requirements of legislative and regulatory documents of Ukraine regarding purposes of sanitary protective zones of nuclear power plants (NPP), radiation and hygienic principles for substantiation of their sizes. Problems of application of requirements to establish the sizes of sanitary protective zones of NPPs arising from their «emergency» purposes are discussed. The proposals for changes in legislative and regulatory documents of Ukraine are given. Their implementation will not only solve the problem of zoning around NPPs and other radiation and nuclear facilities, but also to harmonize the legislation of Ukraine with the regulatory requirements of the European Union.

Ключові слова: sanitary protective zone, NPP, design basis accident, emergency release.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:91-105.

✉ Бончук Юрій Васильович, e-mail: bonchuk@rpi.kiev.ua

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ВСТУП

Санітарно-захисні зони (СЗЗ) радіаційно-ядерних об'єктів, взагалі, і атомних електростанцій (АЕС), зокрема, є специфічними територіальними утвореннями, які характерні для пострадянських країн. В інших країнах з радіаційно-ядерними об'єктами є подібні утворення, проте навряд чи можна вважати їх точними аналогами СЗЗ. Разом з тим, наявність СЗЗ відіграє позитивну роль у забезпеченні радіологічного захисту населення, яке мешкає поблизу АЕС. Однак законодавчі і нормативні документи України містять різнопланові вимоги до СЗЗ, які призводять до суперечностей при їх безпосередній імплементації, а також до деяких проблем при одночасній реалізації всієї покладеної на СЗЗ функціональності.

ВИМОГИ ДО САНІТАРНО-ЗАХИСНИХ ЗОН У ЗАКОНОДАВЧИХ І НОРМАТИВНИХ ДОКУМЕНТАХ УКРАЇНИ

Санітарно-захисні зони АЕС і загальні регуляторні обмеження

Встановлення санітарно-захисної зони навколо АЕС вимагається такими документами:

➤ Закон України «Про використання ядерної енергії та радіаційну безпеку» від 08.02.1995 р. №39/95-ВР [1] (стаття 45);

➤ Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України (ОСПУ) [2] (п. 9.4.2);

➤ Санитарные правила проектирования и эксплуатации атомных станций (СП АС-88) [3];

➤ Загальні положення безпеки атомних станцій (ЗПБУ-2008) [4] (пп. 5.3.4, 6.8.3).

Порівняння визначень терміну «санітарно-захисна зона» (табл. 1) виявляє подібність підходів вищезазначених документів, а також Норм радіаційної безпеки України (НРБУ-97) [5].

У всіх вищевказаних визначеннях (окрім СП АС-88 [3]) зазначається, що рівень опромінення людей у СЗЗ може перевищити квоту ліміту дози. Визначення ЗУ №39/95-ВР [1], НРБУ-97 [5] і ОСПУ [2] деталізують, що така можливість стосується нормальних умов експлуатації (НУЕ), тоді як ЗПБУ-2008 [4] не містить такого уточнення (тобто йдеться про ширший спектр умов для такого перевищення). Однак, очевидно, що при порушеннях нормальних умов експлуатації (ПНУЕ) та аваріях рівні опромінення можуть бути значно більшими, ніж при НУЕ, отже відсутність у ЗПБУ-2008 [4] такого уточнення не має принципового значення.

СП АС-88 [3] вказували, що рівень опромінення людей у СЗЗ в нормальних умовах нормальної

INTRODUCTION

Sanitary protective zones (SPZ) of radiation and nuclear facilities, in general, and nuclear power plants (NPP) in particular, are specific territorial formations which are typical for post-Soviet countries. In other countries with nuclear and radiation facilities, there are similar units, but it is hardly to regard them as exact analogues of SPZs. Still, the existence of SPZs plays a positive role in the radiological protection of the public who live near NPPs. However, the legislative and normative documents of Ukraine contain diverse requirements for SPZ, which lead to contradictions during their direct implementation and also to some problems during simultaneous realization of all functionality assigned to SPZ.

REQUIREMENTS FOR THE SANITARY PROTECTIVE ZONE IN LEGISLATIVE AND REGULATORY DOCUMENTS OF UKRAINE

Sanitary protective zones of NPPs and general regulatory restrictions

Establishment of a sanitary protective zone around NPP is required by the following documents:

➤ The Law of Ukraine «On use of nuclear power and radiation safety» No. 39/95-VR (February 2, 1995) [1] (article 45);

➤ Basic sanitary rules for radiation protection of Ukraine (OSPU) [2] (item 9.4.2);

➤ Sanitary rules for design and operation of nuclear power plants (SR NPP-88) [3];

➤ General safety regulations of nuclear power plants (ZPBU-2008) [4] (items 5.3.4, 6.8.3).

The comparison of definitions of the term «sanitary protective zone» (Table 1) shows the similarity of approaches of above mentioned documents and Radiation Safety Standards of Ukraine (NRBU-97) [5].

In all above mentioned definitions (except SR NPP-88 [3]) it is stated that the level of public exposure in a SPZ can exceed the quota of the dose limit. Definitions of ZU 39/95-VR [1], NRBU-97 [5] and OSPU [2] specify that such a possibility is related to normal conditions of operation (NCO), at the same time ZPBU-2008 [4] do not contain such an adjustment (that is meant for a wider range of conditions for such excess). However, it is obvious, under violations of normal conditions of operation (VNCO) and accidents the exposure levels can be much higher than under NCO, therefore lack of such a clarification in ZPBU-2008 [4] is not essential.

SR NPP-88 [3] indicate that the level of public exposure in a SPZ under normal operation can

Таблиця 1
Визначення терміну «санітарно-захисна зона»

Table 1
Definitions of the term "observation area"

Документ / document	Положення / statement
ЗУ №39/95ВР [1]	Територія навколо ядерної установки та об'єктів, призначених для поводження з радіоактивними відходами, на якій рівень опромінення людей в умовах нормальної експлуатації може перевищувати квоту ліміту дози для населення. У санітарно-захисній зоні забороняється проживання населення, встановлюються обмеження на виробничу діяльність, що не стосується ядерної установки або об'єктів, призначених для поводження з радіоактивними відходами, та здійснюється контроль за радіаційним станом. Особливості режиму, розміри та межі зазначеної зони визначені статтею 45 цього Закону.
ZU 39/95-VR [1]	The territory around the nuclear installation and facilities intended for radioactive waste handling, where the level of public exposure in normal operation can exceed the quota of dose limit to the public. In a sanitary protective zone the residence of population is prohibited, restrictions on production activity not related to nuclear installation or facilities for radioactive waste handling are established, and radiation of is performed. Mode peculiarities, sizes and boundaries of the zone are defined in Article 45 of this Law.
НРБУ-97 [5], ОСПУ [2]	Територія навколо радіаційно-ядерного об'єкта, де рівень опромінення людей в умовах нормальної експлуатації може перевищити квоту ліміту дози для категорії В. В СЗЗ забороняється проживання населення, встановлюються обмеження на виробничу діяльність, що не має відношення до радіаційно-ядерного об'єкту, та проводиться радіаційний контроль.
NRBU-97 [4], OSPU [2]	The territory around the radiation and nuclear facility where the level of public exposure in normal conditions of operation can exceed the quota of the dose limit to the category V. In a SPZ the residence of the population is prohibited, restrictions on produc tion activity that does not related to radiation and nuclear facility are established, and radiation monitoring is performed.
СП АС-88 [3]	Территория вокруг АС, на которой уровень облучения людей в условиях нормальной эксплуатации учреждения может превысить предел дозы ПД. В санитарно-защитной зоне устанавливается режим ограничений и проводится радиационный контроль.
SR NPP-88 [3]	The territory around NP on which the level of public exposure in normal conditions of operation of an institution can exceed the dose limit LD. In a sanitary protective zone, the mode of restrictions is established, and radiation monitoring is performed.
ЗПБУ-2008[4]	Територія навколо АС, де рівень опромінення людей може перевищувати квоту ліміту дози для категорії В. У санітарно-захисній зоні забороняється проживання населення, установлюються обмеження на виробничу діяльність, яка не стосується до АС, а також здійснюється радіаційний контроль.
ZPBU-2008[4]	The territory around NP, where the level of public exposure can exceed the quota of the dose limit to the category V. In a SPZ the residence of the population is prohibited, restrictions on production activity that does not related to NP are established, and radiation monitoring is performed

експлуатації може перевищити ліміт дози, який на час виходу СП АС-88 становив 5 мЗв·рік$^{-1}$. Це значення у 125 разів більше квоти ліміту дози, яка використовується у чотирьох інших документах. Навіть після зниження ліміту дози до 1 мЗв·рік$^{-1}$ (з появою НРБУ-97 [5] і Закону України «Про захист людини від впливу іонізуючого випромінювання» від 14.01.1998 р. №15/98-ВР [6]) обмеження СП АС-88 [3] були у 25 разів більш м'якими, ніж в інших документах.

Усі розглянуті документи (знову ж окрім СП АС-88 [3]) вказують на такі вимоги щодо СЗЗ:

➢ заборона на проживання населення;

➢ обмеження на виробничу діяльність, що не має відношення до радіаційно-ядерного об'єкта;

➢ здійснення радіаційного контролю.

Стаття 45 ЗУ №39/95-ВР [1] деталізує ці вимоги, зокрема: *«У санітарно-захисній зоні забороняється розміщення жилих будинків та громадських споруд, дитячих та лікувально-оздоровчих установ, а також промислових підприємств, об'єктів громадського харчування, допоміжних та інших споруд, не пов'язаних з діяльністю ядерної установки або об'єкта, призначе-*

exceed the dose limit, which at the time of publication of SR NPP-88 was 5 mSv·y^{-1}. This value is 125 times higher vs. quota of dose limit used in four other documents. Even after the dose limit was decreased to 1 mSv·y^{-1} (with appearance of NRBU-97 [5] and the Law of Ukraine «On protection of a human against the exposure to ionizing radiation» No. 15/98-VR (January 14, 1998) [3]) restrictions in SR NPP-88 [3] were 25 less than in other documents.

All examined documents (again except SR NPP-88 [3]) indicate on such requirements regarding SPZ:

➢ the ban on the residence of the population;

➢ the restrictions on production activity that is not related to a radiation and nuclear facility;

➢ the implementation of radiation monitoring.

Article 45 of ZU 39/95-VR [1] details these requirements, in particular: *«In the sanitary protective zone it is prohibited to arrange residential houses, public buildings, children's, medical, and health-improving institutions, and also industrial enterprises, catering objects, ancillary and other buildings not related to the activity of a nuclear installation or facility designed for*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ного для поводження з радіоактивними відходами». Однак ЗУ №39/95-ВР [1] не конкретизує обсяги контролю за радіаційним станом. Такі положення відсутні і в інших трьох документах, у т.ч. в ЗПБУ-2008 [4], хоча останні встановлюють вимоги щодо параметрів контролю у зоні спостереження (потужність поглинутої дози, вміст радіонуклідів у об'єктах навколишнього природного середовища, продуктах харчування тощо). Звичайно, якщо вважати СЗЗ частиною зони спостереження (ЗС), то вимоги до контролю в останній поширюються і на СЗЗ, однак таке вкладення СЗЗ у ЗС не є очевидним. Наприклад, у ОСПОРБ 99/2010 [7] вказується, що внутрішня границя ЗС завжди співпадає з зовнішньою границею СЗЗ. У законодавстві України таке розмежування не є чітким.

СП АС-88 [3] також вказують на проведення радіаційного контролю у СЗЗ, однак інші їх положення у визначенні СЗЗ констатують лише наявність режиму обмеження (без деталізації, які саме обмеження маються на увазі). П.2.12 СП АС-88 [3] уточнює, що *«в СЗЗ запрещается размещение учреждений, предприятий и сооружений, не относящихся к АС»*. Отже, СП АС-88 [3] явно не забороняє проживання населення (принаймні осіб, які є працівниками АЕС) в СЗЗ. Однак вказане положення може трактуватись по різному (особливо щодо змісту тієї його частини, яка вказує на відношення до АС). Інше положення цього ж пункту СП АС-88 [3] (*«в санитарно-защитной зоне АС могут располагаться здания и сооружения подсобного и обслуживающего АС назначения»*) не додає особливої ясності стосовно заборони, адже можливість розташування певних об'єктів не супроводжується словами «тільки» або «лише», а отже представляє собою приклади «дозволених» об'єктів.

Таким чином, ЗУ №39/95-ВР [1], НРБУ-97 [5], ОСПУ [2] і ЗПБУ-2008 [4] встановлюють схожі визначення СЗЗ та загальні вимоги до режиму території. Жоден з розглянутих документів не встановлює вимог до репрезентативності контролю за радіаційним станом (наприклад, періодичності контролю, ступеня покриття СЗЗ пунктами контролю – кількості пунктів контролю на одиницю площі СЗЗ і т. п.). Відсутність конкретних положень щодо репрезентативності контролю є потенційним джерелом довільності тлумачення вимог щодо такого контролю.

Стосовно СП АС-88 [3], то розгляд його положень стосовно СЗЗ АЕС має в деякій мірі «історичний» інтерес. Як відомо, згідно з Розпорядженням Кабінету Міністрів України «Про визнання такими, що

handling with radioactive waste». However, ZU 39/95-VR [1] does not specify the amount of monitoring of radiation situation. Such provisions are also absent in other three documents, including ZPBU-2008 [4], although the latter establish the requirements regarding parameters of the monitoring in the observation area (absorbed dose rate, radionuclides content in environmental objects, foodstuffs, etc.). Of course, if it is considered the SPZ is a part of the observation area (OA), the requirements to the monitoring in the OA are also applicable for the SPZ, but such inclusion of the SPZ to the OA is not obvious. For instance, OSPORB 99/2010 [ ] indicate that the inner boundary of the OA always coincides with the external boundary of the SPZ. Such a distinction in Ukrainian legislation is not clear.

SR NPP-88 [3] also denote execution of radiation monitoring in the SPZ, but other their provisions in the SPZ definition indicate only the presence of restriction mode (without detailing what kind of restrictions are meant). Item 2.12 in SR NPP-88 [3] specifies *«in the SPZ it is prohibited to arrange institutions, enterprises and buildings not related to the NP»*. Thus SR NPP-88 [3] do not prohibit explicitly habitation of the population (at least those who are workers of NPP) in the SPZ. However, this provision may be interpreted differently (particularly regarding to the content of its parts, pointing to the relevance to the NP). Another provision of the same item of SR NPP-88 [3] (*«in the sanitary-protective zone of the NP, buildings and constructions intended for ancillary and service purposes of the NP can be located»*) does not add much clarity regarding the prohibition, since the possibility of the arrangement of certain objects is not accompanied by the word «only» and thus constitutes examples of «permissible» objects.

Thereby, ZU 39/95-VR [1], NRBU-97 [5], OSPU [2] and ZPBU-2008 [4] establish similar SPZ definitions and determine the general requirements for the territory mode. None of the reviewed document establish requirements for representativeness of the monitoring of the radiation situation (e.g., monitoring frequency, extent of coverage of SPZ by monitoring points – the number of monitoring points per unit area of SPZ, etc.). The lack of specific statements regarding the representativeness of monitoring is a potential source of arbitrary interpretation of the requirements for such monitoring.

Regarding SR NPP-88 [3], examination of its provisions concerning SPZ of NPP has to some extent a «historical» interest. As well known, according to the

втратили чинність, та такими, що не застосовуються на території України, актів санітарного законодавства» від 20 січня 2016 р. № 94-р [8], з 1 січня 2017 року *«акти санітарного законодавства, видані центральними органами виконавчої влади СРСР, в тому числі їх посадовими особами, якими затверджено санітарні, санітарно-гігієнічні, санітарно-протиепідемічні, санітарно-епідеміологічні, протиепідемічні, гігієнічні правила і норми, державні санітарно-епідеміологічні нормативи та санітарні регламенти»* визнаються *«такими, що не застосовуються на території України»*. Стосовно аналогічних актів Української РСР, то вони визнаються *«такими, що втратили чинність»*. Очевидно, що до вказаного переліку відносяться і СП АС-88 [3]. Отже, з 1 січня 2017 року СП АС-88 [3] та їхні вимоги взагалі немає необхідності брати до розгляду. Разом з тим, проста відміна застарілих документів (до яких також відносяться, наприклад, «Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами» (СПОРО-85) [9]) без випуску нових призведе до появи певних ніш у деяких питаннях стосовно, зокрема, санітарного і санітарно-гігієнічного регулювання (у т.ч. для АЕС).

Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On recognition of the sanitary legislation acts as stale and not applicable in the territory of Ukraine» of 20 January 2016 № 94-r [8], from January 1, 2017 *«the sanitary legislation acts issued by central executive authorities of the USSR, including their officials, which approved the sanitary, sanitary-hygienic, sanitary-and-anti-epidemic, sanitary-epidemiological, anti-epidemic and hygienic rules and regulations, state sanitary-epidemiological guidelines and sanitary regulations» recognized «as not applicable in the territory of Ukraine»*. Concerning similar acts of the Ukrainian SSR, they are recognized as *«stale»*. It is obvious that SR NPP-88 [3] are also related to the specified list. So since January 1, 2017 it is not necessary to take into consideration SR NPP-88 [3] and their requirements. However, the simple repeal of outdated documents (which also include, for example, «Sanitary rules for radioactive waste management» (SRRAW-85) [9]) without issuing new ones will lead to the appearance of certain niches in some issues concerning, in particular, sanitary and sanitary-hygienic regulations (including for NPPs).

Санітарно-захисні зони АЕС і аварійне реагування

Положення, представлені у попередньому підрозділі, трактували СЗЗ як територію, на якій рівень опромінення людей може перевищувати квоту ліміту дози, та де встановлено певні заборони і обмеження (щодо проживання населення та виробничої діяльності). Далі будуть проаналізовані положення, які розглядають СЗЗ під іншим кутом. ЗПБУ-2008 [4] одним із фундаментальних принципів безпеки визначають стратегію глибокоешелонованого захисту, яка за цим документом реалізується на п'яти рівнях. П'ятим рівнем цієї стратегії є аварійна готовність і реагування. Одним з елементів забезпечення цього рівня є встановлення навколо АЕС санітарно-захисної зони. На відміну від встановлення ЗС (що також є елементом забезпечення п'ятого рівня), положення щодо встановлення СЗЗ видається набагато менш загальним і декларативним, оскільки наявність СЗЗ відсуває населення від потенційно небезпечного об'єкта. Таке положення надає СЗЗ ще й протиаварійного наповнення.

Як відомо, документами МАГАТЕ (зокрема, [10, 11]) визначаються поняття «аварійних зон», до яких відносяться «зона попереджувальних заходів» (precautionary action zone, ЗПЗ) і «зона планування термінових захисних заходів» (urgent protective action

Sanitary protective zones of NPPs and emergency response

The provisions presented in the previous subsection interpreted SPZ as the territory, where the level of public exposure can exceed the quota of the dose limit, and certain bans and restrictions are established (regarding habitation of the population and production activity). The provisions that consider SPZ from another angle are analyzed further. ZPBU-2008 [4] determine as one of the fundamental safety principles the strategy of defence in depth, which according to the document is implemented on five levels. Fifth level of this strategy is emergency preparedness and response. One of the elements for ensuring of that level is an establishment a sanitary protective zone around a NPP. In contrast to the establishment of OA (which is also an element of the fifth level), the provisions regarding the establishment of SPZ appears to be much less common and declarative, since availability of SPZ moves the population away from potentially dangerous object. Such a provision also gives the «emergency» filling to SPZ.

As is well-known, the term «emergency zones» is defined in the IAEA documents ([10, 11] in particular). Thereunder the emergency zones include a «precautionary action zone» (PAZ) and an «urgent protective action planning zone» (UPZ). Both

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

planning zone, ЗТЗ). Обидві зони призначені для здійснення термінових захисних заходів у випадку ядерної або радіологічної аварійної ситуації:
➢ з метою зниження ризику появи серйозних детерміністичних ефектів за межами майданчика (ЗПЗ) та
➢ з метою запобігання отримання доз за межами майданчика у відповідності з міжнародними нормами безпеки (ЗТЗ).

Захисні заходи в межах ЗПЗ повинні вживатись до або невдовзі після викиду радіоактивного матеріалу або опромінення, зважаючи на умови, що склались на установці. Захисні заходи в межах ЗТЗ повинні виконуватись на основі моніторингу навколишнього середовища або (у відповідних випадках) з урахуванням умов, що склались на установці.

У національних документах України поняття «аварійних зон» (у вигляді, як їх подає МАГАТЕ) відсутні. Однак, положення ЗПБУ-2008 [4] надає СЗЗ властивості, що повинні бути притаманні національним аналогам ЗПЗ.

Слід відзначити, що згідно з [11], для реакторів з рівнем потужності більше 1000 МВт (тепл.) рекомендованими розмірами ЗПЗ є 3–5 км. Як відомо, розміри діючих СЗЗ АЕС України складають 2,7 км для ХАЕС і 2,5 км – для інших АЕС. Тобто, значення рекомендованих розмірів ЗПЗ від 10 % до 100 % більші, ніж розміри діючих СЗЗ АЕС України. Виходячи з цього простого порівняння, можна очікувати, що розміри діючих СЗЗ АЕС України можуть бути дещо замалі для покладання на них функцій ЗПЗ.

Для введення контрзаходів в аварійних умовах законодавством України встановлено відповідні критерії, представлені в Законі України «Про захист людини від впливу іонізуючого випромінювання» від 14.01.1998 р. №15/98-ВР [6] (ст. 8) та у НРБУ-97 [5] (додаток 7). Ці критерії використовуються, зокрема, у вимогах до визначення розмірів СЗЗ, представлених в табл. 2.

Спільною (цілком очікуваною і очевидною) вимогою в усіх зазначених документах (окрім НРБУ-97 [5], в яких такі положення відсутні) є обґрунтування і визначення розмірів СЗЗ на етапі проектування. ЗУ №39/95-ВР [1], ОСПУ [2] і ЗПБУ-2008 [4] обмежуються цими положеннями.

Документ «Вимоги з безпеки до вибору майданчика для розміщення атомної станції» (ВБВМ АС) [12] деталізував вимоги ЗПБУ-2008 [4] щодо зв'язку між розмірами СЗЗ та аварійним реагуванням.

Дещо парадоксальним положенням ВБВМ АС [13] є необхідність врахування розміру СЗЗ при визначенні загальної встановленої потужності АЕС і

zones are designed to take urgent protective actions in the event of nuclear or radiological emergency:
➢ in ordet to reduce the risk of emergence of severe deterministic effects outside the site (PAZ) and
➢ with the purpose of averting the doses off the site in accordance with international safety standards (UPZ).

Protective actions within PAZ are to be taken before or shortly after a release of radioactive material or an exposure on the basis of the prevailing conditions at the facility. Protective actions within UPZ are to be taken on the basis of environmental monitoring or (as appropriate) prevailing conditions at the facility.

Concepts of «emergency zones» (in the form as the IAEA provides them) are missing in national Ukrainian documents. However, the provision of ZPBU-2008 [4] gives to SPZ the properties that should be inherent to national analogues of PAZ.

It should be noted, according to [11], for reactors with power over 1000 MW (th) recommended PAZ sizes are 3–5 km. As it is known, sizes of existing SPZs of Ukrainian NPPs are 2.7 km for KhNPP, and 2.5 km for other NPPs. That is the values of recommended sizes of PAZ from 10 to 100 % greater than sizes of SPZs for operating Ukrainian NPPs. Based on this simple comparison, it can be expected that the sizes of existing SPZs of Ukrainian NPPs can be slightly small for laying PAZ functionality on them.

For countermeasure introduction in emergency, the appropriate criteria are presented in the Law of Ukraine «On protection of a human against exposure to ionizing radiation» (January 14, 1998) No. 15/98-VR [6] (Article 8) and in NRBU-97 [5] (Annex 7). The criteria are used, in particular, in requirements for determining the SPZ sizes, presented in Table 2.

Common (quite expected and evident) requirement in all these documents (except for NRBU-97 [5] where such provisions are absent) is substantiation and determination of SPZ sizes at the design stage. ZU 39/95-VR [1], OSPU [2] and ZPBU-2008 [4] confine themselves to those provisions.

The document «Safety requirements for site selection for the placement of a nuclear power plant» (VBVM NPP) [12] specified requirements of ZPBU-2008 [4] regarding the relationship between the SPZ sizes and emergency response.

Slightly paradoxical provision of VBVM NPP [12] is the necessity to consider the SPZ sizes for determination the total installed capacity of NPP

Таблиця 2
Вимоги до розмірів і меж санітарно-захисної зони

Table 1
Definitions of the term "observation area"

Документ / document	Положення / statement
ЗУ №39/95ВР [1]	Визначаються у проекті згідно з нормами, правилами і стандартами у сфері використання ядерної енергії, ... узгоджуються з органом державного регулювання ядерної та радіаційної безпеки (ст. 45).
ZU 39/95-VR [1]	Defined in the design in accordance with the regulations, rules and standards in the field of use of nuclear energy, ... approved with the state regulatory body of nuclear and radiation safety (Article 45)
НРБУ-97 [5]	Відсутні
NRBU-97 [4]	Absent
ОСПУ [2]	Проектна документація повинна містити необхідну і достатню інформацію, розрахунки, обґрунтування, зведення, що стосуються ... обґрунтування розмірів ... СЗЗ... (п. 9.1.3) Межі ... СЗЗ підприємства на стадії проектування погоджуються закладами державної санітарно-епідеміологічної служби МОЗ України (п. 9.4.7)
OSPU [2]	The design documentation must contain the necessary and sufficient information, calculations, substantiations, reports, concerning ... the justification of sizes of ... SPZ... (item 9.1.3) The boundaries ... of SPZ of an enterprise on a design stage are agreed by institutions of the state sanitary and epidemiological service of the MH of Ukraine (item 9.4.7)
ЗПБУ-2008 [4]	Проектом АС обґрунтовуються розміри санітарно-захисної зони (п. 6.8.3).
ZPBU-2008[4]	The design of NP substantiates the sizes of a sanitary protective zone (item 6.8.3).
ВБВМ АС [13]	При визначенні загальної встановленої потужності АС та технічних характеристик АС ураховуються... розмір санітарно-захисної зони... (п. 2.4) За результатами оцінки радіаційного впливу АС на населення та навколишнє природне середовище ... визначаються санітарно-захисна зона і зона спостереження і забезпечується можливість реалізації контрзаходів, передбачених пунктом 7.23 НРБУ-97 (п. 4.13) Розміри санітарно-захисної зони визначаються такими, щоб при нормальній експлуатації АС, порушеннях нормальної експлуатації та знятті з експлуатації АС не перевищувалась квота ліміту дози для населення за її межами, установлена в пункті 5.5.4 НРБУ-97, а при проектних аваріях дози опромінення населення на межі санітарно-захисної зони та за її межами не перевищували критерії введення контрзаходів відповідно до пункту 7.38 НРБУ-97 (п. 4.14)
VBVM NPP [12]	For determination the total installed capacity of NP and the technical characteristics of NP it is taken into account ... the size of the sanitary protective zone ... (item 2.4) Upon assessment results of radiation impact of NP on population and environment ... the sanitary protective zone and observation area are determined and the ability of implementation of protective actions is provided specified by item 7.23 of NRBU-97 (item 4.13) The sizes of sanitary protective zone are determined so that under normal operation of NP, violations of normal operation, and decommissioning of NP the quota of the dose limit to the public, established in item 5.5.4 of NRBU-97, does not exceeded beyond its boundaries, and under design basis accidents the doses to the public at the border and beyond sanitary protective zone do not exceed the criteria for the introduction of protective actions according to item 7.38 of NRBU-97 (item 4.14)

технічних характеристик АЕС. Така вимога означає, що загальна потужність проектованої АЕС залежить від розмірів СЗЗ, а не навпаки.

Основним положенням щодо розмірів СЗЗ АЕС у ВБВМ АС [13] є вимога про неперевищення таких рівнів:

➢ при НУЕ, ПНУЕ та знятті з експлуатації – квота ліміту дози для населення;

➢ при проектних аваріях (ПА) – критерії введення невідкладних контрзаходів (таблиця Д.7.1 НРБУ-97).

Цим положенням ВБВМ АС [13] фактично розширює вимоги ЗУ №39/95-ВР [1], ОСПУ [2] і НРБУ-97 [5] (а також ЗПБУ-2008 [4]), оскільки:

1) ці документи (вказуючи про квоту ліміту дози) згадують лише про нормальну експлуатацію (окрім

and the technical characteristics of NPP. This requirement means that the total power of designed NPP depends on the SPZ size, not vice versa.

The main provision in VBVM NPP [12] regarding the SPZ sizes is the requirement about non-exceeding the following levels:

➢ under NCO, VNCO and decommissioning – the quota of the dose limit to the public;

➢ under design basis accidents (DBA) – the criteria for the introduction of emergency protective actions (table A.7.1 NRBU-97).

This provision of VBVM NPP [12] practically extends requirements of ZU 39/95-VR [1], OSPU [2], and NRBU-97 [5] (and also ZPBU-2008 [4]), since:

1) these documents (indicating the quota of the dose limit) mention only the normal operation (except

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ЗПБУ-2008 [4]) і не згадують про порушення нормальної експлуатації та зняття з експлуатації АЕС;
2) ці документи явно не вказують, що за межами СЗЗ квота ліміту дози для населення не може перевищуватись при нормальній експлуатації (вони зазначають, що всередині СЗЗ може перевищуватись квота ліміту дози для населення, але це не одне й те саме).

ВБВМ АС [13] також є першим документом, що вводить зв'язок між розмірами СЗЗ і контрзаходами. Оскільки ВБВМ АС [13] не уточнюють, які саме контрзаходи маються на увазі, (усі чи лише деякі з них) очевидно, що слід врахувати неперевищення рівнів для усіх контрзаходів. Оскільки найнижчі рівні зазначені для обмеження перебування на відкритому повітрі, то вимога ВБВМ АС [13] означає, що при ПА дози опромінення, які відвертають за перші два тижні після аварії, для населення на межі СЗЗ та за її межами повинні відповідати таким умовам:

➢ доза на все тіло для дітей – не більше 10 мЗв (нижня межа виправданості (НМВ) – 1 мЗв);
➢ доза на все тіло для дорослих – не більше 20 мЗв (НМВ – 2 мЗв);
➢ доза на щитоподібну залозу для дітей – не більше 100 мГр (НМВ – 20 мГр);
➢ доза на щитоподібну залозу для дорослих – не більше 300 мГр (НМВ – 50 мГр);
➢ доза на шкіру для дітей – не більше 300 мГр (НМВ – 50 мГр);
➢ доза на шкіру для дорослих – не більше 500 мГр (НМВ – 50 мГр).

Положення щодо зв'язку СЗЗ і можливих наслідків аварій є також у СП АС-88 [3]. Однак у СП АС-88 [3] ці положення сформульовані не як вимоги до розмірів СЗЗ, а у якості вимог до системи безпеки АС, яка визначається як *«комплекс технических и организационных мероприятий, обеспечивающих нормальную эксплуатацию АС, предупреждение аварий и ограничение их последствий»*. Проте за п.3.1.4 СП АС-88 [3] вимагалось, щоб при проектних аваріях з найбільш важкими наслідками значення еквівалентних індивідуальних доз, розрахованих при найгірших погодних умовах на території АЕС на границі СЗЗ і за її межами, не перевищували 300 мЗв·рік$^{-1}$ на щитоподібну залозу дітей за рахунок інгаляції і 100 мЗв·рік$^{-1}$ на все тіло за рахунок зовнішнього опромінення (ці критерії є більш м'якими, ніж встановлені ВБВМ АС [13]). Однак СП АС-88 [3] не визначали, які саме погодні умови вважати найгіршими для відповідних розрахунків.

ZPBU-2008 [4]) and do not mention violations of the normal operation and decommissioning of NPP;
2) these documents do not indicate clearly that beyond of SPZ boundaries the quota of the doses limit to the public can not be exceeded under the normal operation (they indicate the quota of the dose limit for the public can be exceeded within SPZ, but it is not the same thing).

VBVM NPP [12] is also the first document that introduces the relationship between SPZ sizes and protective actions. Since VBVM NPP [12] do not specify what protective actions are intended (all or only some of them), it is clear that it should be considered non-exceeding the levels for all protective actions. As the lowest levels are specified for the outdoor restriction, the requirement of VBVM NPP [12] means that under DBAs the doses averted during first 2 weeks after an accident for the public at the border and beyond SPZ should meet the following conditions:

➢ dose to whole body for children – maximum 10 mSv (lower boundary of justification (LBJ) is 1 mSv);
➢ dose to whole body for adults – not more than 20 mSv (LBJ is 2 mSv);
➢ dose to thyroid for children – not more than 100 mGy (LBJ is 20 mGy);
➢ dose to thyroid for adults – not more than 300 mGy (LBJ is 50 mGy);
➢ dose to skin for children – not more than 300 mGy (LBJ is 50 mGy);
➢ dose to skin for adults – not more than 500 mGy (LBJ is 50 mGy).

Provisions regarding relation between SPZ and possible consequences of accidents is also presented in SR NPP-88 [3]. However, in SR NPP-88 [3] these provisions are not formulated as requirements to SPZ sizes but as requirements to NPP security system that is defined as *«a set of technical and organizational measures to ensure the normal operation of the NP, prevention accidents and limitation their consequences»*. However item 3.1.4 of SR NPP-88 [3] required that under design basis accidents with the most severe consequences the equivalent individual doses calculated under the worst weather conditions on the NPP territory at the border and beyond SPZ, do not exceed 300 mSv·y^{-1} to the thyroid of children due to inhalation and 100 mSv·y^{-1} to the whole body due to external exposure (these criteria are more lenient than those established by VBVM NPP [12]). But SR NPP-88 [3] did not determined what weather conditions are implied as the worst ones for corresponding

Те саме можна зазначити і стосовно ВБВМ АС [13]. Останній не оперує рівнем консерватизму, імовірностями чи іншими схожими категоріями, а прямо вказує на те, щоб *«при проектних аваріях дози опромінення населення на межі санітарно-захисної зони та за її межами не перевищували критерії введення контрзаходів»*. Це фактично означає вимогу неперевищення певних критеріїв при будь-яких умовах (у т.ч. метеорологічних) та їх можливому поєднанні. Така вимога може призводити до надконсервативних дозових оцінок і, як наслідок, до значних розмірів СЗЗ.

Державні санітарні правила планування та забудови населених пунктів (ДСП ПЗНП) [13] також містять положення щодо встановлення СЗЗ. ДСП ПЗНП [11] вказують, що розміри СЗЗ слід встановлювати відповідно до діючих санітарних норм їх розміщення, а також згадують про підтвердження достатності розмірів СЗЗ за ОНД-86 [14] розрахунками рівнів шуму та електромагнітних випромінювань з урахуванням реальної санітарної ситуації (фонового забруднення, особливостей рельєфу, метеоумов, рози вітрів та ін.). ДСП ПЗНП [13] також регламентують, що на зовнішній межі СЗЗ, зверненої до житлової забудови, концентрації та рівні шкідливих факторів не повинні перевищувати їх гігієнічні нормативи (гранично-допустимі концентрації, гранично-допустимі рівні), а на межі курортно-рекреаційної зони – 0,8 від значень таких нормативів. Однак положення ДСП ПЗНП [13], викладені в цих двох останніх реченнях, стосуються хімічних і фізичних, а не радіаційних факторів. Розмежування між цими факторами прослідковується у п.8.2 ДСП ПЗНП [13], що стосується гігієнічної оцінки стану навколишнього середовища (у т.ч. за розрахунковими матеріалами проектно-планувальної документації) на предмет їх відповідності гігієнічним нормативам. Щодо ОНД-86 [15], то вона орієнтована на розрахунок концентрацій у повітрі саме шкідливих хімічних речовин. Про це свідчать загальні положення ОНД-86 [15], у яких згадується визначення безрозмірних і приведених концентрацій з використанням ГДК (гігієнічних нормативів для хімічних факторів), а також те, що для характеризації як вхідних даних (концентрація на виході з джерела), так і результатів (концентрація в атмосферному повітрі) використовуються масові величини, що притаманне нормуванню саме за хімічними факторами.

Після аварії на АЕС «Фукусіма-1» на замовлення Національної атомної енергогенеруючої компанії «Енергоатом» було розроблено СОУ НАЕК 023:2014 «Забезпечення радіаційної безпеки. Порядок вста-

calculations. The same can be noted regarding VBVM NPP [12]. The latter does not operate with the level of conservatism, probabilities or other similar categories, it clearly states that *«under design basis accidents the doses to the public at the boundary and beyond sanitary protective zone do not exceed the criteria for the introduction of protective actions»*. It actually means the requirement do not exceed certain criteria under all conditions (including weather conditions) and their possible combination. Such a requirement could lead to overconservative dose estimates and, consequently, to considerable SPZ sizes.

State sanitary rules of planning and building of settlements (SSR PBS) [13] also contain provisions regarding establishment of SPZ. SSR PBS [13] indicate that SPZ sizes should be set according to sanitary standards in force for their arrangement, and also mention the confirmation of sufficiency of SPZ sizes by the calculations OND-86 [14]of levels of noise and electromagnetic radiation taking into account real sanitary situation (background contamination, terrain characteristics, weather conditions, wind rose, etc.). SSR PBS [13] also regulate that at the outer boundary of SPZ, directed toward residential housing, concentrations and levels of harmful factors shall not exceed their hygienic standards (maximum permissible concentrations, maximum permissible levels), and at the boundary of the resort and recreation zone they shall not exceed 0.8 of the values of such standards. However, the provisions of SSR PBS [13], stated in last two sentences, are related to chemical and physical factors, but not to radiation ones. The distinction between these factors is traced in item 8.2 SSR PBS [13] that is related to hygienic assessment of the environment (including by the calculating materials of a design and planning documentation) for compliance with hygienic standards. Regarding OND-86 [14], it is focused on calculation of the air concentration exactly for harmful chemicals. This is evidenced by the general provisions of OND-86 [14] where definitions of dimensionless and normalized concentrations with MPC use are mentioned (hygienic standards for chemical factors), and also that to characterize the input data (the concentration at the outlet of the source) and the results (air concentration) the mass quantities (that is inherent in standardization by chemical factors) are used.

After the NPP «Fukushima-1» accident the standard SOI NNEGC 023:2014 «Radiation safety. Procedure for the establishment of sizes of the sanitary protective zone of NPP» [15] was developed on

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

новлення розмірів санітарно-захисної зони АЕС» [15]. Цей стандарт імплементував положення ВБВМ АС [12] щодо неперевищення квоти ліміту дози для населення (при НУЕ, ПНУЕ та знятті з експлуатації) і критеріїв введення невідкладних контрзаходів (при проектних аваріях). З огляду на жорсткі вимоги ВБВМ АС [13], СОУ НАЕК 023:2014 [15] для ПА обмежився вимогами про неперевищення рівнів безумовної виправданості для населення на межі СЗЗ та за її межами. СОУ НАЕК 023:2014 [15] також надає детальний опис моделей, які використовуються для розрахунків атмосферного переносу, випадіння на поверхню ґрунту, вторинного вітрового підйому і транспортування за екологічними ланцюгами.

Застосування регуляторних вимог до визначення розмірів санітарно-захисних зон АЕС

Як вже було зазначено вище, СОУ НАЕК 023:2014 [16] дещо пом'якшив (у порівнянні з ВБВМ АС [13]) загальні вимоги до встановлення розмірів СЗЗ АЕС, а саме: використовуються критерії для рівнів безумовної виправданості, а не для НМВ, які у 5-10 разів менші. Незважаючи на це, практичне використання СОУ НАЕК 023:2014 [16] виявило деякі проблеми його застосування. Одним із головних джерел таких проблем став п. 1.2 СОУ НАЕК 023:2014 [16], у якому зазначено, що *«стандарт застосовується для уточнення розмірів санітарно-захисних зон атомних електростанцій, які знаходяться в експлуатації ... на підставі ... результатів періодичних оцінок безпеки»*. По-перше, використання слова «уточнення» може трактуватись як необхідність перегляду розмірів СЗЗ. По-друге, цей пункт визначає можливість перегляду розмірів СЗЗ під час кожної періодичної переоцінки безпеки, яка виконується для кожного енергоблоку один раз на 10 років (наприклад, для ЗАЕС з 6 енергоблоками це, умовно кажучи, означає в середньому 3 перегляди кожні 5 років).

При виконанні розрахунків за СОУ НАЕК 023:2014 [16] для ЮУ АЕС виявилось [17], що:

➢ критерії для НУЕ не перевищуються для будь-якої відстані (принаймні більшої за 100 м) від АЕС;

➢ критерії для ПНУЕ (сценарій розриву теплообмінної трубки парогенератору) перевищуються принаймні до відстані 20 км від АЕС;

➢ критерії для ПА (сценарій відриву кришки парогенератора) перевищуються до відстані 5,4 км від АЕС.

При більш детальному аналізі у [16] з'ясувалось, що дещо несподівані результати для ПНУЕ є наслідком

demand by the National Nuclear Energy Generating Company «Energoatom». This standard implemented provisions of VBVM NPP [12] regarding non-exceeding the quota of the dose limit for the public (at NCO, VNCO and decommissioning) and criteria for introduction of emergency protective actions (under design basis accidents). In view of stringent requirements of VBVM NPP [12], SOI NNEGC 023:2014 [15] contented with requirements on non-exceeding the levels of unconditional justification for the public at the boundary and beyond SPZ under DBAs. SOI NNEGC 023:2014 [15] also provides a detailed description of the models used for calculations of atmospheric dispersion, deposition on soil, resuspension, and transport by ecological chains.

Application of regulatory requirements to determine the sizes of sanitary protective zones of NPPs

As noted above, SOI NNEGC 023:2014 [15] slightly mitigated (in comparison with VBVM NPP [12]) general requirements to establishment of sizes of SPZ NPP, namely: the criteria for levels of unconditional justification (but not for LBJs which are 5 – 10 times less) are used. Despite this, practical use of SOI NNEGC 023:2014 [15] revealed some problems of its application. One of the main sources of these problems has become item 1.2 of SOI NNEGC 023:2014 [15], where it is stated that *«standard is applied to clarify the sizes of sanitary protective zones of operating nuclear power plants ... on the basis of ... ... the results of periodic safety assessment»*. First, use of the word «clarify» may be interpreted as the necessity to revise the sizes of SPZ. Secondly, this item determines the possibility of revising the sizes of SPZ at each periodic safety assessment, which is performed for each unit once every 10 years (for example, for ZNPP with 6 power units it means, relatively speaking, an average 3 revisions every 5 years).

When calculations by SOI NNEGC 023:2014 [15] for SUNPP were performed it was found [ ] that:

➢ criteria for NCO are not exceeded for any distance (at least greater than 100 m) from NPP;

➢ criteria for VNCO (scenario of the rupture of the heat exchange tube of the steam generator) are exceeded at least to 20 km from NPP;

➢ criteria for DBAs (scenario of the steam generator cover breakaway) are exceeded to 5.4 km from NPP.

In more detailed analysis in [16] it was revealed that slightly unexpected results for VNCO are con-

того, що сценарій розриву теплообмінної трубки парогенератора повинен, скоріше за все, бути класифікований як проектна аварія, а не як ПНУЕ. Тому замість нього для ПНУЕ було використано сценарій течі теплоносія першого контуру Ду10. Для цього сценарію критерії для ПНУЕ не перевищувались з відстані 1,15 км від АЕС. Однак відкритим залишилось питання про те, чи є цей сценарій таким, радіологічні наслідки якого є найбільшими з усіх ПНУЕ. Якщо так, то визначальними для кінцевого результату є результати розрахунків для проектних аварій.

Повертаючись до ВБВМ АС [12], можна відзначити, що у п.1.4 зазначено, що *«дія Вимог поширюється на майданчики для розміщення нових АС. Уведення в дію Вимог не передбачає переоцінку придатності майданчиків, на яких розміщені діючі АС»*. Отже це могло бути приводом для того, щоб відмовитись від застосування ВБВМ АС [12] взагалі (і його п.4.14, зокрема) до визначення розмірів СЗЗ діючих АЕС, а використовувати такі вимоги виключно до нових АЕС. Однак, при такому підході можна зіткнутись із дивним парадоксом: для діючих АЕС України у якості розмірів СЗЗ виявиться достатньо поточних розмірів 2,5–2,7 км, а для нових майданчиків (але з тими ж ВВЕР-1000) необхідні принаймні вдвічі більші розміри СЗЗ. При цьому додатково можна відзначити, що отриманий результат (5,4 км) близький до верхньої межі діапазону рекомендованих розмірів ЗПЗ згідно з [11]. Це можна вважати непрямим підтвердженням того, що вимоги ВБВМ АС [12], реалізовані у СОУ НАЕК 023:2014 [15], повинні стосуватись скоріше аварійних зон (ЗПЗ), а не СЗЗ.

СОУ НАЕК 023:2014 [15] було проаналізовано на предмет коректності моделей, викладених у ньому. За результатами аналізу встановлено їх адекватність. Уточнення, які доцільно внести до СОУ НАЕК 023:2014 [15] (у т.ч. виправлення технічних помилок підготовки до друку), не призведуть до зміни отриманих результатів, представлених вище. Також встановлено, що деякі параметри моделей у [15] включають у собі певний рівень консерватизму, що обумовлено призначенням, за яким такі моделі застосовуються, а також специфічною вимогою ВБВМ АС [13] про неперевищення критеріїв введення невідкладних контрзаходів при будь-яких умовах та їх можливому поєднанні. Як вже було зазначено вище, така вимога може приводити (і за результатами виконання розрахунків це сталося) до розмірів, що перевищують існуючі СЗЗ АЕС.

Одним із параметрів, значення якого може вважати консервативним у СОУ НАЕК 023:2014 [16], є пара-

sequence of the scenario of rupture of the heat exchange tube of the steam generator should be classified most likely as a design basis accident and not as VNCO. Therefore, instead of it for VNCO the scenario of primary coolant leak Du10 was used. For this scenario, the criteria for VNCO are not exceeded from 1.15 km from NPP. However, the question remains whether the radiological consequences of this scenario are the largest from all VNCO. If so, the results of calculations for the design basis accidents are determinant for final result.

Returning to VBVM NPP [12], it may be noted that item 1.4 states that *«the force of Requirements extends to the sites for the placement new NPs. Implementation of Requirements does not assume reassessment of suitability of sites where operating NPs are located»*. Thus, it could be a reason to refuse the VBVM NPP [12] application in general (and its item 4.14, in particular) to determination of SPZ size of operating NPPs, and to use these requirements exceptionally for new NPPs. However, with this approach a strange paradox can be encountered: for operating NPPs in Ukraine current sizes of 2.5–2.7 km will be enough for SPZ, but for new sites (but with the same WWER-1000) SPZs at least twice as much sizes are necessary. Additionally it can be noted that obtained result (5.4 km) is close to the upper boundary of range of recommended sizes for PAZ according to [11]. This can be considered as indirect confirmation the requirements of VBVM NPP [12] implemented in SOI NNEGC 023:2014 [15] should relate to emergency zones (PAZ), rather than SPZ.

SOI NNEGC 023:2014 [15] has been analyzed for the correctness of the models described in it. According to the results of the analysis, their adequacy was determined. Refinements which are appropriate to make in SOI NNEGC 023:2014 [15] (including correction of technical mistakes in preparation for printing) will not result in a change of the results presented above. It is also found that some of the parameters of models in [15] include a certain level of conservatism due to the appointment, in which such models are used, as well as the specific requirement of VBVM NPP [12] on non-exceeding criteria for the introduction of emergency protective actions under all conditions and their possible combination. As noted above, such a requirement may lead (and on the results of the calculations it occurred) to sizes greater than current SPZ NPP.

Value of the washout parameter Λ can be considered conservative in SOI NNEGC 023:2014 [15].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

метр вологого вимивання Λ. Поточні значення Λ у згаданому стандарті приблизно відповідають зливі інтенсивністю 20 мм·год$^{-1}$. На перший погляд, таке значення є занадто консервативним, навіть неймовірним. Однак, за даними Центральної геофізичної обсерваторії, наприклад, у Києві 14.05.2016 р. випало 35,3 мм опадів [17], а 09.10.2016 р. – 39,6 мм [18]. Ці значення зіставні або перевищують відповідні місячні норми опадів. З урахуванням нерівномірності опадів протягом вказаних діб вищевказана інтенсивність опадів, залишаючись консервативною, не здається недосяжною.

Змінюючи значення інтенсивності опадів, для якої розраховано Λ, і виконуючи розрахунки для ПА (сценарій відриву кришки парогенератора) за СОУ НАЕК 023:2014 [16], можна отримати такі результати для розмірів СЗЗ (у дужках вказано відсоток для використаного значення Λ у порівнянні з його значенням у СОУ НАЕК 023:2014 [16]):

- 3 мм·год$^{-1}$ (15%) – 1,1 км;
- 4 мм·год$^{-1}$ (20%) – 1,5 км;
- 5 мм·год$^{-1}$ (25%) – 1,9 км;
- 6 мм·год$^{-1}$ (30%) – 2,3 км;
- 6,7 мм·год$^{-1}$ (33%) – 2,55 км;
- 7 мм·год$^{-1}$ (35%) – 2,75 км;
- 8 мм·год$^{-1}$ (40%) – 3,2 км;
- 10 мм·год$^{-1}$ (50%) – 4,1 км.

Отже, наприклад, у випадку зменшення втричі значень Λ у СОУ НАЕК 023:2014 [16] для сценарію відриву кришки парогенератора будуть отримані результати, зіставні з поточними розмірами СЗЗ ЮУАЕС. Таке зменшення фактично означає припущення, що для розглянутого сценарію ПА може трапитись лише дощ, який, за різними класифікаціями, є або проливним або, навіть, помірним. Слід ще раз згадати, що ВБВМ АС [12] фактично вимагає неперевищення згаданих у ньому критеріїв за будь-яких умов (у т.ч. метеорологічних) та їх можливому поєднанні. Таким чином, питання про обґрунтування такої зміни у СОУ НАЕК 023:2014 [15] та можливість її застосування залишається відкритим.

Вищенаведений приклад із маніпулюванням значенням Λ (що відповідає інтенсивності опадів, можливих під час ПА, і вплив якого на кінцевий результат є одним з найбільших серед параметрів у СОУ НАЕК 023:2014 [16]) демонструє, як зміна значень параметрів може бути використана для суттєвої зміни отриманих результатів. Це може стати джерелом для деяких спекуляцій стосовно зміни значення Λ у СОУ НАЕК 023:2014 [16] (а також значень інших параметрів) для отримання результатів, які можна використати для обґрунтування необхідності змін

Current Λ values in the mentioned standard roughly correspond to a heavy shower with rate of 20 mm·h^{-1}. At first glance, such a value is too conservative, even incredible. However, according to the data of the Central Geophysical Observatory, for example, 35.3 mm of precipitation fell in Kiev 14.05.2016 [17], and 39.6 mm – 09.10.2016 18]. These values are comparable or higher than respective monthly precipitation norms. Given the nonuniformity of precipitation in those days, precipitation rate indicated above, while remaining conservative, does not seem unattainable.

By changing the value of precipitation rate for which Λ was calculated, and calculating the DBA (scenario of steam generator cover breakaway) according to the SOI NNEGC 023:2014 [15], such results can be obtained for size of SPZ (in parentheses the percentage for used value of Λ in comparison with its value in SOI NNEGC 023:2014 [15] is indicated):

- 3 mm·h^{-1} (15 %) – 1,1 km;
- 4 mm·h^{-1} (20 %) – 1,5 km;
- 5 mm·h^{-1} (25 %) – 1,9 km;
- 6 mm·h^{-1} (30 %) – 2,3 km;
- 6.7 mm·h^{-1} (33 %) – 2,55 km;
- 7 mm·h^{-1} (35 %) – 2,75 km;
- 8 mm·h^{-1} (40 %) – 3,2 km;
- 10 mm·h^{-1} (50 %) – 4,1 km.

Therefore, for example, if Λ values in SOI NNEGC 023:2014 [15] will be reduced three-fold for the scenario of steam generator cover breakaway, one can obtain results comparable with current sizes of SPZ of SUNPP. Such a decrease means, in fact, an assumption that for the considered DBA scenario only rain can occur, which, according to different classifications, is pouring or even moderate. It should remember again that VBVM NPP [12] actually requires non-exceeding criteria mentioned in it at all conditions (including weather conditions) and their possible combination. Thus, the question of the justification of such a change in SOI NNEGC 023:2014 [15] and the possibility of its application remains open.

The above example with the manipulation of Λ value (which corresponds to the rate of precipitation possible during DBAs, and which influence on the final result is one of the highest among the parameters in SOI NNEGC 023:2014 [15]) demonstrates how changing the values of the parameters can be used to substantially change obtained results. This can be a source of some speculation regarding changing Λ value in SOI NNEGC 023:2014 [15] (as well as values of other parameters) to obtain results that can be used to justify the necessity to change the sizes of SPZ.

розмірів СЗЗ. Однак будь-які зміни існуючих СЗЗ АЕС навряд чи можна вважати дійсно обґрунтованими. Збільшення розмірів СЗЗ безперечно призведе до необхідності відселення деяких населених пунктів навколо АЕС (у першу чергу, міст-супутників АЕС), адже за ЗУ №39/95-ВР [1] (і це повторюється у НРБУ-97 [5], ОСПУ [2] і ЗПБУ-2008 [4]) проживання населення у СЗЗ забороняється. Зменшення розмірів СЗЗ суттєво послабить забезпечення аварійної готовності і реагування, яке є п'ятим рівнем у стратегії глибокоешелонованого захисту. При цьому СЗЗ є не лише засобом неперевищення певних критеріїв при проектних аваріях, але й важливим буфером для захисту населення при запроектних аваріях (як для зниження можливих доз опромінення, так і для збільшення часу, необхідного для аварійних заходів). У такій ситуації видається слушним залишити розміри існуючих СЗЗ АЕС без змін.

ОБГОВОРЕННЯ

Із розгляду, наведеного у попередньому розділі, випливає, що санітарно-захисна зона АЕС у законодавстві України трактується і використовується як територія:

➢ де рівень опромінення людей може перевищити квоту ліміту дози для населення (принаймні для умов нормальної експлуатації) і де проживання населення забороняється (за ЗУ №39/95-ВР [1], НРБУ-97 [5], ОСПУ [2] і ЗПБУ-2008 [4]);

➢ яка є елементом забезпечення аварійної готовності і реагування (за ЗПБУ-2008 [4], ВБВМ АС [13] і СОУ НАЕК 023:2014 [16]), що гарантує неперевищення критеріїв введення невідкладних контрзаходів при проектних аваріях на своїй межі та за її межами, тобто є певним аналогом аварійних зон, як їх визначають документи МАГАТЕ [10, 11].

Таке багатоцільове навантаження на СЗЗ призводить до деяких проблем одночасного повноцінного виконання нею усіх покладених на неї функцій. Для вирішення цих проблем слід виокремити «протиаварійні» аспекти і винести їх з вимог до СЗЗ, наділивши ними інші («аварійні») зони, як це передбачається документами МАГАТЕ [10, 11].

Як відомо, в межах Договору про євроінтеграцію, Україна планує імплементацію регулюючих вимог Євросоюзу. З появою нових Міжнародних основних норм безпеки МАГАТЕ «Радіаційний захист та безпека джерел випромінювання: Міжнародні основні норми безпеки» [19] та нової директиви Європейської комісії Council Directive 2013/59/Euratom від 5 грудня 2013 року [20] це означає необхідність повно-

However, any changes in existing SPZ NPP unlikely can be considered as really justified. Increasing the sizes of SPZs undoubtedly lead to the need for resettlement of some settlements around NPPs (first of all, satellite towns of NPPs), because according to ZU 39/95-VR [1] (and it is repeated in NRBU-97 [5], OSPU [2] and ZPBU-2008 [4]) habitation of the population in SPZ is prohibited. Reducing the sizes of SPZs significantly attenuates the provision of emergency preparedness and response, which is the fifth level of defence in depth strategy. Besides, SPZ is not only a means of non-exceeding of certain criteria under design basis accidents, but also it is an important buffer for the protection of the public under beyond design basis accidents (to reduce possible doses as well as to increase the time necessary for emergency actions). In this situation, it is reasonable to keep the sizes of the existing SPZ NPP unchanged.

DISCUSSION

As seen above in previous section, sanitary protective zone of NPP in Ukrainian legislation is interpreted and used as a territory:

➢ where the level of exposure can exceed the quota of dose limit to the public (at least under normal conditions of operation), and where the residence of population is prohibited (under ZU 39/95-VR [1], NRBU-97 [5], OSPU [2], and ZPBU-2008 [4]);

➢ that is an element of ensuring emergency preparedness and response (under ZPBU-2008 [4], VBVM NPP [12] and SOI NNEGC 023:2014 [15]), that ensures non exceeding the criteria for the introduction of emergency protective actions under design basis accidents at and beyond its boundaries, i.e. it is a certain analogue of emergency zones as defined by the IAEA documents [10, 11].

Such a multipurpose load on SPZ leads to some problems with simultaneous full-fledged performing of all its functions. To solve these problems, it is necessary to distinguish «emergency» aspects and take out them from the requirements for SPZ, giving them to other («emergency») zones, as it provided by the IAEA documents [10, 11].

As is well known, within the Treaty on European integration Ukraine is planning to implement the regulatory requirements of the European Union. With new «Radiation protection and safety of radiation sources: international basic safety standards» [19] of the IAEA and new EU Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 [20] that means the necessity for a full-scale review of

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

масштабного перегляду законодавства України, в тому числі стосовно зон довкола радіаційно-ядерних об'єктів та аварійної готовності і реагування.

У зв'язку з вищевикладеним пропонуються такі зміни (на додаток до змін, запропонованих у [21]) у законодавчих і нормативних документах (при згадуванні документів маються на увазі діючі документи або документи, що будуть випущені їм на заміну):

➢ ввести у законодавстві України поняття аварійних зон: «зона планування термінових захисних заходів» (urgent protective action planning zone) і «зона попереджувальних заходів» (precautionary action zone) відповідно до визначень у [10, 11];

➢ у положеннях документів, що стосуються аварійної готовності і реагування, замість СЗЗ використовувати відповідні аварійні зони (у т. ч., у ЗУ №39/95-ВР [1], ЗПБУ-2008 [4], ВБВМ АС [12]);

➢ документ СОУ НАЕК 023:2014 [16] і його методологію використовувати не для визначення розмірів СЗЗ, а для визначення розмірів аварійних зон, змінивши відповідним чином його назву;

➢ залишити розміри СЗЗ АЕС у поточному стані (2,5 і 2,7 км).

Імплементація зазначених положень дозволить не тільки вирішити проблеми із зонуванням довкола АЕС та інших радіаційно-ядерних об'єктів, але й гармонізувати законодавство України з регулюючими вимогами Євросоюзу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Про використання ядерної енергії та радіаційну безпеку : Закон України від 2 лютого 1995 року N39/95-ВР // Відомості Верховної Ради України. - Офіц. вид. - 1995. - № 12. - Ст. 81.

2. Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України. Державні санітарні правила // Офіційний вісник України. - Офіц. вид. - 2005. - № 23. - Ст. 1322.

3. Санитарные правила проектирования и эксплуатации атомных станций (СП АС-88). ПНАЭ, Г, направление 2. - М., 1988. - 109 с.

4. Загальні положення безпеки атомних станцій // Офіційний вісник України. - Офіц. вид. - 2008. - № 9. - Ст. 226.

5. Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97). Державні гігієнічні нормативи. - К. : [б. в.], 1998. - 198 с.

6. Про захист людини від впливу іонізуючого випромінювання : Закон України від 14 січня 1998 року N15/98-ВР // Відомості Верховної Ради України. - Офіц. вид. - 1998. - № 22. - Ст. 115.

7. Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010)». - М., 2010. - 81 с.

8. Про визнання такими, що втратили чинність, та такими, що не застосовуються на території України, актів санітарного законодавства : Розпорядження Кабінету Міністрів України від 20 січня 2016 р. № 94-р

Ukrainian legislation, including the requirements regarding the zones around radiation and nuclear facilities and emergency preparedness and response.

In view of the above-stated, the following changes (in addition to proposed in the [21]) in legislative and regulatory documents are proposed (at the mention of the documents it is implied existing documents or documents to be produced to replace them):

➢ to introduce into the Ukrainian legislation the concept of emergency zones: «urgent protective action planning zone» and «precautionary action zone» in accordance with the definitions in [10, 11];

➢ to use «precautionary action zone» instead of SPZ in the provisions of documents relating to the emergency preparedness and response (including ZU 39/95-VR [1], ZPBU-2008 [4], VBVM NPP [12]);

➢ to use SOI NNEGC 023:2014 [15] and its methodology not for determining the SPZ size but for determining the sizes of «precautionary action zones», changing its name accordingly;

➢ to keep the SPZ sizes of NPPs in the current state (2.5 and 2.7 km).

The implementation of these provisions will not only solve the problem of zoning around NPPs and other radiation and nuclear facilities but also will harmonize Ukrainian legislation with the EU regulatory requirements.

REFERENCES

1. [On use of nuclear power and radiation safety. The Law of Ukraine No. 39/95-VR (February 2, 1995)]. The Official Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine (BVRU). 1995;(12):Art. 81. Ukrainian.

2. [Basic sanitary rules for radiation protection of Ukraine. State sanitary rules]. The Official Bulletin of Ukraine. 2005;(23):Art. 1322. Ukrainian.

3. [Sanitary rules for design and operation of nuclear power plants (SR NPP-88). RSAE, H, direction 2]. Moscow; 1988. 109 p. Russian.

4. [General safety regulations of nuclear power plants]. The Official Bulletin of Ukraine. 2008;(9):Art. 226. Ukrainian.

5. [Radiation Safety Standards of Ukraine (NRBU-97). State hygiene standards]. Kyiv: [s. n.]; 1998. 198 p. Ukrainian.

6. [On protection of a human against exposure to ionizing radiation. The Law of Ukraine No. 15/98-VR (January 14, 1998)]. The Official Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine (BVRU). 1998;(22):Art. 115. Ukrainian.

7. [Sanitary rules and regulations SR 2.6.1.2612-10 «Basic Sanitary Rules for Radiation Safety (OSPORB 99/2010)»]. Moscow; 2010. 81 p. Russian.

8. [On recognition of the sanitary legislation acts as stale and not applicable in the territory of Ukraine. Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 94-r (January 20, 2016)]. The Official Bulletin of Ukraine. 2016;(16):Art. 658. Ukrainian.

// Офіційний вісник України. - Офіц. вид. - 2016. - № 16. - стор. 271, стаття 658.

9. Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами» (СПОРО-85). СанПиН 42 129 11-3938-85. - М., 1986. - 89 с.

10. Preparedness and response for a nuclear or radiological emergency. - Vienna : International Atomic Energy Agency, 2015. - 102 p. - (IAEA safety standards series, ISSN 1020-525X ; no. GSR part 7).

11. Arrangement for preparedness for a nuclear or radiological emergency. - Vienna : International Atomic Energy Agency, 2007. - 72 p. - (IAEA safety standards series, ISSN 1020-525X ; no. GS-G-2.1).

12. Про затвердження Вимог з безпеки до вибору майданчика для розміщення атомної станції : наказ, Вимоги від 07.04.2008 № 68 / Держатомрегулювання України // Офіційний вісник України. - Офіц. вид. - 2008. - № 39. - Ст. 1315.

13. Про затвердження Державних санітарних правил планування та забудови населених пунктів : наказ від 19.06.1996 № 173 / Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0379-96/ print1467636337599372.

14. Методика расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятий (ОНД-86). - Ленинград : Гидрометеоиздат, 1987. - 68 с.

15. Забезпечення радіаційної безпеки. Порядок встановлення розмірів санітарно-захисної зони АЕС. СОУ НАЕК 023:2014. - Київ : ДП «НАЕК «Енергоатом», 2014. - 37 с.

16. Виконання експертизи технічних звітів ТОВ «ІПЕ АЕС», розроблених у межах договору № 1НТ.1217-14 від 12.12.2014 р. : звіт про НДР / АТ «НДІ РЗ АТН України». - Київ, 2016. - 93 с.

17. Центральна геофізична обсерваторія. У столиці встановлено новий рекорд по опадах [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://www.cgo.kiev.ua/index.php?fn=news_full& p=1&f=news-cgo&val=2016-05-16-07-52-46&ko=20

18. Центральна геофізична обсерваторія. Літні зливи нарешті дійшли до столиці [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://www.cgo.kiev.ua/index.php?fn=news_full& p=1&f=news-cgo&val=2016-10-10-09-03-55&ko=

19. Radiation protection and safety of radiation sources : international basic safety standards. - Vienna : International Atomic Energy Agency, 2014. - 436 p. - (IAEA safety standards series, ISSN 1020-525X ; no. GSR, Pt 3).

20. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionizing radiation // Official Journal of the European Union. - 2014. - Vol. 57. - P. 1-73.

21. Бончук Ю. В. Радіаційно-гігієнічні принципи обґрунтування розмірів і функціонування зон спостереження АЕС / Ю. В. Бончук // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2015. - Вип. 20. - С. 25-41.

9. [Sanitary rules for radioactive waste management (SRRAW-85). SanR&S 42 129 11-3938-85]. Moscow; 1986. 89 p. Russian.

10. International Atomic Energy Agency. Preparedness and response for a nuclear or radiological emergency. (IAEA safety standards series, ISSN 1020-525X ; no. GSR part 7). Vienna: International Atomic Energy Agency; 2015. 102 p.

11. International Atomic Energy Agency. Arrangement for preparedness for a nuclear or radiological emergency. (IAEA safety standards series, ISSN 1020-525X ; no. GS-G-2.1). Vienna: International Atomic Energy Agency; 2007. 72 p.

12. [On approval the safety requirements for site selection for the placement of a nuclear power plant. Order of the State Nuclear Regulatory Inspectorate of Ukraine No 68 (April 7, 2008)]. The Official Bulletin of Ukraine. 2008;(39):Art. 1315. Ukrainian.

13. [On approval the State sanitary rules of planning and building of settlements. Order of the Ministry of Health of Ukraine No 173 (June 19, 1996)]. [Electronic resource]. Available from : http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0379-96/print 1467636337599372. Ukrainian.

14. [The methodology for calculation the air concentration of harmful substances contained in industrial releases (OND-86)]. Leningrad; Hydrometeoizdat; 1987. 68 p. Russian.

15. SE «NNEGC «Energoatom» [Radiation safety. The procedure for the establishment of sizes of the sanitary protective zone of NPP. SOI NNEGC 023:2014]. Kyiv: SE «NNEGC «Energoatom»; 2014. 37 p. Ukrainian.

16. JSC Ukrainian Radiation Protection Institute. [Implementation of the expertise of technical reports of «IOS NPP» Ltd, developed under contract №1NT.1217-14 from 12.12.2014]. Report. Kyiv; 2016. 93 p. Ukrainian.

17. Central Geophysical Observatory [New record for precipitation was established in the capital]. [Electronic resource]. Available from : http://www.cgo.kiev.ua/index.php?fn=news_full& p=1&f=news-cgo&val=2016-05-16-07-52-46&ko=20. Ukrainian.

18. Central Geophysical Observatory [Summer showers finally came to the capital]. [Electronic resource]. Available from : http://www.cgo.kiev.ua/index.php?fn=news_full&p=1&f=news-cgo&val=2016-10-10-09-03-55&ko=. Ukrainian.

19. International Atomic Energy Agency. Radiation protection and safety of radiation sources : international basic safety standards. (IAEA safety standards series, ISSN 1020-525X ; no. GSR, Pt 3). Vienna: International Atomic Energy Agency; 2014. 436 p.

20. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionizing radiation. Official Journal of the European Union. 2014;57:1-73.

21. Bonchuk Iu. [Radiation and hygienic principles for substantiation of sizes and functioning of observation areas of NPPs]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;(20):25-41.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2016 *Received: 30.05.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК:316.6:616-001.28:614.8.026.1

В. О. Бузунов✉, К. Н. Логановський, Л. І. Краснікова, М. О. Бомко, Ю. М. Бєляєв, 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 УЧАСНИКІВ ЛНА НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС. ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕГАТИВНИХ ЗМІН

Загальновизнано, що ядерна аварія на ЧАЕС стала причиною потужного психо-соціального стресу, якого зазнало практично все населення України і, насамперед, контингенти, залучені в її наслідки. Однак, які причини цього явища? Яка структура стресогенних факторів? Які соціальні і медико-біологічні наслідки дії цих факторів, яка стратегія і заходи профілактики? Питання, що потребують спеціальних досліджень і розробки.

Мета дослідження. Вивчення соціально-психологічного стану учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр., та визначення закономірностей змін і небезпечних факторів ризику.

Матеріали і методи досліджень. На базі поліклініки радіаційного реєстру ННЦРМ проведено вибіркове епідеміологічне дослідження соціально-психологічного стану учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. Використано метод інтерв'ювання за спеціально розробленою для цієї мети «анкетою-опитувальником». Дослідження проведено в період жовтень 2013 р. – травень 2015 р. Чисельність вибірки – 235 осіб чоловічої статі, віком на момент аварії 18–50 років. Середній вік обстежених на момент аварії (31,3 ± 5,3) років, на момент опитування – (58,9 ± 5,3) років.

Результати. За результатами досліджень встановлено, що ядерна аварія на ЧАЕС та її наслідки виявились причиною розвитку у учасників ЛНА 1986–1987 рр. потужного соціально-психологічного стресу. Визначено блок факторів, безпосередньо пов'язаних з аварією на ЧАЕС, що стали причиною розвитку стійкого психічного синдрому – «Тривога за особисте здоров'я і здоров'я членів родини, насамперед, дітей». Другий блок стресогенних факторів, безпосередньо не пов'язаних з аварією на ЧАЕС, є наслідком соціально-економічних, соціально-політичних обставин в країні, який, однак, виявився причиною розвитку такого психологічного стану, як «незадоволеність повнотою і якістю життя».

Висновки. Соціально-психологічний стан учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. оцінюється, як «неблагополучний» та інтегрально може бути охарактеризований, як стан стійкого хронічного психосоціального стресу. Основними наслідками цього стану виявляються такий психічний синдром, як «Тривога за особисте здоров'я і здоров'я членів родини», і психологічний синдром «Незадоволеність умовами життя». Визначені основні стресогенні фактори, безпосередньо пов'язані з наслідками Чорнобильської катастрофи, і не пов'язані з аварією, однак такі, що істотно впливають на рівень психічного, соціального і фізичного благополуччя. Результати проведених досліджень є суттєво важливими для організації і забезпечення соціального, протирадіаційного і медичного захисту населення в умовах надзвичайних радіаційних ситуацій.

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, «ліквідатори», соціально-психологічний стан, фактори ризику.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 106–118.

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

V. O. Buzunov✉, K. N. Loganovsky, L. I. Krasnikova, M. O. Bomko, Yu. M. Belyaev, Zh. S. Yaroshenko, T. Ye. Domashevska

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

Social and psychological state of the Chornobyl clean-up workers. Risk factors for negative changes

It is generally recognized that the Chornobyl nuclear accident caused strong psychosocial stress affecting the entire population of Ukraine, primarily people involved in recovery operations. But what are the reasons? What is the structure of stressors? What are their social, medical and biological consequences, what are strategy and preventive measures? Issues that require special research and development.

Objective. To study social and psychological state of the Chornobyl cleanup workers 1986–1987, and to determine regularities of changes and dangerous risk factors.

Materials and Methods. On the basis of Polyclinic of Radiation Registry, NRCRM, we conducted sample epidemiological study of social and psychological state of the Chornobyl clean-up workers 1986–1987. We used method of interviewing based on «questionnaire», specially developed for this purpose. The study was conducted in October 2013 – May 2015. The sample numbered 235 males aged 18–50 at the time of the accident. Their average age was (31.3 ± 5.3) years at the time of the accident and (58.9 ± 5.3) at the time of survey.

Results. The results revealed that the Chornobyl nuclear accident and its consequences caused strong social and psychological stress among clean-up workers 1986–1987. We have identified a set of factors closely related to the Chornobyl accident, they have caused a sustainable development of mental syndrome – «Anxiety about their own health and the health of family members, especially children». The other set of stressors which are not closely related to the Chornobyl accident but are the result of the social and economic, social and political situation in the country. However the former was found to be the cause of such a psychological state as «dissatisfaction with the completeness and quality of life».

Conclusions. Social and psychological state of the Chornobyl clean-up workers 1986–1987 is estimated as «poor» and it integrally can be characterized as a state of chronic psychosocial stress. Mental syndrome «Anxiety about personal health and the health of family members» and psychological syndrome «Dissatisfaction with living conditions» are main consequences of this state. We identified the main stressors closely related to the consequences of the Chornobyl accident as well as those that are not related to the accident but affect profoundly the level of mental, social and physical well-being. Results of the research are of great importance in organization and provision of social, medical and antiradiation protection of population under emergency situations involving radiation exposure.

Key words: Chornobyl accident, clean-up workers, social and psychological state, risk factors.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:106-118.

ВСТУП

Соціально-психологічний стан – найважливіша складова в дослідженнях і оцінці стану здоров'я, як на індивідуальному, так і груповому та популяційному рівнях. Певною підставою для даного положення стає й визначення поняття «здоров'я», записане в преамбулі статуту ВООЗ [1]: «Здоров'я – це стан повного фізичного, духовного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність захворювання». Принаймні це визначення потребує суттєвої доробки, розшифровки, визначення методів, принципів і критеріїв оцінки, однак в теоретичному відношенні воно може розглядатися як базове.

Доречно при цьому навести положення, зазначене академіком І. П. Павловим, суть якого в тому, що

INTRODUCTION

Social and psychological state is the most important component in the research and evaluation of health status at the individual, group and population levels. Definition of «health» in the preamble of WHO Constitution is the basis for the abovementioned [1]: «Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not just the absence of a disease». Obviously, this definition needs substantial revision and proper interpretation, determination of assessment methods, principles and criteria, theoretically being considered as basic.

In this context it is appropriate to quote the statement by Academician I.P. Pavlov: Life is

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

життя – це пристосування організму до умов середовища, що постійно змінюються. Наслідками такого пристосування може бути стан «врівноваженості і здоров'я», або «неврівноваженості і погіршення здоров'я», включаючи хвороби.

Наслідки Чорнобильської катастрофи, як зазначається в національних доповідях найбільш постраждалих держав [2, 3], викликали зміну соціально-психологічного стану, насамперед, постраждалого населення України, Росії, Білорусі і розглядаються як потужний соціально-психологічний стрес. Соціологічні, соціально-психологічні дослідження, проведені серед мешканців радіоактивно забруднених територій [4-6], показали, що й через 25 років після аварії на ЧАЕС соціально-психологічний стан населення оцінюється як неблагополучний. Основними складовими незадоволеності населення є тривога за своє здоров'я та здоров'я дітей у зв'язку з радіаційним опроміненням, невдоволення рівнем соціальної компенсації і пільг, обмеженістю ринку праці, матеріальним становищем, умовами виховання, освіти дітей, якістю навколишнього середовища, медичною допомогою тощо. Сформувався за образним визначенням Ю. Саєнка (2006) своєрідний і специфічний, так званий «Чорнобильський соціум» [7].

На жаль, на сьогодні вкрай невивченими і неоціненими виявилися соціально-психологічний стан, психосоціальні наслідки Чорнобильської катастрофи для таких контингентів постраждалих, як учасники ліквідації наслідків аварії, особливо в найбільш критичні роки (1986 і 1987), евакуйоване населення, жителі, відселені з населених пунктів зони 2.

Дане повідомлення присвячене, певною мірою, заповненню пробілу в наукових знаннях щодо наслідків Чорнобильської катастрофи та їх впливу на здоров'я постраждалих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На базі поліклініки радіаційного реєстру ННЦРМ проведено вибіркове епідеміологічне дослідження соціально-психологічного стану учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. Використано метод інтерв'ювання за спеціально розробленою для цієї мети «анкетою-опитувальником». У вибірку були включені особи, які перебувають на обліку в медико-інформаційній системі – Клініко-епідеміологічному реєстрі (КЕР) ННЦРМ. Дослідження проведено в період жовтень 2013 р. – травень 2015 р. Чисельність вибірки – 235 осіб чоловічої статі, віком на момент аварії 18–50 років. Середній вік обстежених на момент аварії (31,3 ± 5,3) років, на момент опитування –

adaptation to the environmental conditions that are constantly changing. This may result in the state of «equableness and health» or «non-equableness and health deterioration», including diseases.

As was noted in the National Reports of the most affected countries [2, 3], the consequences of the Chornobyl disaster have caused changes in the socio-psychological state, first of all, of the affected population of Ukraine, Russia and Belarus. These consequences are considered to be a powerful social and psychological stress. Sociological, social and psychological research conducted among residents of contaminated areas [4-6] showed that 25 years after the Chornobyl accident, socio-psychological state of the population was estimated to be poor. The main components of public dissatisfaction are the following: anxiety about their own health and the health of children due to radiation exposure, dissatisfaction with the level of social compensation and benefits, limited labor market, financial situation, children's education conditions, environmental quality, medical care etc. The so-called «Chornobyl society» was formed [7].

Unfortunately, to date, social and psychological state, psychosocial effects of the Chornobyl disaster of some affected cohorts proved to be completely unexplored and unassessed. Among these contingents are clean-up workers, (especially those of the most critical years 1986-1987), evacuees and people resettled from zone 2.

The intention of this paper is to close gaps in scientific knowledge about the consequences of the Chornobyl accident and their impact on victims' health.

MATERIALS AND METHODS

On the basis of Polyclinic of Radiation Registry, NRCRM, we conducted sample epidemiological study of social and psychological state of the Chornobyl clean-up workers 1986–1987. We used method of interviewing based on «questionnaire», specially developed for this purpose. The sample included people registered in Health Information System – Clinical and Epidemiological Registry (CER). The study was conducted during October 2013 – May 2015. The sample numbered 235 males aged 18-50 at the time of the accident. Their average age was (31.3 ± 5.3) years at the time of the accident and (58.9 ± 5.3) years at the time of sur-

(58,9 ± 5,3) років. За рівнем освіти опитувані розподілилися таким чином: із середньою освітою – 35,2 %, із середньою спеціальною – 36,2 %, вищою – 28,6 %. За соціальною категорією на момент аварії: 66,2 % – робітники, 33,8 % – службовці; на момент опитування: 16,0 % – робітники, 13,3 % – службовці, 70,7 % – пенсіонери. Відповідно до стану здоров'я 45,5 % із числа обстежених мали 2-гу і 3-ю групи інвалідності, пов'язаної з аварією на ЧАЕС.

«Анкета-опитувальник» розроблена в максимально доступній для розуміння і заповнення формі, що дозволяє проведення як індивідуального, так і групового інтерв'ювання. Заповнюється самими респондентами при експертній оцінці психолога-соціолога, соціал-гігієніста. Структура «анкети-опитувальника» містить наступні основні блоки – «паспортно-реєстраційні дані»; «інформаційний» – знання в галузі радіаційної гігієни, безпеки, захисту; «інформаційний» – обізнаність щодо доаварійних, аварійних і післяаварійних факторів ризику для здоров'я екзогенного характеру, тобто факторів нерадіаційної природи, які характеризують рівень психічного і соціального благополуччя. Окремий фактор – самооцінка стану здоров'я на момент аварії і в даний час.

За результатами анкетування створена комп'ютеризована інформаційна база даних. Дескриптивний аналіз результатів виконано із застосуванням програмного пакету Epi Info 7.

vey. By level of education, respondents with secondary education accounted for 35.2 %, those with secondary special – 36.2 % and with higher – 28.6 %. By their social category, at the time of the accident: workers accounted for 66.2 %, employees – 33.8 %; at the time of the survey: workers – 16.0 %, employees – 13.3 % and pensioners – 70.7 %. According to the state of health, 45.5 % had the second or third group of Chornobyl-related disability.

Our «questionnaire» is very easy to understand and fill in that allows conducting individual as well as group interviews. To be filled in by respondents with expert judgment of social psychologist and social hygienist. «Questionnaire» contains the following units: «Passport and Registration Data»; «Information» – knowledge of radiation hygiene, safety and protection; «Information» relevant to exogenous risk factors for health in various periods (pre-accident, accident and post-accident), i.e. nonradiation risk factors determining level of mental and social well-being. A special factor is health self-assessment at the time of the accident and at present.

We created a computerized information database using results of the survey. Descriptive analysis of the results was conducted using the Epi Info 7 software package.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами досліджень встановлено (рис. 1), що ядерна аварія на ЧАЕС виявилась потужним соціально-психологічним стресом, як для осіб, залучених до робіт з ліквідації її наслідків (далі – учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, УЛНА), так і для населення України в цілому. Таку оцінку дали 92,9 % із числа опитаних.

Відоме положення про те, що рівень психоемоційного стресу пропорційний дефіциту знання.

Результати опитування показали (рис. 2), що практично у 84,0 % із числа УЛНА на момент аварії знання про радіацію були «недостатні», а 22,5 % із опитаних «зовсім нічого не знали». На даний час ситуація змінилась – частка тих, хто «зовсім нічого не знав», становила лише 3,0 %.

На питання про вплив радіації на здоров'я людини (рис. 3) 85,0 % із числа опитаних зазначили, що їхні знання на момент аварії були суттєво обмежені, а 23,2 % із них «зовсім нічого не знали». На даний час ця частка зменшилась до 3,0 %, а відсоток тих, хто мав такі знання, зріс до 51,0 %.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the obtained results it it has been established (Figure 1) that the Chornobyl nuclear power plant accident caused a strong social and psychological stress among both the clean-up workers and the population of Ukraine as a whole. Such an assessment was given by 92.9 % of respondents.

It is known that the level of emotional stress is proportional to the lack of knowledge.

The survey results showed (Figure 2) that at the time of the accident 84.0 % of clean-up workers had «inadequate» knowledge of radiation, while 22.5 % of respondents were «completely ignorant». At present, the situation has changed – the percentage of the latter was only 3.0 %.

When asked about the impact of radiation on human health (Figure 3), 85.0 % of respondents stated a severely limited knowlwdge at the time of accident, and 23.2 % of them were «completely ignorant». Currently, this share decreased to 3.0 %, while the proportion of well-informed people increased to 51.0 %.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

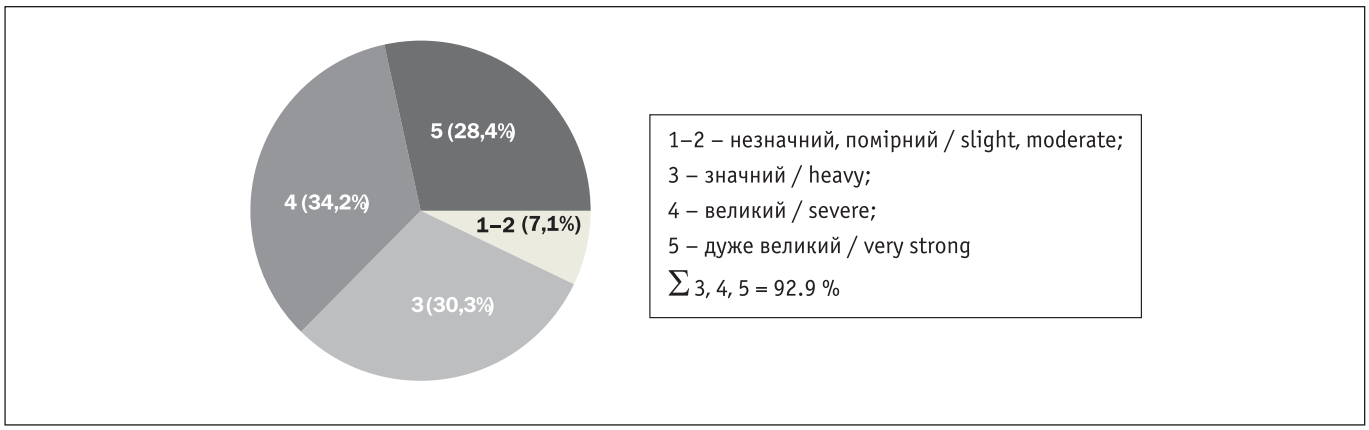


Рисунок 1. **Кількісний розподіл опитаних УЛНА за фактором «В якій мірі аварія на ЧАЕС виявилась потужним соціально-психологічним стресом для Вас і населення України»**

Figure 1. **Quantitative distribution of respondents-clean-up workers on the factor «To what extent the Chornobyl accident was a social and psychological stress for you and the people of Ukraine?»**

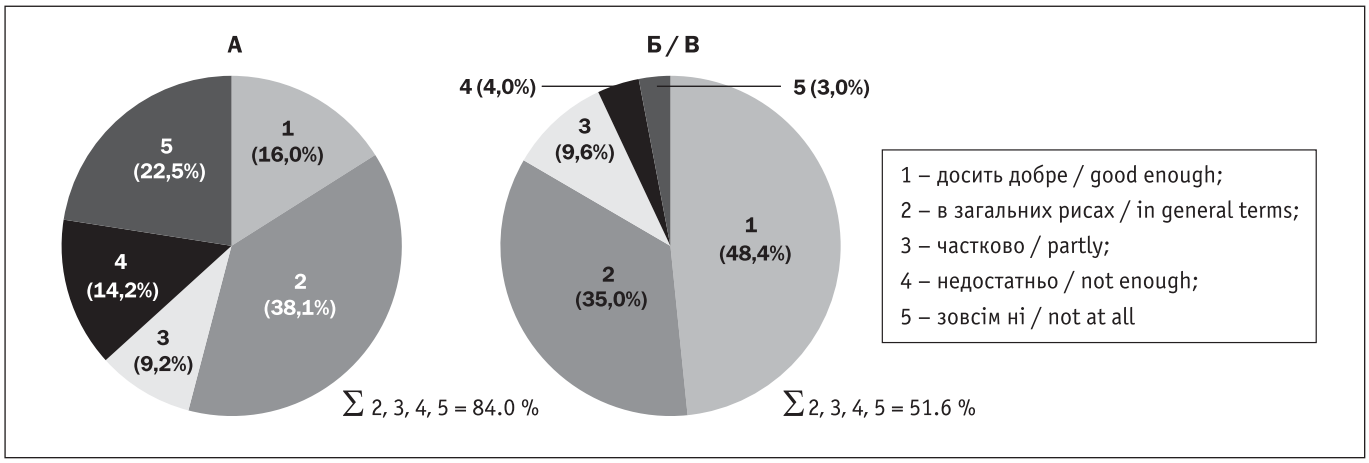


Рисунок 2. **Кількісний розподіл опитаних УЛНА за фактором «Чи знайомі Ви були з питанням, що таке радіація» на момент аварії (А), на даний час (Б). n= 218 осіб**

Figure 2. **Quantitative distribution of respondents-clean-up workers on factor «Did you know what radiation is?», at the time of the accident (A), at present (B). n = 218 people**

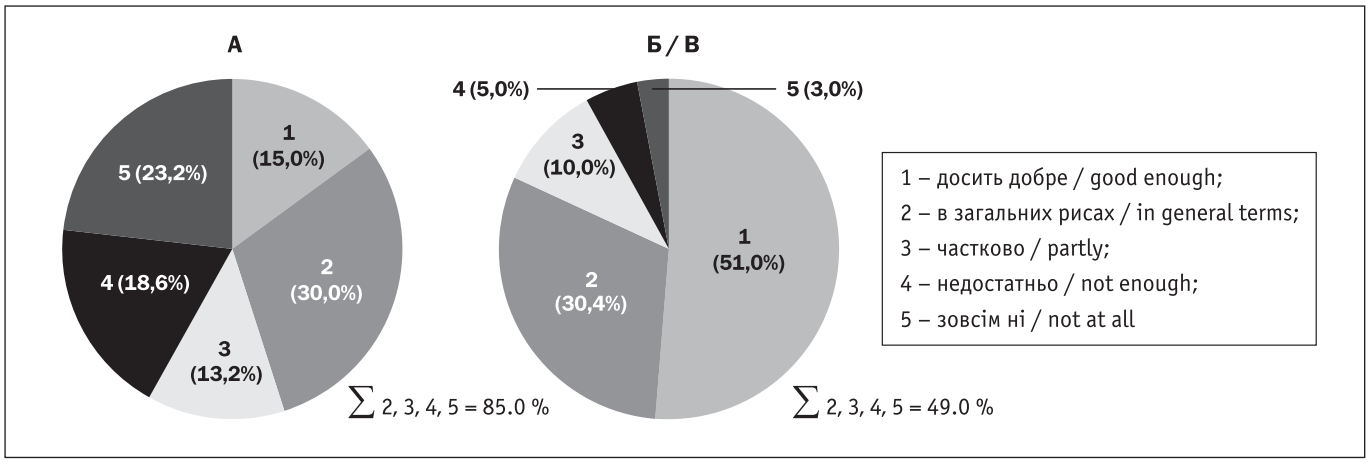


Рисунок 3. **Кількісний розподіл опитаних УЛНА за фактором «Чи знайомі Ви були з питанням, як впливає радіації на здоров'я людини» на момент аварії (А), на даний час (Б). n= 220 осіб**

Figure 3. **Quantitative distribution of the respondents-clean-up workers on factor «Did you know about the effects of radiation on human health?» at the time of the accident (A), at present (B). N = 220 people**

Із числа опитаних УЛНА 82,7 % (табл. 1) відмітили, що на момент участі в ліквідації наслідків аварії вони не мали достатньо знань стосовно засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) в умовах ядерної аварії, а 21,8 % зовсім нічого не знали. На даний час частка тих, хто нічого не знає, зменшилась до 6,4 %.

В таблицях 2 і 3 представлені дані про кількісний розподіл опитаних УЛНА за видами і місцем робіт в зоні відчуження в період участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Найбільші частки складають такі види робіт, як «дезактивація», «очищення території ЧАЕС», «перевезення людей», «перевезення вантажів», «будівельні», «організаційні» тощо.

82.7 % of inteviewed clean-up workers (Table 1) noted no enough knowledge about personal protective equipment (PPE) under nuclear accident at the time of their participation in recovery operations, and 21.8 % of them knew nothing. Currently, the percentage of those who were ignorant dropped to 6.4 %.

Tables 2 and 3 present data on quantitative distribution of respondent-clean-up workers by types and place of work in estrangement zone during their participation in recovery operations.

Such activities as «decontamination», «clean-up of the Chornobyl site», «transportation of people», «transportation of goods», «construction», «organizational» etc. make up the highest proportion.

Таблиця 1

Кількісний розподіл опитаних УЛНА відносно знання «засобів індивідуального захисту в умовах ядерної аварії»

Table 1

Quantitative distribution of respondents-clean-up workers as to their knowledge of «personal protective equipment under conditions of nuclear accident»

№ з/п	Рівень знань до аварії на ЧАЕС	Бал	Число осіб		Рівень знань у даний час	Бал	Число осіб	
#	Level of knowledge before the Chornobyl accident	Points	N of persons	%	Current level of knowledge	Points	N of persons	%
1	Досить добре / good enough	1	38	17,27	Досить добре / good enough	1	69	31,51
2	В загальних рисах / in general terms	2	59	26,82	В загальних рисах / in general terms	2	90	41,10
3	Частково / partly	3	31	14,09	Частково / partly	3	23	10,50
4	Недостатньо / not enough	4	44	20,00	Недостатньо / not enough	4	23	10,50
5	Зовсім ні / not at all	5	48	21,82	Зовсім ні / not at all	5	14	6,39
	Всього / total	220	100,00				219	100,00

Таблиця 2

Кількісний розподіл опитаних УЛНА за видами робіт у зоні відчуження (n = 235)

Table 2

Quantitative distribution of respondents-clean-up workers with regard for types of work in estrangement zone (n = 235)

№ з/п	Види роботи	Число осіб	%
#	Types of work	Number of people	
1	1 – пожежні / fire-fighting	2	0,85
2	2 – будівництво «саркофагу» / construction of the «sarcophagus»	7	2,98
3	3 – дозиметричні / dosimetric	11	4,68
4	4 – дезактиваційні / decontamination measures	28	11,91
5	5 – захована радіоактивних матеріалів / disposal of radioactive wastes/materials	15	6,38
6	6 – очищення території ЧАЕС / clean-up of the Chornobyl site	26	11,06
7	7 – перевезення людей / transportation of people	38	16,17
8	8 – перевезення вантажів / transportation of goods	37	15,74
9	9 – охорона об'єктів / protection of objects	8	3,40
10	10 – комунально-побутове обслуговування / communal-general service	12	5,11
11	11 – медичне обслуговування / medical care	6	2,55
12	12 – організаційні / organizational/administration	14	5,96
13	13 – будівельні / construction	38	16,17
14	14 – інші / other	46	19,57

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 3

Кількісний розподіл опитаних УЛНА за місцем роботи при ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (n = 235)

Table 3

Quantitative distribution of respondents-clean-up workers with regard to the place of recovery operations (n = 235)

№ з/п # 1	Місце роботи Place of work 1 - дах ЧАЕС / the roof of Chornobyl Unit 4	Число осіб Number of people 6	% 2,55
2	2 – пром. площадка ЧАЕС / the Chornobyl site	63	26,81
3	3 – приміщення ЧАЕС / the Chornobyl nuclear power plant	31	13,19
4	4 – 5-км зона / the 5-km zone	76	32,34
5	5 – 10-км зона / the 10-km zone	55	23,40
6	6 – 30-км зона / the 30-km zone	51	21,70
7	7 – інше / other	13	5,53

Таким чином, виявляється, що основна чисельність опитаних УЛНА виконували роботи в умовах підвищеного ризику радіаційного опромінення.

Результати досліджень показали, що виконання робіт з ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС характеризується наявністю комплексу факторів, потенційно небезпечних для здоров'я (табл. 4).

Результати опитування свідчать про неповне забезпечення учасників ЛНА засобами індивідуального захисту (табл. 5).

It turns out that the great number of respondent-clean-up workers performed their activities under higher radiation risks.

As is evident from research experience, the recovery operations are characterized by a number of factors potentially hazardous to the human health (Table 4).

The survey results are indicative of inadequate supply of clean-up workers with personal protective equipment (Table 5).

Таблиця 4

Кількісний розподіл опитаних УЛНА, які оцінили рівні небезпечності окремих факторів умов виконання робіт з ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (n = 235)

Table 4

Quantitative distribution of respondents-clean-up workers who assessed level of danger of some factors in the course of the recovery operations (n = 235)

№ з/п	Фактори / factors	Наявність / occurrence			Рівень небезпеки* / level of danger*					
					1–2 бали 1–2 points		3 бали 3 points		4–5 балів 4–5 points	
		так yes	ні no	так, % yes, %	число осіб n	%	число осіб n	%	число осіб n	%
1.	Фізична напруга Physical stress	141	95	59,8	40	28,4	49	34,8	52	36,9
2.	Нервово-психічна перенапруга Nervous and mental strain	160	76	67,8	32	20,1	53	33,1	75	46,8
3.	Теплові Thermal	104	132	44,0	34	32,7	28	26,9	42	40,4
4.	Пил у робочій зоні Dust in the working area	143	93	60,6	20	14,0	43	30,1	80	55,9
5.	Хімічні речовини у повітрі Chemicals in the air	106	130	44,9	34	32,1	27	25,5	48	45,4
6.	Радіоактивне забруднення навколишніх об'єктів Radioactive contamination of the environment	169	67	71,6	13	7,7	47	27,8	109	64,5
7.	Радіаційне опромінення Radiation exposure	160	76	67,8	19	11,9	38	23,8	103	64,4
8.	Інформаційна незабезпеченість Information insecurity	119	117	50,4	45	37,8	40	33,6	34	28,6

Примітка. * – оцінка небезпечності в балах: 1–2 – безпечно; 3 – в певній мірі небезпечно; 4–5 – небезпечно і дуже небезпечно.
Note. * – hazard assessment in points: 1–2 – safe; 3 - dangerous to some extent; 4–5 – dangerous and very dangerous.

Таблиця 5

Розподіл чисельності опитаних УЛНА за використанням засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) при виконанні робіт з ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (n = 235)

Table 5

Quantitative distribution of respondents-clean-up workers with regard to the use of personal protective equipment (PPE) in the course of recovery operations (n = 235)

№ з/п #	Характер захисту Type of Protection	Число осіб No of persons	Частка використання, % Application, %	Вид ЗІЗ Kind of PPE
1.	Шкірних покривів Skin	88–132	37,4–56,1	Спецодяг, взуття, рукавиці Working clothes, shoes, gloves
2.	Органів дихання Respiratory organs	96–122 9	40,8–51,9 3,8	Респіратори, марлеві пов'язки Respirators, gauze bandages Протигази Gas mask
3.	Органів травлення Digestive organs	97–109	41,1–46,4	Їжа, вода Food, water
4.	Органів зору Organs of sight	9	3,8	Захисні окуляри Goggles
5.	Тіла Body	61–118	25,4–50,2	Дезактивація, душ Decontamination, shower
6.	Інструктаж, дозиметричний контроль Training, dosimetry control	94–123	40,0–52,3	–
7.	Медична допомога Medical care	45	19,1	–
Кількість опитаних / number of respondents		235	–	–

Це стосується захисту шкірних покривів, органів дихання, травлення, зору, тіла, проведення інструктажу, дозиметричного контролю.

Представляло певний інтерес з'ясування рівня усвідомлення УЛНА того, що участь в роботах з ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС може бути небезпечна для їхнього здоров'я. Результати дослідження показали, що небезпеку усвідомлювали (розуміли) в певній мірі – 48,4 %, в повній мірі – 37,6 %, не відчували небезпеки – 17,0 % (рис. 4).

It concerns skin protection, protection of respiratory, digestive and vision organs, body, training and dosimetry control.

It was of some interest to find out to what extent clean-up workers were aware of health danger due to their involvement in recovery operations. The results showed that 48.4 % of clean-up workers were aware of the risk to a certain degree, 37.6 % were fully aware of it and 17.0 % were ignorant (Figure 4).

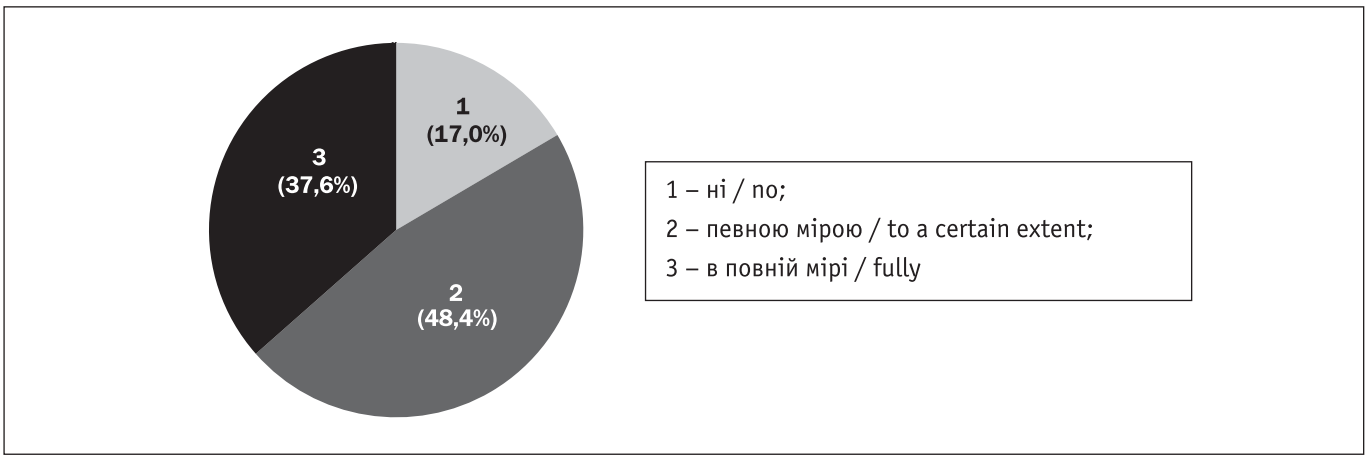


Рисунок 4. Кількісний розподіл опитаних УЛНА за рівнем усвідомленння (розуміння) можливої небезпеки для їхнього здоров'я участі в роботах з ліквідації наслідків аварії (%). n = 217

Figure 4. Quantitative distribution of respondents-clean-up workers in terms of awareness (understanding) of health hazards due to their involvement in recovery operations (%). n = 217

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Зважаючи на наведені дані, можна з повною підставою висловити положення про те, що учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986-1987 рр. не мали можливості уникнути розвитку такого психічного синдрому, як «тривога за особисте здоров'я», а будучи очевидцем радіаційно-екологічної ситуації, що формується внаслідок вибуху реактору на 4-му енергоблоці ЧАЕС, і «тривоги за здоров'я членів родини».

Висловлене положення підтверджується й результатами анкетування (рис. 5.)

Значну і сильну тривогу за особисте здоров'я відчули 34,8 % із числа опитаних, тривогу за здоров'я членів родини – 59,5 %. Не відчували тривоги, відповідно 20,0 і 11,0 %.

Результати досліджень показали, що на соціально-психологічний стан населення, постраждалого внаслідок ядерної аварії на ЧАЕС, в даному випадку учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр., вплинув також комплекс факторів, безпосередньо не пов'язаних з Чорнобильською катастрофою.

Комплекс цих факторів можна віднести до блоку «соціально-економічних і політичних обставин в країні». В сукупному впливі ці фактори сприяли розвитку такого специфічного синдрому, як «незадоволеність повнотою і якістю життя». Про це досить переконливо свідчать дані, представлені в таблиці 6.

До критичних за рівнем незадоволеності слід віднести таки складові умов і якості життя, як «чорнобильські пільги»; «медична допомога»; «життєві перспективи»; «матеріальне благополуччя й забезпеченість»; «умови відпочинку»; «любов, сексуальне почуття»; «положення в суспільстві»; «умови роботи». За низкою складових «якість життя», достатньо великий відсоток «частково задоволених» (від 21,7 % до 48,6 %).

Taking into consideration the above mentioned data, we can argue that the development among clean-up workers 1986-1987 of such mental syndrome as «anxiety about personal health» was unavoidable; another one «anxiety for the health of family members» was the result of radiation and ecological situation due to the explosion of the Chornobyl Unit 4.

The survey results confirm the stated above (Figure 5).

34.8 % of those surveyed felt very anxious about their own health, 59.5 % expressed concern for the health of family members. 20.0 % and 11.0 %, respectively, were not concerned about this.

The study results showed that social and psychological state of the population affected by Chornobyl nuclear accident (this case, clean-up workers 1986–1987) was also influenced by a combination of factors not closely related to the accident.

These factors are relevant to the unit «socio-economic and political situation in the country». The cumulative effect of these factors contributed to the development of specific syndrome «dissatisfaction with the completeness and quality of life». It is clearly evidenced by the data presented in Table 6.

Critical in the level of dissatisfaction are the following components of the living conditions and quality of life: «Chornobyl benefits»; «medical care»; «life prospects»; «material welfare»; «recreation»; «love, sexual feelings»; «social status»; «working conditions». There was revealed a rather high percentage of «partly satisfied» with «the quality of life» (21.7 % to 48.6 %).

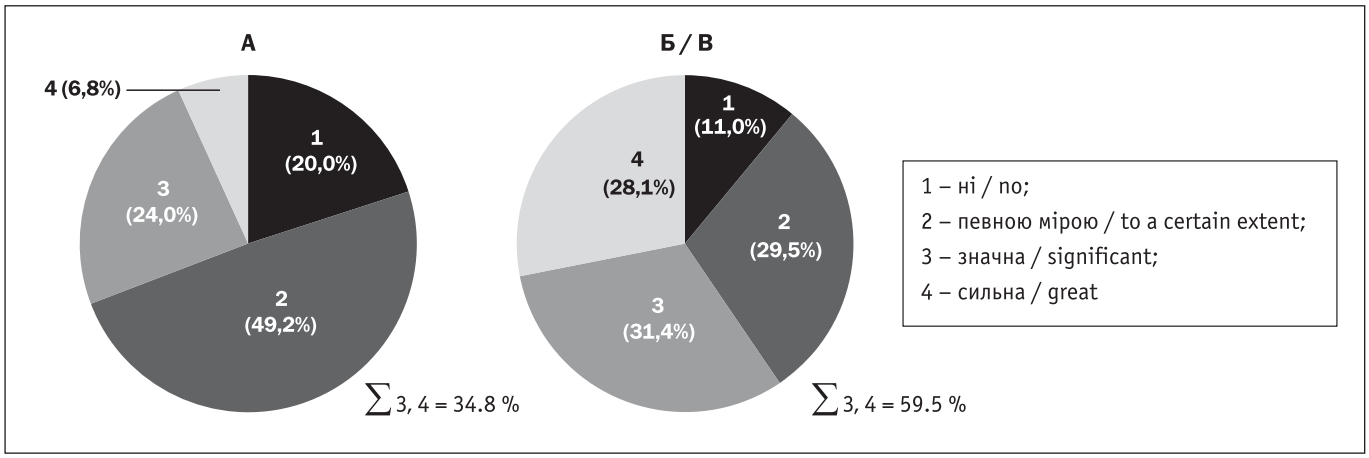


Рисунок 5. Кількісний розподіл опитаних УЛНА за фактором «тривога за особисте здоров'я» (А), «тривога за здоров'я членів родини» (Б). n= 210 осіб

Figure 5. Quantitative distribution of respondents-clean-up workers, factor «anxiety about personal health» (A), «anxiety about the health of family members» (B). n = 210 people

Таблиця 6

Кількісний розподіл опитаних УЛНА за рівнем задоволеності повнотою і якістю життя (%), (n = 235)

Table 6

Quantitative distribution of respondents-clean-up workers with regard for the level of satisfaction with the completeness and quality of life (%), n = 235

№ з/п #	Фактори / factors	Кількість опитаних No of respondents	Рівень задоволеності * / Level of satisfaction*		
			1–2 бали 1–2 points	3 бали 3 points	4–5 балів 4–5 points
1.	Житлові умови Living conditions	221	38,6	48,6	12,8
2.	Робота Work	69	42,0	29,0	29,0
3.	Стосунки в родині Family relationships	184	70,1	21,7	8,2
4.	Діти, їх благополуччя і здоров'я Children, their well-being and health	183	55,7	30,6	13,7
5.	Харчування Food	183	50,3	41,5	8,2
6.	Відпочинок Recreation	192	36,5	34,9	28,6
7.	Матеріальне благополуччя Material welfare	195	24,2	40,0	35,8
8.	Спілкування із друзями, людьми, близькими за інтересами Meeting friends/personal contacts	192	58,3	30,2	11,5
9.	Положення в суспільстві Social status	186	33,3	38,7	23,0
10.	Життєві перспективи Life prospects	178	20,8	41,0	38,2
11.	Любов, сексуальне почуття Love, sexual feelings	179	45,3	29,0	25,7
12.	Улюблене заняття, можливість виразити себе в чому-небудь Hobby/favorite activity	173	42,2	41,6	16,2
13.	Медична допомога Medical care	199	13,6	38,2	48,2
14.	Чорнобильські пільги Chornobyl benefits	203	17,2	23,7	59,1

Примітка. * – оцінка рівня задоволеності в балах: 1–2 – відмінно, добре; 3 – частково задоволені; 4–5 – погано, дуже погано.
Note. * – assessment in points: 1–2 – excellent, good; 3 – partly satisfied; 4–5 – bad, very poor.

Наочно соціально-психологічний портрет УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за складовим рівнем «задоволеності повнотою і якістю життя» на даний час представлено на рисунку 6.

Що стосується оцінки впливу на психосоціальний стан УЛНА соціально-політичних обставин в країні (табл. 7), то 36 % із числа опитаних відмітили суттєве погіршення їхнього життя, і лише 7,5 % вказали на покращення матеріального та соціального становища.

За післяаварійний період суттєво погіршився стан здоров'я УЛНА (рис. 7).

Якщо на момент аварії оцінку своєму здоров'ю як погане та дуже погане дали лише 3,6 % із числа опитаних, то в теперішній час ця доля зросла до 64,3 %.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють зазначити наступні висновки.

Figure 6 exhibits social and psychological characteristics of the Chornobyl clean-up workers 1986–1987 taking into account the level of «satisfaction with the completeness and quality of life».

As for the assessment of the impact of social and political situation in the country on psychosocial state of clean-up workers (Table 7), 36 % of respondents indicated a significant deterioration in their lives, and only 7.5 % reported improvement in their material and social status.

Dramatic deterioration of clean-up workers' health occurred over the post-accident period (Figure 7).

At the time of the accident, only 3.6 % of respondents assessed their health as poor and very poor, whereas now this percentage increased to 64.3 %.

Thus, the results of the research lead to the following conclusions.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

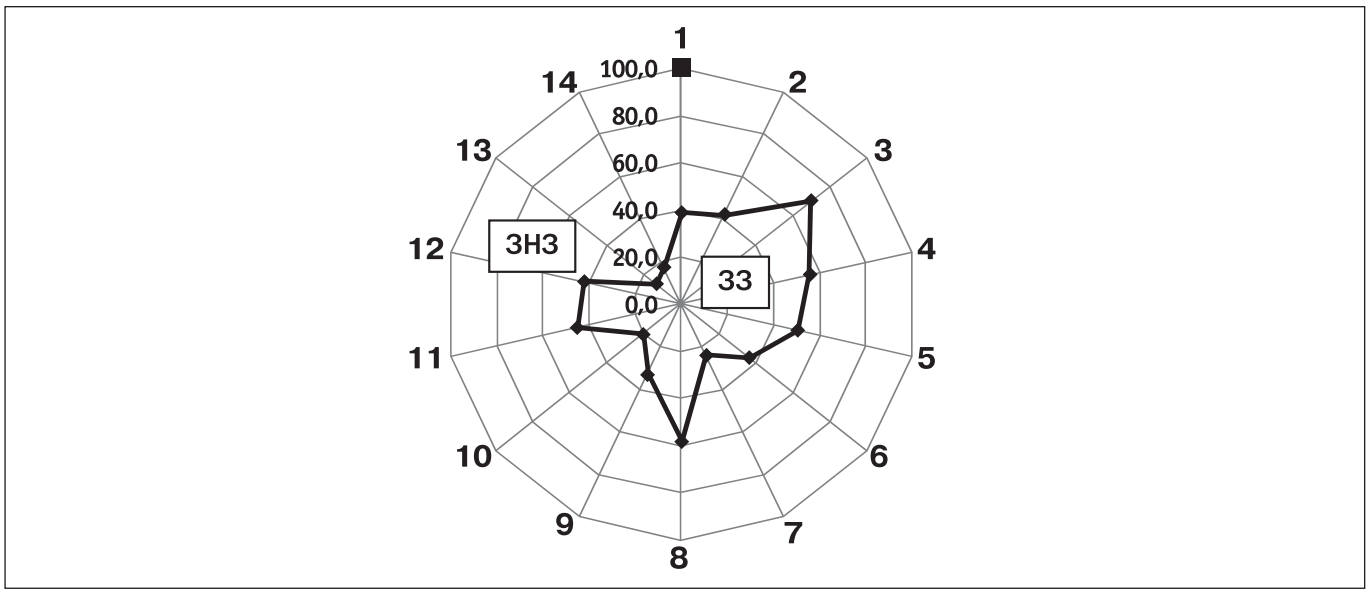


Рисунок 6. Сучасний соціально-психологічний портрет УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за рівнем «задоволеності повнотою та якістю життя» (33 на рисунку – «зона задоволеності»; ЗНЗ – «зона незадоволеності». Цифри від 1 до 14 відповідають позиціям, наведеним в табл. 6)

Figure 6. Social and psychological characteristics of the Chornobyl clean-up workers 1986–1987 taking into account the level of «satisfaction with the completeness and quality of life» (33 in the Figure – «satisfaction area»; ЗНЗ – «area of dissatisfaction». Numbers 1 to 14 correspond to the positions given in Table 6)

Таблиця 7

Кількісний розподіл опитаних УЛНА 1986–1987 рр. за фактором «вплив соціально-політичних обставин після аварії»

Table 7

Quantitative distribution of clean-up workers 1986–1987, factor «impact of social and political situation in post-accident period»

№ з/п	Рівень впливу	Бал	Число осіб	%
#	Degree of impact	Points	Number of persons	
1	Не впливали і не впливають No impact and no effect	1	37	17,79
2	Сприяли змінам до кращого в матеріальному плані Contributed to changes for the better in material aspect	2	19	9,13
3	Сприяли змінам до кращого в соціальному аспекті Contributed to changes for the better in social aspect	3	9	4,33
4	Сприяли змінам на гірше в матеріальному плані Contributed to changes for the worse in material aspect	4	46	22,11
5	Сприяли змінам на гірше в соціальному аспекті Contributed to changes for the worse in the social aspect	5	22	10,58
6	Суттєво погіршили моє життя Significantly worsened my life	6	75	36,06
	Усього / total		208	100,00

ВИСНОВКИ

1. Чорнобильська катастрофа виявилась причиною розвитку психо-соціального стресу у УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр., який із гострої фази, притаманної надранньому і ранньому післяаварійним періодам, трансформувався на даний час у стійку хронічну форму.

2. У комплексі факторів, що стали причиною психосоціального стресу в УЛНА слід зазначити два ос-

CONCLUSIONS

1. Chornobyl accident caused the development of social and psychological stress among clean-up workers 1986–1987. Acute stress characteristic of very early and early post-accident periods has transformed into persistent chronic one.

2. Among factors responsible for psychosocial stress in clean-up workers we have identified two

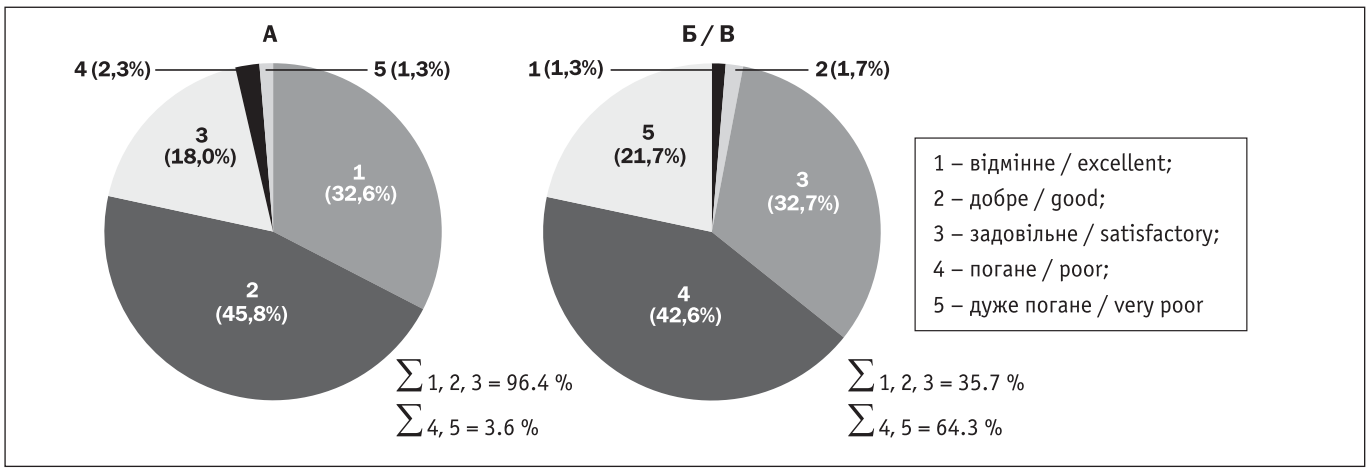


Рисунок 7. Кількісний розподіл опитаних УЛНА за фактором «самооцінка рівня здоров'я» на момент аварії (А), на даний час (Б). n= 227 осіб

Figure 7. Distribution of clean-up workers, factor «health self-assessment» at the time of the accident (A), at present (B). n = 227 people

новні блоки – фактори, безпосередньо пов'язані з аварією на ЧАЕС (1-й блок) і фактори, здебільшого пов'язані з соціально-економічними і соціально-політичними обставинами в країні (2-й блок). До першого блоку стресогенних факторів з повною підставою слід віднести все, що становило систему соціального, протирадіаційного і медичного захисту населення на випадок великомасштабної комунальної ядерної аварії. На момент аварії така система була відсутня. Другий блок стресогенних факторів пов'язаний з рівнем фактичних заходів із соціального, економічного і правового захисту постраждалих громадян.

3. До основних стресогенних факторів 1-го блоку слід віднести, насамперед, практично тотальний інформаційний вакуум – незнання населенням базових основ в галузі радіаційної гігієни, заходів індивідуального протирадіаційного захисту, правил поведінки в радіаційно небезпечних екологічних умовах, усвідомлення небезпечності для здоров'я умов виконання робіт з ліквідації наслідків аварії; сприйняття радіаційного опромінення як небезпечного і дуже небезпечного для особистого здоров'я, здоров'я членів родини, насамперед, дітей. У сукупності, ці фактори зумовили розвиток в УЛНА 1986–1987 рр. стійкого синдрому «Тривоги за особисте здоров'я і здоров'я членів родини».

4. Другий блок факторів, небезпечних для психосоціального стану УЛНА на ЧАЕС, пов'язаний з наслідками економічної кризи і соціально-політичної нестабільності в країні, що стала причиною розвитку стійкого синдрому «незадоволеності умовами і якості життя». Критичними в цьому плані виявляються: не-

main groups of factors – factors closely related to Chornobyl accident (the first group) and factors that are the result of the social and economic, social and political situation in the country (the second group). All that was the system of social, medical and anti-radiation protection of the population in the event of a large-scale communal nuclear accident can reasonably be attributed to the first group of stressors. But at the time of the accident, the system was not available. The second group of stressors was related to the level of actual measures of social, economic and legal protection of affected people.

3. The main stressors of the first group are as follows: a complete lack of information among the population, ignorance of the basics of radiation hygiene, measures of individual radiation protection and rules of conduct in the radiation-dangerous environmental conditions; awareness of health hazards due to recovery operations; perception of radiation exposure as dangerous and very dangerous to personal health and health of the family members, especially children. All these factors have contributed to the development among clean-up workers 1986–1987 of persistent syndrome «Anxiety about personal health and the health of family members».

4. The other set of factors threatening psychosocial status of clean-up workers is related to the effects of economic crisis, social and political instability in the country, the latter resulting in persistent syndrome «dissatisfaction with living conditions and quality of life». The following

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

задоволеність «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 виявляється важливішою складовою державної системи забезпечення радіаційної безпеки.

ones, namely such as «Chornobyl benefits», «medical care», «life prospects», «work», «social status» etc. are critical in this regard. The foregoing research results allow for the conclusion that social and psychological protection of the population in the event of a radiological emergency is a critically important component of the State System of Radiation Safety.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Б. В. Петровский. - Изд. 3-е в 30 т. - М. : Советская энциклопедия, 1978. - Т. 8. - С. 356.

2. Двадцять п'ять років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього : Національна доповідь України. - Київ : КІМ, 2011. - 355 с.

3. Ильин Л. А. Радиационно-гигиенические последствия аварии на Чернобыльской АЭС / Л. А. Ильин // Чернобыль:15 лет спустя. - М. : Контакт-культура, 2001. - С. 174-238.

4. Прилипко В. А. Соціально-психологічний стан населення радіоактивно забруднених територій у віддалений період Чорнобильської аварії / В. А. Прилипко, О. О. Петриченко, Ю. Ю. Озерова // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. - Тернопіль : ТДМУ, 2011. - С. 601-613.

5. Сприйняття радіаційних ризиків: 25 років після катастрофи / А. М. Сердюк [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. - Тернопіль : ТДМУ, 2011. - С. 1078-1083.

6. Рівень знань щодо радіаційного фактора та сприйняття радіаційного ризику молоддю міста Славутич / О. Є. Тарасюк, І. П. Лось, Н. Д. Шабуніна, Т. Є. Нездемовська // Довкілля та здоров'я. - 2013. - № 1 (64). - С. 33-38.

7. Саєнко Ю. Соціальне усвідомлення Чорнобиля / Ю. Саєнко // Чорнобиль і соціум. - 2006. - Вип. 12. - С. 113-132.

REFERENCES

1. Petrovsky BV, editor. [Great medical encyclopedia]. Thirty-Volume Set; 3rd ed. Moscow: Soviet Encyclopedia; 1978. Vol. 8. p. 356. Russian.

2. Twenty-five years after Chornobyl accident. Future outlook : National Report of Ukraine. Kyiv: KIM; 2011. 355 p.

3. Ilyin LA. [Radiation-hygienic consequences of the Chernobyl accident]. In: Chernobyl: 15 years later. Moscow: Publishing House "Contact-Culture"; 2001. p. 174-238. Russian.

4. Prylypko VA, Petrychenko OO, Ozerova YuYu. [Social and psychological state of the population of contaminated areas in the remote period of Chernobyl accident]. In: Serdyuk AM, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. Health effects of the Chornobyl disaster: 1986-2011. Ternopil: Ternopil State Medical University; 2011. p. 601-13. Ukrainian.

5. Serdyuk AM, et al. [The perception of radiation risks: 25 years after disaster]. In: Serdyuk AM, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. Health effects of the Chornobyl disaster: 1986-2011. Ternopil: Ternopil State Medical University; 2011. p. 1078-83. Ukrainian.

6. Tarasyuk OE, Los IP, Shabunina ND, Nezdemovska TE. [The level of knowledge of radiation effects and radiation risk perception by young people of Slavutych]. Environment and Health. 2013;1(64):33-8. Ukrainian.

7. Saenko Yu. [Social awareness of Chornobyl]. Chornobyl and Society. 2006;(12):113-32. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 21.06.2016 *Received: 21.06.2016*

УДК 621.387.4.004.652:504.054:616.281:546.36:621.039.573

В. В. Василенко✉, О. М. Іванова, Л. О. Литвинець, В. О. Пікта, Г. М. Задорожна, М. І. Чепурний, І. А. Ліхтарьов

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

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПРОЦЕДУРИ ПРОВЕДЕННЯ ЛВЛ-ВИМІРЮВАНЬ 1986 РОКУ

Метою дослідження є експериментальне відновлення процедури проведення ЛВЛ-вимірювань 1986 року та оцінка їх мінімально-детектованої активності.

Матеріали і методи. Дослідження були проведені на гамма-радіометрі СРП-68-01 зі сцинтиляційним детектором на основі кристалу NaI(Tl) ∅ 30 × 25 мм^2 та одноканальному спектрометрі NC-482-BM (фірми Bicron) зі сцинтиляційним детектором на основі кристалу NaI(Tl) ∅ 52 × 52 мм^2. У роботі використано захисну камеру експертного лічильника випромінювання людини (ЛВЛ), гомогенні фантоми тіла людини з радіоактивним наповнювачем, результати ЛВЛ-вимірювань пацієнтів радіаційного реєстру (РР) ННЦРМ, отримані за допомогою ЛВЛ «Скриннер-3М». В роботі використано дозиметричні та математичні методи.

Результати та висновки. Відновлено процедуру проведення ЛВЛ-вимірювань на приладах, які використовувались у 1986 році для визначення вмісту інкорпорованого радіоцезію у населення РЗТ. За проведеною оцінкою мінімально-детектована активність ЛВЛ-вимірювань, проведених у 1986 році, лежить у межах від 1,3 кБк · організм$^{-1}$ (у випадку застосування одноканального спектрометра NC-482-BM зі сцинтиляційним детектором на основі кристалу ∅ 52 × 52 мм^2) до 7,4 кБк · організм$^{-1}$ (у випадку застосування гамма-радіометра СРП-68-01 зі сцинтиляційним детектором на основі кристалу NaI(Tl) ∅ 30 × 25 мм^2) для дорослої людини при часі вимірювання 60 с; від 0,8 кБк · організм$^{-1}$ до 5,6 кБк · організм$^{-1}$, відповідно – для підлітка; та від 0,5 кБк · організм$^{-1}$ до 3,8 кБк · організм$^{-1}$, відповідно – для дитини.

Ключові слова: ЛВЛ-вимірювання, радіоцезій, радіометр СРП-68-01, одноканальний спектрометр NC-482-BM, мінімально-детектована активність (МДА).

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 119–131.

✉ Василенко Валентина Володимирівна, e-mail: vvv2201@ukr.net

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

V. V. Vasynenko✉, O. M. Ivanova, L. O. Lytvynets, V. O. Pikta, G. M. Zadorozhna, M. I. Chepurnyi, I. A. Likhtariov

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

Experimental reconstruction of historical WBC-measuring procedure in 1986

Objective. Examination and experimental reconstruction of the historical WBC-measuring procedure in 1986 and estimation of the minimum detectable activity (MDA) of those measurements.

Materials and methods. The SRP-68-01 gamma-spectrometer with attached scintillation detector based on a NaI(Tl) Ø 30 × 25 mm² crystal and NC-482-BM one-channel spectrometer (Bicron Co.) with attached scintillation detector based on a NaI(Tl) Ø 52 × 52 mm² crystal were used for the study. Protective chamber of the expert-type whole-body counter (WBC) and homogenous human body dummy phantoms filled with dry radioactive material were applied. Results of measurements on the WBC «Screener-3M» were retrieved from the Radiation Registry of the NRCRM. Dosimetry and mathematical methods were applied too.

Results and conclusions. The WBC-measurement procedure was reconstructed using the examples tested in 1986 to assay the level of incorporated radioactive cesium in population of contaminated territories. MDA under the WBC-measurements in 1986 was found being from 1.3 kBq per human body using the NC-482-BM one-channel spectrometer with attached scintillation detector based on a NaI(Tl) Ø 52 × 52 mm² crystal up to 7.4 kBq per human body using the SRP-68-01 gamma-radiometer radiometer with attached scintillation detector based on a NaI(Tl) Ø 30 × 25 mm² crystal in adults under the 60 seconds measurement time. The respective values for adolescents and children were within 0.8–5.6 kBq per body and 0.5–3.8 kBq per body.

Key words: WBC-measurements, radioactive cesium, SRP-68-01 radiometer, NC-482-BM one-channel spectrometer, minimum detectable activity (MDA).

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:119-131.

ВСТУП

Враховуючи на даний час підвищення вимог до якості дозиметричної інформації, створення персоніфікованих реєстрів індивідуальних даних щодо стану здоров'я та променевих навантажень жителів України, постає задача аналізу і ревізії бази даних ЛВЛ-вимірювань вмісту інкорпорованого радіоцезію, які надалі будуть використані для проведення широкомасштабних епідеміологічних і клінічних досліджень [1–4]. Найбільш важливими і цінними для досліджень є результати вимірювань, виконаних у 1986 році, коли дози внутрішнього опромінення населення були найбільшими [1]. Однак, саме ця інформація є найбільш проблемною, оскільки роботи щодо визначення доз внутрішнього опромінення тільки починалися, не було спеціальних приладів та методик для забезпечення таких робіт [5].

У базі даних (БД) відділу дозиметрії Національного наукового центру радіаційної медицини (ННЦРМ) 1986 року є 29 776 записів з результатами ЛВЛ-вимірювань, які надійшли з реєстру даних МОЗ України на паперових носіях та перенесені в електронну БД. На жаль, за цими записами часто неможливо встановити, на яких конкретно прила-

INTRODUCTION

Considering the contemporary reinforcement of requirements to dosimetry data, establishing of personified registries for individual data on health and radiation doses in population of Ukraine the task has emerged to analyze and review the database of WBC-measurements of incorporated radioactive cesium that will be later applied in the wide-scale epidemiological and clinical research [1–4]. Measurement results received in 1986 are the most valuable, as at that time the internal radiation doses were the highest [1]. These data however are the most challenging as the work on identification of internal radiation doses is just initiated, whereas at that time there were no specialized devices to be applied [5].

There are 29,776 records in database (DB) of the National Research Center for Radiation Medicine (NRCRM) Dosimetry Department on WBC-measurements made in 1986. Records in electronic database were made in due time using data received as hard copies from the Data Registry of the Ministry of Health of Ukraine. Unfortunately it is often

дах були виконані ті чи інші дослідження. Однак встановлено [5], що у надзвичайній ситуації у зв'язку з аварією на ЧАЕС найбільш реальним і доступним для швидкого радіаційно-дозиметричного обстеження населення виявився метод використання типової вітчизняної апаратури, якою були оснащені радіологічні підрозділи СЕС, геологічні партії, служби радіаційної безпеки підприємств і організацій. Це сцинтиляційні гамма-радіометри або одноканальні спектрометри. До числа таких приладів відносяться радіометри ДП-5, СРП-68-01 зі сцинтиляційним циліндричним кристалом NaI(Tl) 30 × 25 мм^2, який має нижній енергетичний поріг дискримінації 35 кеВ, вітчизняний ГТРМ-01-Ц з кристалом 40 × 40 мм^2, RFT-20046 (фірми Роботрон, ГДР) з кристалами 25 × 25 мм^2 та 40 × 40 мм^2, які мають можливість регулювання і встановлення нижнього та верхнього рівня енергетичного діапазону реєстрації гамма-випромінювання. Залежно від ефективності детектора і умов виконання вимірювань, нижня межа чутливості таких приладів за ^{137}Cs знаходиться в межах від 1 до 20 кБк · організм$^{-1}$ при статистичній похибці 50 %, а продуктивність вимірювань складала 20–60 осіб · год$^{-1}$ [6]. Очевидно, що це найменш точний, але в той же час найбільш доступний і простий спосіб оцінки радіоактивності в тілі людини на момент аварії на ЧАЕС. Застосування такого роду засобів вимірювання було обумовлено відсутністю спеціалізованої апаратури контролю рівнів внутрішнього опромінення. Вони мали багато недоліків – не давали інформації про ізотопний склад випромінювання, не забезпечували необхідного рівня точності результатів вимірювань і мали низьку чутливість. Однак, завдяки максимальній простоті їх практичної реалізації вже в липні 1986 р. вдалося розгорнути заходи з масового обстеження населення щодо визначення рівнів внутрішнього опромінення [7].

Результати ЛВЛ-вимірювань, виконаних у 1986 році, є дуже важливими. Однак саме ці дані мають суттєві інформаційні прогалини. Одна з основних – практична відсутність інформації про МДА (мінімально-детектовану активність) проведених вимірювань. Оскільки значна частина записів БД мають значення вмісту інкорпорованого радіоцезію, нижчі від МДА вимірювання, для інтерпретації результатів вкрай важливо знати значення цього параметру.

unknown at what type and model of equipment the exact measurements had been made. Nevertheless it is clear [5] that under an emergency of the ChNPP accident the application of domestically produced typical devices was the most real and available for the prompt radiation-dosimetry examinations in population. The radiological units of sanitary and epidemiological stations, geological field parties and radiation safety services of enterprises and organizations were equipped with such devices, namely with gamma-radiometers and one-channel spectrometers. There are among them the radiometers DP-5, SRP-68-01 with attached scintillation cylindrical NaI(Tl) 30 × 25 mm^2 crystal featuring the 35 keV lower energy discrimination threshold, the home-produced GTRM-01-Ts with 40 × 40 мм^2 crystal, and RFT-20046 (Robotron Co., East Germany) with 25 × 25 mm^2 and 40 × 40 mm^2 crystals capable for adjusting and fixing the upper and lower thresholds of energy registration range of gamma-radiation. The lower sensitivity threshold for ^{137}Cs depending on detector efficacy and measurement conditions is within 1–20 kBq per human body under the 50% statistical uncertainty. The performance rate of measurements is about 20–60 persons per hour [6]. Obviously it was the least precise but the most available and simple approach of radioactivity assay in human body at the time of the ChNPP accident. Application of such a kind of measurements was stipulated by no any specialized equipment available to count the internal irradiation levels. Such devices featured a lot of drawbacks, namely they provided no data on isotope spectrum of radiation sources, no enough level of measurement accuracy and were of low sensitivity. However due to the extreme simplicity of their implementation the arrangements on wide-scale public measurements of internal radiation levels were launched in July 1986 [7].

Results of measurements made in 1986 are especially valuable. But there are substantial information gaps just in these data. Firstly there is almost no information on the MDA (minimal detected activity) of conducted measurements. And as there are many records in DB with measured values of incorporated radioactive cesium under the MDA threshold it is actual to identify the value of this parameter to interpret the results.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження були експериментальне відновлення процедури проведення ЛВЛ-вимірювань 1986 року і оцінка їх мінімально-детектованої активності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роботи з відновлення процедури ЛВЛ-вимірювань, які виконувались у 1986 році, та визначення їх МДА були проведені на гамма-радіометрі СРП-68-01 зі сцинтиляційним детектором на основі кристалу NaI(Tl) ∅ 30 × 25 мм^2 (рис. 1) та одноканальному спектрометрі NC-482-BM (фірми Bicron) зі сцинтиляційним детектором на основі кристалу NaI(Tl) ∅ 52 × 52 мм^2 (рис. 2). Слід зазначити, що такі пристрої на даний час вже майже не використовуються.

OBJECTIVE

Experimental reconstruction of the historical WBC-measuring procedure in 1986 and estimation of the minimal detecting activity of those measurements.

MATERIALS AND METHODS

Activities on reconstruction of the historical WBC-measurements in 1986 and assay of their MDA were held at the SRP-68-01 gamma-spectrometer with attached scintillation detector with NaI(Tl) ∅ 30 × 25 mm^2 crystal (Figure 1) and NC-482-BM one-channel spectrometer (Bicron Co.) with attached scintillation detector based on a NaI(Tl) ∅ 52 × 52 mm^2 crystal (Figure 2). Noteworthy that such devices are almost no more used nowadays.

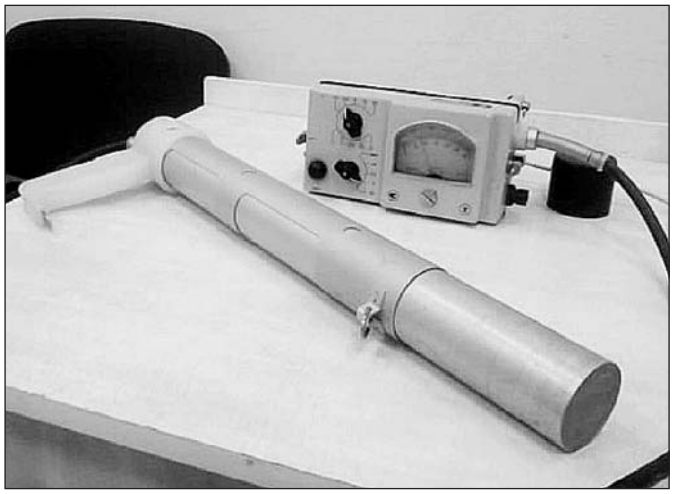


Рисунок 1. Гамма-радіометр СРП-68-01 з NaI(Tl) детектором ∅ 30 × 25 мм^2

Figure 1. Gamma-radiometer SRP-68-01 with NaI(Tl) detector ∅ 30 × 25 mm^2



Рисунок 2. Одноканальний спектрометр NC-482-BM з NaI (Tl) детектором ∅ 52 × 52 мм^2

Figure 2. One-channel spectrometer NC-482-BM with NaI (Tl) detector ∅ 52 × 52 mm^2

Радіометр СРП-68-01 зі сцинтиляційним циліндричним кристалом NaI(Tl) ∅ 30 × 25 мм^2 має нижній енергетичний поріг дискримінації 35 кеВ. Для спектрометра NC-482-BM було встановлено енергетичний діапазон реєстрації 500–900 кеВ, який дає можливість реєструвати гамма-випромінювання, що утворюється при розпаді радіонуклідів ^{137}Cs (лінії 662 кеВ з квантовим виходом 0,85 γ-квантів на розпад) та ^{134}Cs (лінії 563, 569, 605, 796 та 802 кеВ з квантовим виходом 0,08; 0,15; 0,98; 0,85; 0,09 – відповідно) [8].

Вимірювання було проведено в геометрії «Північ» – детектор розміщено перпендикулярно до живота, положення людини – сидячи зігнувшись. Це найбільш застосовувана геометрія для досліджуваних приладів, оскільки вона забезпечує найбільшу чутливість вимірювання (рис. 3).

The lower discrimination threshold of SRP-68-01 radiometer with cylindrical scintillation NaI(Tl) ∅ 30 × 25 mm^2 crystal is 35 keV. The 500–900 keV registration energy range was established for the NC-482-BM spectrometer providing the detection of gamma-radiation emitted in the decay of ^{137}Cs (662 keV lines with quantum efficiency of 0.85 γ-quantum per decay) and ^{134}Cs (563 keV lines, 569, 605, 796 and 802 keV with quantum efficiency of 0.08, 0.15, 0.98, 0.85, and 0.09 respectively) [8].

Measurements were taken in the «North» geometry i.e. with detector placed at right angels to abdominal wall in sitting position with bending. It is the most widely used geometry for the applied devices as the highest measuring sensitivity is provided thus (Figure 3).

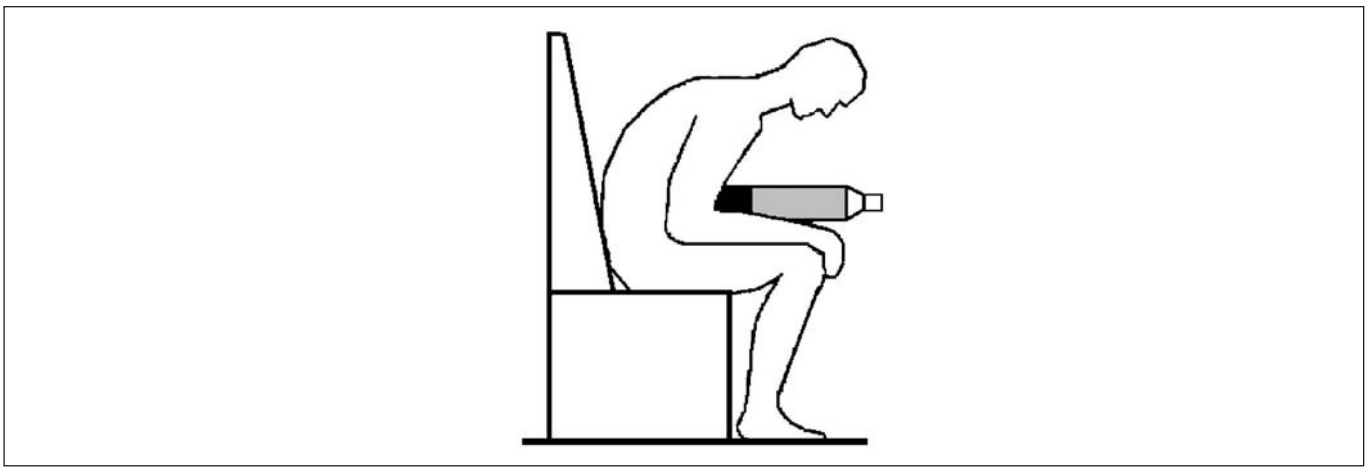


Рисунок 3. Геометрія «північ» або «сидячи зігнувшись»

Figure 3. The «North» geometry i.e. «sitting position with bending»

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При відновленні методики вимірювання було вирішено окреме питання вивчення ефекту екранування фону тілом людини. Для застосованої нами геометрії «Північ» – цей ефект вносить суттєвий вклад в результати. Для його визначення ми відібрали результати вимірювання осіб із числа пацієнтів Поліклініки радіаційного реєстру (ПРР) ННЦРМ, отримані за допомогою ЛВЛ «Скриннер-3М», вміст інкорпорованого ^{137}Cs яких є значно меншим, від очікуваного МДА. МДА вимірювання, проведеного на ЛВЛ «Скриннер - 3М», становить 0,3 кБк радіоцезію для дорослої людини за час вимірювання 300 с.

Для одноканального аналізатора NC-482-BM із детектором ∅ 52 × 52 мм^2 коефіцієнт екранування $K_{екр}$ описується експоненціальною функцією 1, що цілком співпадає з проведеними раніше дослідженнями [9]:

$$K_{екр} = 0.5 + \exp(-0.25 \cdot \sqrt{M}), \quad (1)$$

де M – маса тіла людини, кг.

Для радіометра СРП-68-01 визначений нами ефект екранування менш значущий (рис. 4) і описується функцією 2:

$$K_{екр} = 0.5 + \exp(-0.25 \cdot \sqrt{M}), \quad (2)$$

Слід зазначити, що коефіцієнт екранування, як було досліджено раніше [7], залежить від умов вимірювання, головним чином, від анізотропії і переважного напрямку потоку фонового опромінення, а також від вкладу в інтервал реєстрації його розсіяної компоненти, на що, у свою чергу, впливає взаємне розміщення детектора і оточуючих його предметів [7]. У той же час, при зміні умов проведення вимірювань з достатньою точністю зберігається функціональна за-

RESULTS AND DISCUSSION

Issue of background-shielding effect of human body was separately concerned within dosimetry approach reconstruction. This effect makes a significant bias to the results under an applied «North» geometry. To evaluate this effect we have selected a set of measurement results in the patients of the NRCRM Radiation Registry Outpatient Clinic. Results were received at the WBC «Screener-3M» where the content of incorporated ^{137}Cs is much lower vs. the expected MDA. The MDA measured on WBC «Screener-3M» is 0.3 kBq of ^{137}Cs for an adult for 300 seconds of measurement time.

Shielding factor F_{sh} for the NC-482-BM one-channel spectrometer with scintillation detector based on a NaI(Tl) ∅ 52 × 52 mm^2 crystal is described by exponential function (1) being in a complete accord with previous studies [9]:

$$F_{sh} = 0.5 + \exp(-0.25 \cdot \sqrt{M}), \quad (1)$$

where M is a human body mass in kg.

Revealed shielding effect was less significant for the SRP-68-01 radiometer (Figure 4) being described by function (2):

$$F_{sh} = 0.5 + \exp(-0.25 \cdot \sqrt{M}), \quad (2)$$

Of note, as it was found earlier [7] the shielding factor depends on measurement conditions and first of all on anisotropy and predominant direction of a background radiation. Contribution of the dispersed component of radiation into the registration interval is meaningful too, being in its turn under an impact of positional relationship of the detector and surrounding items [7]. Functional dependence of Fsh is preserved with enough accuracy for vari-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

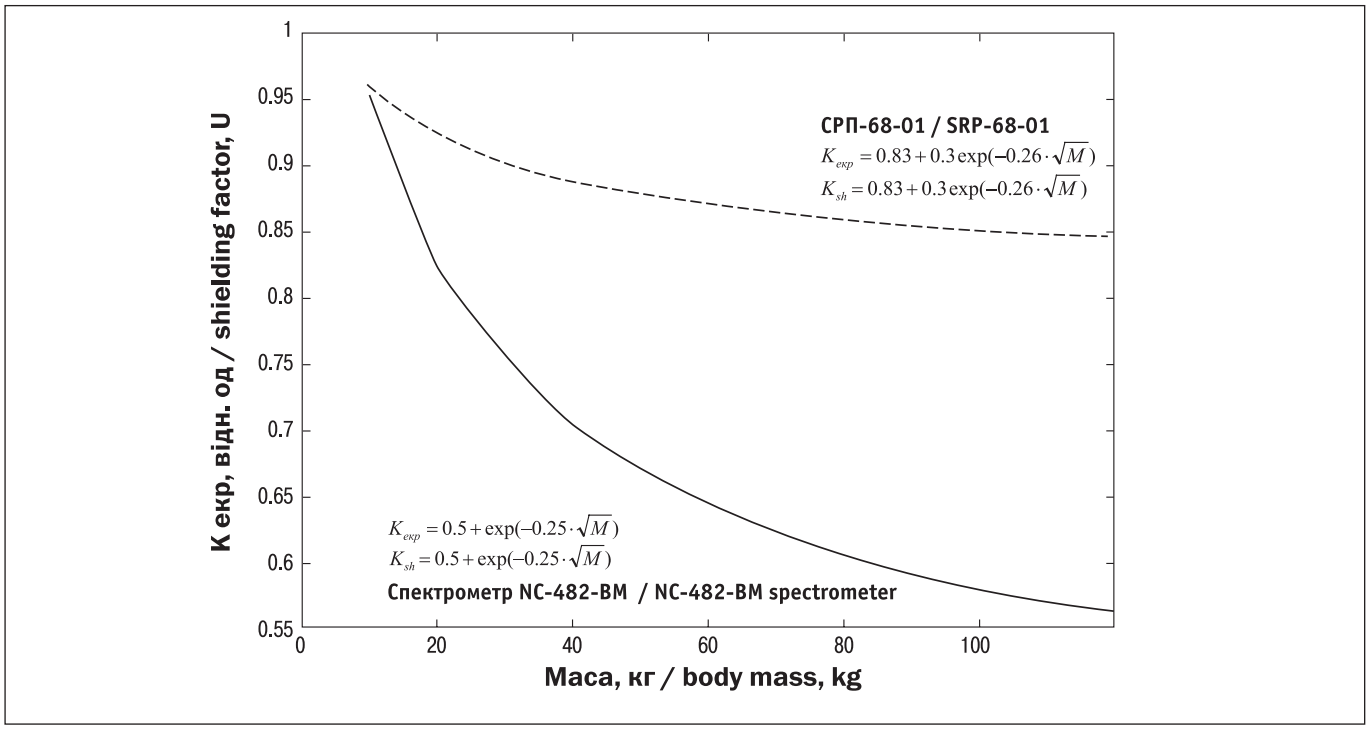


Рисунок 4. **Функції коефіцієнта екранування фону тілом людини для приладів СРП-68-01 та NC-482-BM із кристалом ∅ 52 × 52 мм²**

Figure 4. **Function of human body background-shielding factor for the SRP-68-01 device and NC-482-BM device with ∅ 52 × 52 mm² crystal**

лежність $K_{екр}$ для різних вікових груп, тобто коефіцієнт екранування, отриманий в лабораторних умовах для даного приладу з точністю до постійного множника K_p – поправочний коефіцієнт, можна застосовувати в інших умовах вимірювання. Тобто, реальне значення коефіцієнта екранування визначається безпосередньо на місці проведення вимірювань і зводиться до визначення поправочного коефіцієнта K_p лише для однієї вікової групи. Як показав досвід, для визначення K_p в нестаціонарних умовах вимірювань у якості «фонового фантома» можна використати вимірювання «чистої» людини (з вмістом радіоактивних речовин значно нижчим від МДА приладу):

$$K_p = \frac{K_{екрR}}{K_{екрF}}, \quad (3)$$

де $K_{екрR}$ – коефіцієнт екранування, визначений в реальних умовах вимірювання з використанням «фонового фантома»;

$K_{екрF}$ – коефіцієнт екранування, визначений в стаціонарних умовах для даного приладу (за формулами 1 і 2).

Дослідження щодо відновлення методики вимірювання було проведено в умовах трьох рівнів радіаційного фону – 0,5; 16 і 25 мкР · год$^{-1}$ (табл. 1). На жаль, створити умови з більшим рівнем радіаційного фону не було можливості.

ous age groups at the same time i.e. the shielding factor assayed in laboratory settings for the specific device with accuracy up to the constant multiplier value F_a (adjustment factor) can be applied in other measurement conditions. In other words the real value of shielding factor is identified just at a place of taken measurements and comes to determination of an adjustment factor F_a for a specific age group. As experience has shown, the measurement of a «clean» human (with content of radioactive substances under the MDA of a device) can be used as a «background phantom» for the F_a assay in unsteady conditions of measurements.

$$F_a = \frac{F_{shR}}{F_{shF}}, \quad (3)$$

where F_{shR} – the shielding factor assayed in the real settings of measurement using a «background phantom»;

F_{shF} – the shielding factor assayed in the steady conditions for a specific device (using equations 1 & 2).

Study on reconstruction of the measurement approach was held under the conditions of 3 radiation background levels, namely 0.5, 16 and 25 mR · hour^{-1} (Table 1). Unfortunately the environment with higher radiation background was unavailable.

Таблиця 1

Результати визначення коефіцієнта екранування в умовах різних рівнів радіаційного фону

Table 1

Shielding factor values under the several radiation background levels

	Маса, кг Mass, kg	Гамма-радіометр СРП-68-01 з NaI детектором ∅ 30 × 25 мм² СРП-68-01 gamma-radiometer with NaI ∅ 30 × 25 mm2 detector			Одноканальний спектрометр NC-482-BM з NaI детектором ∅ 52 × 52 мм² NC-482-BM one-channel spedrometer with NaI ∅ 52 × 52 mm2 detector		
		0,5 мкР · год⁻¹ 0.5 μR · hour⁻¹	16 мкР · год⁻¹ 16 μR · hour⁻¹	25 мкР · год⁻¹ 25 μR · hour⁻¹	0,5 мкР · год⁻¹ 0.5 μR · hour⁻¹	16 мкР · год⁻¹ 16 μR · hour⁻¹	25 мкР · год⁻¹ 25 μR · hour⁻¹
K_p / F_a			1,0	1,0		1,09	1,03
Дитина / child	11	1,0	0,96	0,96	1,0	0,99	0,97
Підліток / adolescent	27	1,0	0,91	0,91	1,0	0,84	0,91
Дорослий / adult	67	1,0	0,86	0,86	1,0	0,69	0,65

Однак, зважаючи на те, що будь-які спектрометричні вимірювання проводяться в умовах забезпечення мінімального рівня фонового опромінення з метою підвищення чутливості вимірювання, вважаємо, що такі дослідження є достатніми для отримання оцінки МДА. Було визначено коефіцієнти екранування для трьох вікових груп у реальних умовах проведення вимірювання.

Для точного визначення ефективності реєстрації приладів, у першу чергу, вимірювання було проведено в низькофоновій камері експертного лічильника випромінювання людини [10]. МДА гамма-спектрометричної «лінійки» експертного ЛВЛ становить 0,02 кБк радіоцезію за час вимірювання 600 с для дорослої людини. Фон всередині камери становив 0,5 мкР · год-1. Вимірювання було проведено для трьох вікових груп – дитина, підліток, доросла людина. Для визначення коефіцієнта калібрування були використані гомогенні фантоми тіла людини з радіоактивним наповнювачем [11] (рис. 5). Характеристики фантомів приведені в табл. 2.

Ефективність реєстрації ξ визначалась за формулами:

$$N = Q - K_{екр} \cdot Q_{фону}, \quad (4)$$

$$\xi = \frac{N}{I \cdot A_{фантома}}, \quad (5)$$

де Q – загальна кількість імпульсів від фантома людини за одиницю часу, с$^{-1}$;

$Q_{фону}$ – кількість імпульсів фону за одиницю часу , с$^{-1}$;

N – кількість «корисних» імпульсів, за вирахуванням імпульсів фону, с$^{-1}$;

I – квантовий вихід g-квантів вимірюваного радіоізотопу, розпад$^{-1}$

$A_{фантома}$ – вміст ^{137}Cs у фантомі, Бк.

Considering however that any spectrometric measurements are taken under the providing of minimal background radiation levels aiming to increase measurement sensitivity we consider such studies sufficient to receive the MDA estimates. Shielding factor values were received for the 3 age groups in real conditions of taken measurements.

Measurements were taken first of all in a low-background chamber of the expert whole-body counter to assay precisely the registration efficiency of devices [10]. The MDA value of gamma-spectrometric «line» of expert WBC is 0.02 kBq of radioactive cesium for the measurement time of 600 seconds in adult human. Radiation background inside the camber was 0.5 mR · hour-1. Measurements were taken for the 3 age groups, namely children, adolescents, and adults. The homogenous phantom human bodies filled with radioactive substance were used to assay the value of calibration factor [11] (Figure 5). Parameters of the phantoms are listed in Table 2.

Registration efficiency ξ was assayed by the equations:

$$N = Q - F_{sh} \cdot Q_{backgr}, \quad (4)$$

$$\xi = \frac{N}{I \cdot A_{phantom}}, \quad (5)$$

where Q – total number of pulses from a phantom per time unit, sec^{-1};

Q_{backgr} – number of background pulses per time unit, sec^{-1};

N – number of «useful» pulses with background impulses subtraction, sec^{-1};

I – quantum efficiency of g-quanta of the tested isotope, decay^{-1};

$A_{phantom}$ – ^{137}Cs content in the phantom, Bq.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

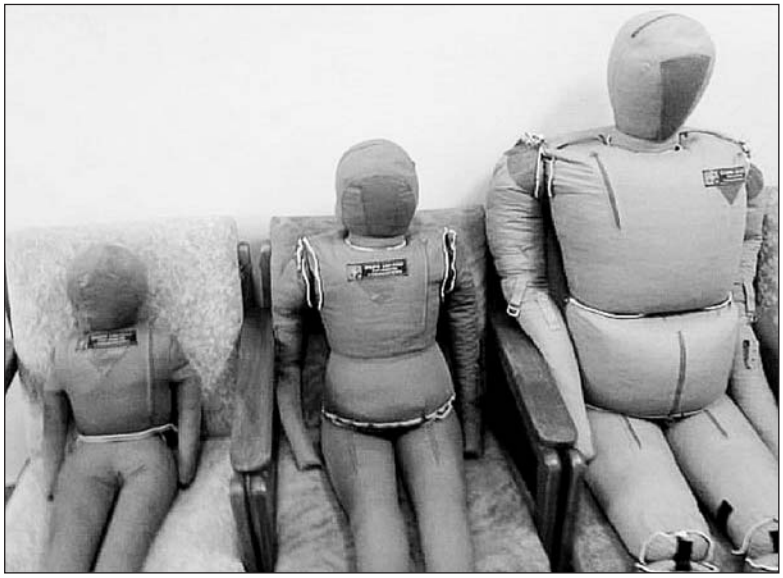


Рисунок 5. **Насипні радіоактивні гомогенні фантоми тіла людини, застосовані для проведення робіт**

Figure 5. **The poured homogenous radioactive phantoms of human body used in the studies**

Таблиця 2

Дозиметричні та антропометричні характеристики радіоактивних гомогенних фантомів тіла людини

Table 2

Dosimetry and anthropometrical parameters of homogenous radioactive phantoms of human body

Вікова група Age group	Маса, кг Mass, kg	Зріст, см Height, cm	Активність ^{137}Cs, кБк ^{137}Cs activity, kBq
«Діти» / «children»	11	78	3,8
«Підлітки» / «adolescents»	27	131	9,2
«Дорослі» / «adults»	67	174	23,0

Калібровочний коефіцієнт $K_{кал}$ розраховували за формулою:

$$K_{кал} = \frac{A_{фантома}}{N \cdot M_{фантома}}. \quad (6)$$

Мінімально-детектовану активність визначено за спрощеною формулою. Оскільки час вимірювання людини і фону однакові, а у випадку відомого, стабільного фону і при довірчій ймовірності p = 0,95 та прийнятій відносній похибці вимірювання величину МДА допускається визначати за формулою [12, 13]:

$$МДА = \frac{2 \cdot \sqrt{Q_{фону}}}{\xi \cdot I \cdot \sqrt{T_{виміру}}}, \quad (7)$$

Такі ж вимірювання були проведені в умовах радіаційного фону 16 мкР · год$^{-1}$, 25 мкР · год$^{-1}$.

Результати проведених вимірювань представлені у табл. 3. На рис. 6 представлені коефіцієнти калібру-

Calibration factor F_{calib} was calculated by formula:

$$F_{calib} = \frac{F_{phantom}}{N \cdot M_{phantom}}. \quad (6)$$

The minimal detected activity was assayed by the simplified formula. As the measurement time for both human and background is the same, than in case of stable known background, confidential probability of 0.95 and accepted measurement uncertainty the MDA value can be assayed by the formula [12, 13]:

$$MDA = \frac{2 \cdot \sqrt{Q_{backgr}}}{\xi \cdot I \cdot \sqrt{T_{measurement}}}, \quad (7)$$

The same measurements were taken under 16 and 25 mR · hour^{-1} radiation background levels.

Measurement results are listed in Table 3. Figure 6 shows the calibration factors Fcalib received for

вання Ккал, отримані для гамма-радіометра СРП-68-01 і одноканального спектрометра NC-482-BM (фірми Bicron) зі сцинтиляційним детектором з кристалом NaI(Tl) ∅ 52 × 52 мм² в умовах різних рівнів радіаційного фону.

За результатами аналізу бази даних ЛВЛ-вимірювань 1986 року було виділено 2305 результатів вимірювань, які мали найбільшу інформаційну забезпе-

the SRP-68-01 gamma-spectrometer and NC-482-BM (Bicron Co.) one-channel spectrometer with scintillation detector with NaI(Tl) ∅ 52 × 52 mm² crystal under a range of radiation background levels.

From the review of DB records on WBC-measurements in 1986 the 2,305 measurement results were selected having the best information available

Таблиця 3

Дозиметричні характеристики приладів СРП-68-01 та одноканального спектрометра NC-482-BM з NaI(Tl) детектором ∅ 52 × 52 мм², визначені при відновленні методик вимірювання 1986 року

Table 3

Dosimetric parameters of the SRP-68-01 device and NC-482-BM з NaI(Tl) one-channel spectrometer with ∅ 52 × 52 mm² detector identified under the reconstruction of historical measurement approaches in 1986

Рівень радіаційного фону Radiation background level	Калібрувальні характеристики Calibration characteristics	Фон Background	Вікова група / age group дитина child	 підліток adolescent	 дорослий adult
Гамма-радіометр СРП-68-01 з NaI детектором ∅ 30 × 25 мм² SRP-68-01 gamma-radiometer with NaI ∅ 30 × 25 mm² detector					
0,5 мкР·год$^{-1}$ / μR · hour^{-1}	Q, імп·с$^{-1}$ / pps	1,5	16,0	20,5	33,0
	N, імп·с$^{-1}$ / pps		14,5	19,0	31,5
	$K_{кал}$, кБк·с·кг$^{-1}$ / F_{calib}, kBq·sec·kg^{-1}		0,024	0,018	0,011
	ξ, відн.од / units		0,0045	0,0024	0,0016
	МДА, кБк / MDA, kBq		0,60	0,12	0,18
16 мкР·год$^{-1}$ / μR · hour^{-1}	Q, імп·с$^{-1}$ / pps	60,0	75,0	79,3	96,6
	N, імп·с$^{-1}$ / pps		17,4	24,7	45,0
	$K_{кал}$, кБк·с·кг$^{-1}$ / F_{calib}, kBq·sec·kg^{-1}	Кр = 1,0	0,020	0,014	0,008
	ξ, відн.од / units		0,0054	0,0031	0,0023
	МДА, кБк / MDA, kBq		3,24	5,50	7,20
25 мкР·год$^{-1}$ / μR · hour^{-1}	Q, імп·с$^{-1}$ / pps	80,0	93,8	100,0	120,0
	N, імп·с$^{-1}$ / pps		17,0	27,2	51,2
	$K_{кал}$, кБк·с·кг$^{-1}$ / F_{calib}, kBq·sec·kg^{-1}	Кр = 1,0	0,020	0,013	0,007
	ξ, відн.од / units		0,0053	0,0035	0,0026
	МДА, кБк / MDA, kBq		3,81	5,62	7,36
Одноканальний спектрометр NC-482-BM з NaI детектором ∅ 52 × 52 мм² NC-482-BM one-channel spectrometer with NaI ∅ 52 × 52 мм² detector					
0,5 мкР·год$^{-1}$ / μR · hour^{-1}	Q, імп·хв$^{-1}$ / pps	12	350	430	550
	N, імп·хв$^{-1}$ / pps		338	418	538
	$K_{кал}$, кБк·с·кг$^{-1}$ / F_{calib}, kBq·sec·kg^{-1}		0,0060	0,049	0,038
	ξ, відн.од / units		0,0015	0,00075	0,00039
	МДА, кБк / MDA, kBq		0,08	0,15	0,29
16 мкР·год$^{-1}$ / μR · hour^{-1}	Q, імп·хв$^{-1}$ / pps	489	829	928	1021
	N, імп·хв$^{-1}$ / pps		339	517	684
	$K_{кал}$, кБк·с·кг$^{-1}$ / F_{calib}, kBq·sec·kg^{-1}	Кр = 1,09	0,060	0,040	0,021
	ξ, відн.од / units		0,0018	0,00011	0,00058
	МДА, кБк / MDA, kBq		0,47	0,71	1,22
25 мкР·год$^{-1}$ / μR · hour^{-1}	Q, імп·хв$^{-1}$ / pps	600	929	1008	1096
	N, імп·хв$^{-1}$ / pps		347	534	706
	$K_{кал}$, кБк·с·кг$^{-1}$ / F_{calib}, kBq·sec·kg^{-1}	Кр = 1,03	0,060	0,039	0,019
	ξ, відн.од / units		0,0018	0,00112	0,00060
	МДА, кБк / MDA, kBq		0,52	0,75	1,26

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

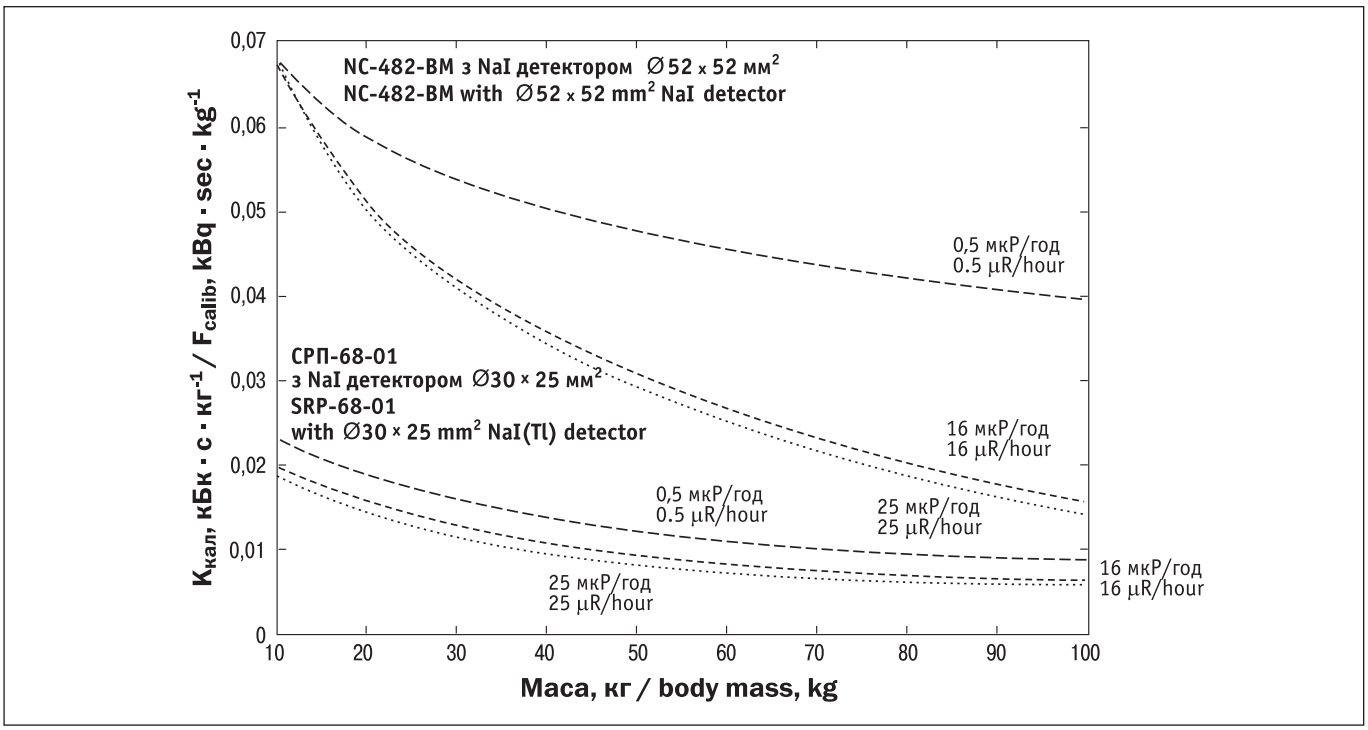


Рисунок 6. **Коефіцієнти калібрування $K_{кал}$ для приладів – γ-радіометр СРП-68-01 з сцинтиляційним циліндричним кристалом NaI(Tl) ∅ 30 × 25 мм² та одноканального спектрометра NC-482-BM (фірми Bicron) зі сцинтиляційним детектором з кристалом NaI(Tl) ∅ 52 × 52 мм² в умовах різного радіаційного фону**

Figure 6. **Calibration factors F_{calib} for the SRP-68-01 γ-radiometer with NaI(Tl) ∅ 30 × 25 mm² cylindrical scintillation crystal and NC-482-BM (Bicron Co.) one-channel spectrometer with scintillation detector with NaI(Tl) ∅ 52 × 52 mm² crystal under the range of radiation background**

ченість щодо характеристик вимірювання. Для таких даних вдалося встановити калібрувальні коефіцієнти. Слід зазначити, що отримані калібрувальні характеристики дають можливість зробити висновки щодо застосованих при вимірюваннях у 1986 році приладах. Співставляючи калібрувальні коефіцієнти, отримані за результатами аналізу бази даних та проведених нами експериментальних робіт, можна зробити висновок, що це були як одноканальні спектрометри з коефіцієнтом калібрування 0,033–0,062 кБк · с · кг$^{-1}$, так і, скоріш за все, радіометри або ж одноканальні спектрометри з кристалом малого об'єму (20 × 20 мм²) з коефіцієнтом калібрування 0,007–0,012 кБк · с · кг$^{-1}$.

Таким чином, за результатами проведених нами досліджень МДА ЛВЛ-вимірювання залежно від використаного приладу лежить у межах 1,3 кБк · організм$^{-1}$ у випадку застосування одноканального спектрометра NC-482-BM із NaI(Tl) детектором ∅ 52 × 52 мм2 до 7,4 кБк · організм$^{-1}$ – у випадку застосування гамма-радіометра СРП-68-01 для дорослої людини при часі вимірювання 60 с; від 0,8 кБк · організм$^{-1}$ до 5,6 кБк · організм$^{-1}$, відповідно – для підлітка, та від 0,5 кБк · організм$^{-1}$ до 3,8 кБк · організм$^{-1}$, відповідно – для дитини. Слід зазначити, що за результатами роботи

on radiation characteristics. It has turned out well to establish the calibration factors for those data. Of note the received calibration characteristics make it possible to outline the conclusions on examples of historical measurements in 1986. Comparing the calibration factors received from the database review and conducted experimental studies a conclusion can be made that there were the one-channel spectrometers with calibration factors of 0.033–0.062 kBq · sec · kg^{-1} and most likely the radiometers or one-channel spectrometers with low-volume crystals (20 × 20 mm²) and calibration factor 0.007–0.012 kBq · sec · kg^{-1}.

Thus subsequent to the results of our studies the MDA value of WBC-measurements depending on a device is in a range from 1.3 kBq per human body in case of the NC-482-BM one-channel spectrometer with NaI(Tl) ∅ 52 × 52 mm2 detector up to 7.4 kBq per human body in case of the SRP-68-01 gamma-radiometer for an adult under the 60 seconds measurement time. For adolescents and children the respective values are from 0.8 to 5.6 kBq per human body and from 0.5 up to 3.8 kBq per human body. It should be underlined that according to the research

Г. Н. Кайдановського та Є. М. Долгірєва (НДІ радіаційної гігієни, С.-Петербург), МДА вимірювання для дорослої людини за той самий час, визначена за допомогою приладу СРП-68-01, становить 6,9 кБк · організм$^{-1}$ для фону 10 мкР · год$^{-1}$, та 9,8 кБк · організм$^{-1}$ для фону 20 мкР · год$^{-1}$ [14].

ВИСНОВКИ

Виконано роботи з відновлення методики вимірювання інкорпорованого радіоцезію на гамма-радіометрах та одноканальних спектрометрах на прикладі гамма-радіометра СРП-68-01 та одноканального спектрометра NC-482-BM із NaI(Tl) детектором ∅ 52 × 52 мм^2.

Визначено функції калібрувальних коефіцієнтів залежно від вікової групи для досліджуваних приладів та проведено оцінку МДА вимірювання. Отримані калібрувальні характеристики дають можливість зробити висновки щодо застосованих при вимірюваннях у 1986 році приладах. Співставляючи калібрувальні коефіцієнти, отримані за результатами аналізу БД результатів ЛВЛ-вимірювань, та проведених нами експериментальних робіт, можна зробити висновок, що це могли бути як одноканальні спектрометри з коефіцієнтом калібрування 0,033–0,062 кБк · с · кг$^{-1}$, так і, скоріш за все, радіометри або ж одноканальні спектрометри з детектором малого об'єму (20 × 20 мм^2) з коефіцієнтом калібрування 0,007–0,012 кБк · с · кг$^{-1}$.

За проведеною оцінкою мінімально-детектована активність вимірювань лежить у межах 1,3 кБк • організм$^{-1}$ у випадку застосування одноканального спектрометра NC-482-BM із NaI(Tl) детектором ∅ 52 × 52 мм^2 до 7,4 кБк · організм$^{-1}$ – у випадку застосування гамма-радіометра СРП-68-01 для дорослої людини при часі вимірювання 60 с; від 0,8 кБк · організм$^{-1}$ до 5,6 кБк · організм$^{-1}$, відповідно – для підлітка, та від 0,5 кБк · організм$^{-1}$ до 3,8 кБк · організм$^{-1}$, відповідно – для дитини.

Однак, слід зазначити, що наші розрахунки щодо МДА є дуже оптимістичними. Оскільки, післяаварійний спектр фону 1986 року, окрім радіоцезію включав лінії рутенію-106, церію-144, та інших радіонуклідів, у тому числі, природного походження. Особливо це стосується сцинтиляційних радіометрів, оскільки вони мають інтегральну рахункову характеристику у діапазоні 30–3000 кеВ, окрім приладів RTF. Таким чином, реальні МДА приладів в умовах 1986 року, можуть мати більші значення, ніж отримані при наших оцінках. Окрім того, у наших дослідженнях враховано ефект екранування фону

by G. Kaidanovsky and Ye. Dolgirev (St.-Peterburg) the MDA values for an adult with the same measurement time if identified by the SRP-68-01 device are 6.9 kBq per human body for the 10 mR · hour^{-1} background and 9.8 kBq per human body for the 20 mR · hour^{-1} background [14].

CONCLUSIONS

Measurement procedure of radioactive cesium by means of gamma-radiometers and one-channel spectrometers was restored using the SRP-68-01 gamma-radiometer and NC-482-BM one-channel spectrometer with NaI(Tl) ∅ 52 × 52 mm^2 detector as the examples.

Functions of calibration factors depending on the age group were identified for the tested devices. Values of MDA of measurements were estimated. The received calibration characteristics do way to make some conclusions about the devices used in historical measurements in 1986. Comparing the calibration factors received subsequent to the review results of WBC-measurements DB and our own conducted experiments one can conclude that there could be both single-channel spectrometers with 0.033–0.062 kBq · sec · kg^{-1} calibration factor and most probably the radiometers or single-channel spectrometers with small-volume (20 × 20 mm^2) detectors and 0.003–0.012 kBq · sec · kg^{-1} calibration factor.

According to estimations the MDA of the measurements is within a range of 1.3 kBq per human body if the NC-482-BM single-channel spectrometer with NaI(Tl) ∅ 52 × 52 mm^2 detector was applied, up to 7.4 kBq per human body if the SRP-68-01 gamma-spectrometer was applied in an adult under the 60 seconds of measurement time. Respective values for adolescents and children varied from 0.8 to 5.6 kBq and from 0.5 to 3.8 kBq per human body.

It should be emphasized however that our calculations of MDA values are enough optimistic. As the background spectrum in 1986 upon the accident included besides radioactive cesium the lines of Ru-106, Ce-144 and other radionuclides with ones of natural origin among them. It is especially relevant to the scintillation radiometers as their integral counting characteristic is within 30–3000 keV range except the RTF devices. Consequently the real MDA value of devices in conditions of 1986 could be higher than in our estimations. For another thing the effects of background shielding by human body was

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

тілом людини, який становить до 40 % для дорослих при вимірюваннях одноканальним спектрометром NC-482-BM із детектором ∅ 52 × 52 мм^2 та до 15 % для дорослих при вимірюваннях гамма-радіометром СРП-68-01, що вряд чи було враховано при розрахунках 1986 року.

accounted in out study being up to 40 % in adults if measurements were taken at the NC-482-BM spectrometer with ∅ 52 × 52 мм^2 detector and up to 15 % in adults if the SRP-68-01 gamma-radiometer was applied in taken measurements. These data hardly were considered in calculations in 1986.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дози опромінення / І. А. Ліхтарьов, Л. М. Ковган, В. В. Чумак, В. В. Василенко, М. Я. Циганков [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. - Тернопіль : ТДМУ, 2011. - С. 35-64.

2. Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи. Дози опромінення населення / І. А. Ліхтарьов, Л. М. Ковган, В. В. Чумак, В. В. Василенко, М. Я. Циганков [та ін.] // 25 років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього. - Київ : КІМ, 2011. - С. 116-125.

3. Зміни стабільних метаболітів оксиду азоту у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. В. Василенко [та ін.] /// Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2014. - Вип. 19. - С. 334-344.

4. Ризик розвитку судинної патології сітківки у опромінених у різному віці осіб внаслідок аварії на ЧАЕС / П. А. Федірко, Т. Ф. Бабенко, Р. Ю. Дорічевська [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2015. - Вип. 20. - С. 467-473.

5. Перевозников О. Н. Индивидуальная дозиметрия при радиационных авариях [Текст] / О. Н. Перевозников, А. А. Ключников, В. А. Канченко. - Чернобыль : Институт проблем безопасности АЭС НАН Украины, 2007. - 199 с.

6. Аналіз еволюції всіх видів моніторингу доз внутрішнього опромінення населення РЗТ та учасників ЛНА за поаварійні роки і розробка рекомендацій з оптимізації його на віддалену перспективу : звіт про НДР (закл.) / ДУ «НЦРМ АМН України» ; керівн. С. Ю. Нечаєв ; викон. : О. М. Перевозніков [та ін.]. - Київ, 2009. - С. 30-33.

7. Литвинец Л. А. Обеспечение оперативного мониторинга доз внутреннего облучения населения после аварии на ЧАЭС : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 04.10.94 / Литвинец Леонид Александрович. - Киев, 1994. - 31с.

8. Моисеев А. А. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене / А. А. Моисеев, В. И. Иванов. - Москва : Энергоатомиздат, 1990. - 252 с.

9. Стан і перспективи системи радіаційного моніторингу внутрішнього опромінення на радіоактивно забруднених територіях внаслідок Чорнобильської аварії / О. М. Перевозніков, В. В. Василенко, В. О. Пікта [та ін.] // Довкілля та здоров'я. - 2009. - № 1(36). - С. 18-22.

10. Моніторинг доз внутрішнього опромінення населення на пізньому етапі аварії на ЧАЕС з використанням лічильників випромінювання людини / С. Ю. Нечаєв, В. В. Василенко, Н. Ф. Рубель, В. О. Пікта ; ДУ «НЦРМ АМН України». - Київ, 2010. - 24 с.

11. Фантом людини : патент 54408. Україна, УДК Розділ 7 G01T1/161 / Перевозніков О. М., Ліхтарьов І. А., Литвинець Л. О., Лінивий Л. П. - Заявлено від 06.07.98; Бюл. № 3 від 17.03.03. - 2 с.

REFERENCES

1. Likhtarev IA, Kovgan LM, Chumak W, Vasylenko W, Tsygankov MYa et al. [Radiation doses]. In: Health consequences of the Chornobyl catastrophe, AM Serduk, VG Bebeshko, DA Bazyka, eds. Ternopil, TDMU, 2011:35-64. Ukrainian.

2. Likhtarev IA, Kovgan LM, Chumak W, Vasylenko W, Tsygankov MYa et al. [Radiological consequences of the Chornobyl catastrophe. Radiation doses in population]. In: 25 years of the Chornobyl catastrophe. Safety of the future. Kyiv: KIM; 2011. p. 116-25. Ukrainian.

3. Stepanova YeI, Kolpakov IYe, Vasylenko W, Kondrashova VH,Litvinets OM, Zyhalo VM Changes in stable metabolites of nitric oxide in children-residents of radioactively contaminated territories. Probl Radiac Med Radiobiol. 2014;19:334-44.

4. Fedirko PA, Babenko TF, Dorichevska RYu, Garkava NA. Retinal vascular pathology development in the irradiated at different ages as a result of Chernobyl NPP accident. Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:467-73.

5. Pereviznikov ON, Kluchnikov VA, Kanchenko VA. [Individual dosimetry in radiation accidents]. Kyiv: Institute of the NPP Safety Problems of the MH of Ukraine; 2007. 199 p.Russian.

6. Nechayev SU, Perevoznikov OM et al. [Evaluation of all types of monitoring of internal radiation doses in population of RCT and ACU participants in post-accident years and development of recommendations of its optimization for the further prospects]. Research report (final). SE «RCRM of the AMS of Ukraine», Kyiv, 2009: 30-3. Ukrainian.

7. Litvinets LA. [Maintenance of operative monitoring of the internal radiation doses in population after the ChNPP accident]. Author's synopsis of the thesis of candidate of technical sciences. Kyiv; 1994. 31 p. Russian.

8. Moiseyev AA, Ivanov VI. [Reference book on dosimetry and radiation hygiene]. Moscow: Energoatomizdat Publ.; 1990. 252 p. Russian.

9. Perevoznikov OM, Vasylenko W, Pikta VO et al. [State and perspectives of radiation monitoring system of internal irradiation at the radiologically contaminated territories after the Chornobyl accident]. Dovkillya and Zdorovya 2009;1(36):18-22. Ukrainian.

10. Nechayev SU, Vasylenko W, Rubel NF, Pikta VO; SE «RCRM of the AMS of Ukraine» [Monitoring of the internal radiation doses in a late period of the ChNPP accident using the whole-body counters]. Kyiv; 2010. 24 p. Ukrainian.

11. Perevoznikov OM, Likhtarev IA, Lytvynets LO, Linyvyi LP. [Human phantom]. Patent 54408. Ukraine, UDK Section 7

12. Минимально детектируемая активность. Основные понятия и определения / А. Г. Исаев, В. В. Бабенко, А. С. Казимиров, С. Н. Гришин, С. М. Гевлев // Проблеми безпеки атомних електростанцій і Чорнобиля. - 2010. - Вип. 13. - С. 103-110.

13. Костеж А. Б. Прикладная ядерная спектрометрия радионуклидов уран-ториевых рядов в пробах окружающей среды / А. Б. Костеж, Т. В. Лаврова. - Киев : Випол, 2011. - С. 188-193.

14. Кайдановский Г. Н. Калибровка радиометров для массового контроля инкорпорированных нуклидов 131I, 134Cs и 137Cs, выполненных с помощью добровольцев / Г. Н. Кайдановский, Е. Н. Долгирев // Радиация и риск. - 1996. - Вып. 7. - С. 76-86.

G01T1/161. Applied on 06.07.98. Bull. #3 from 17.03.03. Ukrainian.

12. Isayev AG, Babenko W, Kazimiriv AS, Grishin SN, Gevlev SM. [Minimal detected activity. Basic concepts and definitions]. Safety Issues of the Nuclear Power Plants and Chornobyl 2010;(13):103-10. Russian.

13. Kostezh AB, Lavrova TV. [Applicable nuclear spectrometry of the uranium-thorium radionuclide rows in environmental samples]. Kyiv: Vipol; 2011. p. 188-93. Russian.

14. Kaidanovsky Gn, Dolgirev YeN. [Calibration of radiometers for mass-scale monitoring of incorporated nuclides 131I, 134Cs, and 137Cs conducted with involvement of volunteers]. Radiation and Risk. 1996;(7):76-86. Russian.

Стаття надійшла до редакції 05.07.2016 *Received: 05.07.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 316:61:616-053.2/.7:614.876

Н. В. Гунько✉, Н. В. Короткова, М. І. Омельянець

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

СТРУКТУРНІ ВЛАСТИВОСТІ КОГОРТИ МЕШКАНЦІВ НАЙБІЛЬШ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ УКРАЇНИ, ЯКІ БУЛИ ДІТЬМИ ТА ПІДЛІТКАМИ НА ЧАС АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙАТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

Мета: оцінити структурно-динамічні зрушення в когорті жителів радіоактивно забруднених територій (РЗТ) 1968-1986 років народження (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС).

Об'єкт дослідження: особи 1968–1986 років народження (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС), які проживали на найбільш радіоактивно забруднених територіях України (Іванківський та Поліський райони Київської області, Народицький та Овруцький райони Житомирської області) впродовж 1986–2011 років.

Матеріали і методи дослідження. Інформаційною базою дослідження стали дані Державної служби статистики України, а саме: форми Р-11 «Розподіл постійного населення за статтю та віком за однорічним інтервалом на початок року» та А-1 «Загальні підсумки природного руху населення». Роки спостереження: 1986–2012 рр. Методи дослідження: математико-статистичні, демографічні, програмно-технологічні.

Результати й висновки. Узагальнення статистичних матеріалів щодо чисельності, статевого та вікового складу жителів найбільш радіоактивно забруднених районів України (Іванківський, Поліський, Народицький, Овруцький) показало, що на них проживає понад 27,2 тис. осіб 1968-1986 років народження (критична група постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС). Станом на початок 1987 р. у когорті дослідження покоління однолітків-чоловіків були представлені більш рівномірно (4,53–5,82 %%), ніж у жінок (3,04–6,02 %%). У 2012 р. порівняно з 1987 р. істотних зрушень як за статтю, так і роком народження не виявлено. Зміни показника співвідношення статей у когорті спостереження впродовж 1986–2011 рр., потребують більш детальних досліджень.

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, радіоактивно забруднені території, структура населення.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 132–140.

✉ Гунько Наталя Володимирівна, e-mail: labmeddem@ukr.net

N. V. Gunko✉, N. V. Korotkova, N. I. Omelyanets

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

Structural characteristics of children and adolescents at the time of the Chornobyl nuclear power plant accident residing in the most intensively contaminated territories of Ukraine

Objective. Appraisal of trends in structure of characteristics in population of radiologically contaminated territories (RCT) born in 1968–1986 (children and adolescents at the time of the ChNPP accident).

Study Object. Persons born since 1968 till 1986 i.e. children and adolescents at the time of the ChNPP accident, who lived on the most intensively contaminated territories of Ukraine (Ivankiv and Poliske regions of Kyiv oblast and Narodichi and Ovruch regions of Zhytomyr oblast) within 1986–2011.

Materials and methods. The State Service of Statistics of Ukraine was a principal information base of the study. Specifically the statistical report forms R-11 «Distribution of residential population by gender and age in yearly intervals at a turn of the year» and A-1 «General totals of natural population development» were retrieved. Survey was conducted for the period of 1986–2012. Mathematical, statistical, demographic and software-technological methods were applied.

Results and conclusions. Summarization of statistical data on population size, both with its gender and age patterns in the most intensively contaminated territories of Ukraine, namely in Ivankiv and Poliske regions of Kyiv oblast and Narodichi and Ovruch regions of Zhytomyr oblast resulted in conclusion of 27,200 people living there who were born in 1968–1986. They are a critical group of the ChNPP accident survivors. At the beginning of 1987 the male generations of the same age were present in more even manner (4.53–5.82 %%) vs. females (3.04-6.02 %%). No significant change both in gender and year of birth was found in 2012 vs. 1987. Change in gender proportion in surveyed population within 1986-2011 requires some more precise evaluation.

Key words: ChNPP accident, radiologically contaminated territories, population structure.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 132–140.

ВСТУП

Враховуючи наявність демографічної кризи в Україні, яка проявляє себе у підвищених рівнях смертності, скороченні тривалості життя, постарінні населення, вкрай актуальними є пошуки шляхів до подолання існуючих і очікуваних демографічних проблем та способів їх усунення, особливо за умов впливу факторів Чорнобильської катастрофи на здоров'я критичних груп населення, у т. ч. дітей та підлітків на час аварії (особи 1968–1986 рр. народження).

У світовій літературі вже накопичений досить великий матеріал, який дозволяє стверджувати, що умови життя, при яких відбувалися виношування вагітності, фізичний розвиток і соціалізація дитини і підлітка, справляють чи не вирішальний вплив на здатність індивідуума чинити опір хворобам і смерті у дорослому житті. До захворювань, для яких клінічно і демографічно багаторазово доведений зв'язок з умовами життя в дитинстві, відносяться туберкульоз легенів, респіраторні інфекції, бронхіти, гепатит В, цироз і рак печінки, ревматична й ішемічна хвороби серця.

INTRODUCTION

Considering the demographic crisis in Ukraine featuring the increased mortality, shortened life-span, and population aging, it is urgent to establish the approaches to overcome available and emerging demographic problems and to mitigate them especially under an impact of the Chornobyl catastrophe (ChC) factors on health of critical population groups, including children and adolescents at the time of accident (i.e. in persons born in 1968–1986).

There is a large enough amount of data in the world literature indicating that living conditions in which carrying of a pregnancy takes place, physical development and socialization of the child and adolescent make almost a decisive impact on individual's capability to resist the diseases and death in adult life. Lung tuberculosis, respiratory infections, bronchitis, hepatitis B, liver cancer, rheumatic and ischemic heart disease are the disorders with a repeatedly proven link to living conditions in childhood.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Науковцями України доведено значне зростання захворюваності на рак щитоподібної залози після ЧК серед групи осіб 0-17 років на час аварії [1, 2]. Багаторічні клінічні спостереження свідчать, що серед дітей, які проживають на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ) впродовж післяаварійного періоду, сформувалася численна група часто хворіючих та осіб із хронічною соматичною патологією з поєднанням трьох і більше нозологічних форм захворювань [3–6].

Вищезазначене свідчить, що когорта осіб 1968– 1986 років народження, які зазнали впливу техногенного опромінення чорнобильського походження і проживають на РЗТ, має знижену життєздатність та обмежені ресурси доживання до старечих вікових груп. Тому, враховуючи сучасні знання про особливості впливу іонізуючого випромінювання на окремі органи та системи залежно від віку й статі на час опромінення, дослідження кількісних і якісних параметрів критичної групи постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи (діти та підлітки на час аварії), особливо актуальне для прийняття адекватних управлінських рішень щодо підтримки їхньої життєстійкості в міру проходження представників різних поколінь за роком народження через одні й ті ж віки.

МЕТА

Оцінити структурно-динамічні зрушення в когорті жителів радіоактивно забруднених територій 1968-1986 рр. народження (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС).

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особи 1968–1986 рр. народження (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС), які проживали на найбільш радіоактивно забруднених територіях України (Іванківський та Поліський райони Київської області, Народицький та Овруцький райони Житомирської області) впродовж 1986–2011 рр.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інформаційною базою дослідження стали дані Державної служби статистики України (раніше Державний комітет статистики України), а саме: форми Р-11 «Розподіл постійного населення за статтю та віком за однорічним інтервалом на початок року» та А-1 «Загальні підсумки природного руху населення». Термін спостереження: 1986–2012 рр. Методи дослідження: математико-статистичні, демографічні, програмно-технологічні.

Experts in Ukraine have argued the significant increase of thyroid cancer incidence after the ChC in persons aged 0-17 years old at the time of accident [1, 2]. The everlasting clinical surveys indicate that large groups of sickly and chronically somatically ill children suffering three and more diseases simultaneously have appeared among the pediatric population of radiologically contaminated territories (RCT) after the ChC [3–6].

The aforementioned indicate that persons born in 1968–1986, exposed at that to the industry-related radiation of the Chornobyl origin, and living now in the RCT have a decreased viability and limited resources to live out up to the old age. Thus considering the contemporary knowledge about the effects of ionizing radiation on specific organs and systems the evaluation of quantitative and qualitative parameters of critical group of the ChC survivors (i.e. children and adolescents at the time of accident) is pending, especially in decision-making on adequate management of their viability and survival support when passing the generations by year of birth through the same age intervals.

OBJECTIVE

Appraisal of trends in structure of characteristics in population of RCT born in 1968-1986 (children and adolescents at the time of the ChNPP accident).

STUDY OBJECT

Persons born since 1968 till 1986 i.e. children and adolescents at the time of the ChNPP accident, who lived on the most intensively contaminated territories of Ukraine (Ivankiv and Poliske regions of Kyiv oblast and Narodichi and Ovruch regions of Zhytomyr oblast) within 1986–2011.

MATERIALS AND METHODS

The State Service of Statistics of Ukraine was a principal information base of the study. Specifically the statistical report forms R-11 «Distribution of residential population by gender and age in yearly intervals at a turn of the year» and A-1 «General totals of natural population development» were retrieved. Survey was conducted for the period of 1986–2012. Mathematical, statistical, demographic and software-technological methods were applied.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початок 1986 р. у найбільш радіоактивно забруднених адміністративних районах України (Іванківський та Поліський Київської області, Народицький та Овруцький Житомирської області) проживало майже 42 тис. осіб 1968-1985 років народження, у т. ч.: в Овруцькому – 20,3 тис. осіб або 48,4 % від загальної чисельності когорти спостереження, Іванківському – 8,6 тис. (20,6 %), Поліському – 7,5 тис. (17,9 %), Народицькому – 5,5 тис. (13,2 %).

Впродовж 1986 р. у досліджуваних районах народилося 2538 малюків (1292 хлопчиків та 1246 дівчаток), які зазнали техногенного опромінення в перші місяці життя чи внутрішньоутробно. З них 48,8 % або 1239 дитини народилися в Овруцькому районі, 20,2 % (513 дітей) – Іванківському, 18,2 % (462 дитини) – Поліському, 12,8 % (324 особи) – у Народицькому. Згідно з розрахунками (з урахуванням міграційного руху і смертності) станом на 01.01.1987 р. когорта опромінених у дитячому та підлітковому віці жителів найбільш радіоактивно забруднених територій налічувала 44,3 тис. осіб, що дорівнювало 2,3 % від чисельності населення України відповідного віку.

Наведені на рис. 1 дані відображають профіль динамічних змін чисельності когорти впродовж 1987– 2012 рр., а саме: загальну тенденцію до зменшення впродовж 1987–2002 рр., стабілізацію значень у 2002–2011 рр. та наявність «хвиль» підвищення (1994, 1998–1999 рр.).

Представлені в табл. 1 розрахунки свідчать, що за 25 років рівень втрат людності був найвищим у Поліському (-79,5 %) та Народицькому (-62,1 %) районах, а найменшим – у Іванківському (-12,0 %, без урахування адміністративно-територіальних змін).

RESULTS AND DISCUSSION

At the beginning of 1986 about 42,000 persons born in 1968–1986 resided in the most intensively contaminated administrative districts of Ukraine. Those were Ivankiv and Poliske regions of Kyiv oblast and Narodychi and Ovruch regions of Zhytomyr oblast. Among them there were 20,300 people in Ivankiv, 8,600 in Poliske, 7,500 in Narodychi, and 5,500 in Ovruch regions respectively corresponding to the 48.4, 20.6, 17.9 and 13.2 % of all the surveyed cohort.

The 2538 babies of which 1292 boys and 1246 girls exposed to industry-related radiation within first few months after birth or prenatally were born in the studied regions in 1986. From them 48.8 % i.e. 1239 babies were born in Ovruch region, 20.2 % i.e. 513 children in Ivankiv, 8.2 % i.e. 462 children in Poliske, and 12.8 % i.e. 324 ones in Narodychi regions respectively. According to calculations considering both migration and mortality the RCT population cohort of exposed to radiation in childhood or adolescence numbered 44,300 persons as of 01.01.1987. It corresponded to 2.3 % of population of respective age in Ukraine.

Data shown in Figure 1 reflect the cohort size profile within period of 1987–2012 featuring the general trend to decrease since 1987 till 2002 and stabilization of values in 2002–2011 both with wave-type elevations in 1994 and in 1998– 1999.

Calculation results shown in Table 1 indicate that over a period of 25 years the depopulation was highest in Poliske region (-79.5 %) and in Narodychi region (-62.1 %) but lowest in Ivankiv one (-12.0 % with not accounting the administrative-territorial changes).

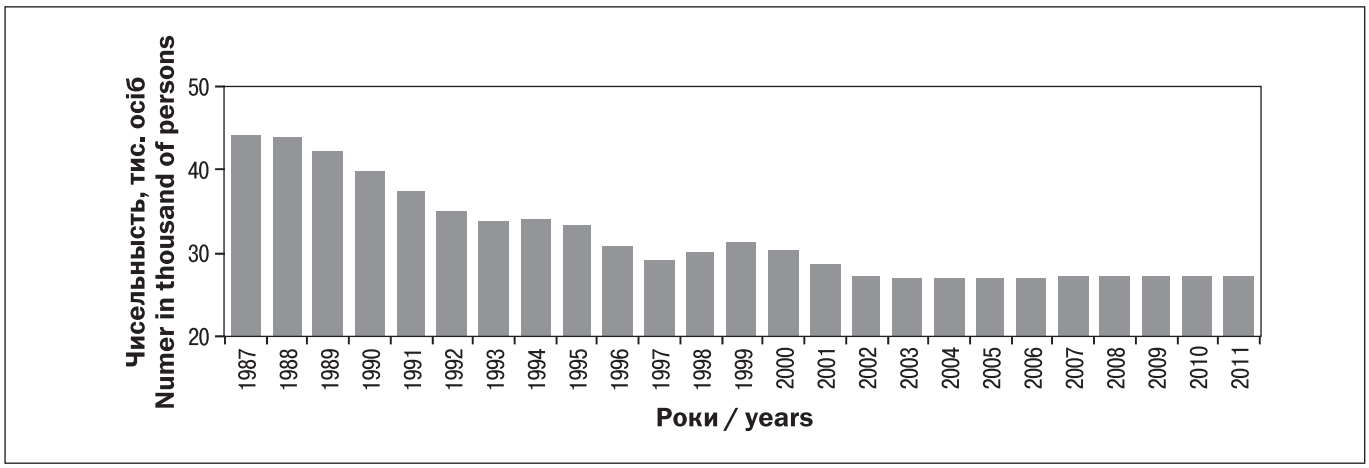


Рисунок 1. **Середньорічна чисельність когорти осіб 1968–1986 років народження, які проживали на найбільш радіоактивно забруднених територіях України, 1987–2011 рр., тис. осіб**

Figure 1. **Annual average cohort size of persons born in 1968–1986 who resided in the most intensively contaminated territories of Ukraine in 1987–2011**

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 1

Структура когорти осіб 1968–1986 років народження залежно від місця проживання у 1986–2012 рр., станом на 01.01 відповідного року (тис. осіб)

Table 1

Structure within 1986–2012 survey period of cohort of persons born in 1968–1986 depending on residence, and population change as of 01.01.2012 in thousand of persons

Радіоактивно забруднені райони Regions of radiological contamination	Роки / years								Зміни з 1987 до 2012 р. Change 1987 / 2012
	1986	1987	1990	1995	2000	2005	2010	2012	
Народицький	5,5	5,8	5,3	2 ,5	2,0	2,2	2,2	2,2	-62,1
Овруцький	20,3	21,5	19,4	18,1	16,9	15,5	15,5	15,3	-28,5
Іванківський	8,6	9,2	8,9	10,7	9,9	7,7	8,1	8,1	-12,0
Поліський	7,5	7,8	7,6	3,1	2,3	1,6	1,5	1,6	-79,5
Разом	41,9	44,3	41,2	34,4	31,1	27,0	27,3	27,2	-38,6

Внесок міграційної компоненти в динаміку змін людності когорти за 25-річний період становив -87,84 % (табл. 2). Особливо значний внесок міграцій у загальний убуток когорти (понад 97 %) був у 1986–1995 рр. Починаючи з 2006 р. (після призупинення обов'язкового й добровільного переселення) за рахунок додатного сальдо міграцій відмічено збільшення чисельності когорти. Без сумніву, такі зміни людності є наслідком застосування урядом особливих заходів протирадіаційного захисту жителів РЗТ: евакуації в 1986 р. (термінове організоване примусове виселення) і після 1990 р. – організованого переселення (гарантованого та добровільного) [7].

На початок 1987 р. (табл. 3) у когорті переважали чоловіки (понад 23,2 тис. проти 21,1 тис. жінок). З часом частка чоловіків поступово зменшується (з 52,3 % у 1987 р. до 49,6 %), а жінок - зростає (з 47,7 до 50,4 %, відповідно). За досліджуваний період втрати чоловічої популяції більші, ніж жіночої, на 2245 осіб. Внесок чоловіків у зменшення людності когорти склав 9678 осіб або 56,56 %.

Contribution of migration into the pattern of cohort size in a span of 25 years was -87.84 % (Table 2). Especially dramatic contribution of migration to the decrement of cohort size (over 97 %) occurred in 1986–1995. However, since 2006 upon withhold of obligatory and voluntary resettlement the increase of cohort size was registered due to the positive balance of migration. Such changes are undoubtedly a consequence of especial arrangements introduction by the Government on radiological protection of the RCT population. More specifically there was an evacuation i.e. an emergent and compulsory resettlement in 1986, and later in 1990 the organized both guaranteed and voluntary migration was managed [7].

At the beginning of 1987 there were more males in the cohort, namely 23,200 vs. 21,100 females (Table 3). Share of males eventually decreased from 52.3% in 1987 to 49.6 %, whereas of females increased from 47.7 % up to 50.4% respectively. Population loss for the survey period in males exceeded the females by 2245 persons. Contribution of males in the cohort size decrease was 9678 persons featuring 56.56 %.

Таблиця 2

Вплив міграційної компоненти на чисельність когорти осіб 1968–1986 років народження у 1987–2011 рр. (тис. осіб)

Table 2

Share of migration component in the cohort size change within 1987–2011 in people born in 1968–1986 in thousand of persons

Показники Indices	Періоди, роки / periods in years					
	1987–1990	1991–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2011	1987–2011
Загальний приріст/убуток, Total population increase/decrease	-5,75	-6,45	-2,36	-2,76	0,21	-17,11
у т. ч. природний приріст/убуток incl. natural population increase	-0,13	-0,19	-0,31	-0,50	-0,90	-2,08
Міграційний приріст/убуток Positive/negative migration balance	-5,62	-6,26	-2,05	-2,26	+1,11	-15,03

Встановлено, що частка осіб 1968–1986 років народження в населенні регіону зросла з 23,8 % у 1987 р. до 25,6 % у 2011 р. Це є наслідком природного убутку населення старших вікових груп і, відповідно, незначного збільшення частки когорти у всьому населенні.

Відомо, що в Україні при народженні частка хлопчиків є вищою, але з їх дорослішанням статева пропорція змінюється на користь жінок [8]. Представлені на рис. 2 дані відображають зміни показника

Share of persons born in 1968–1986 in population of the area increased from 23.8 % in 1987 to 25.6 % in 2011. It is a result of natural decrease of population in elder age groups and correspondingly a bit increase of a share in the entire population.

Share of boys in newborns in Ukraine is known being higher but along with adulting the gender ratio changes in favor of females [8]. Data shown in Figure 2 reflect the trends in gender ratio in the

Таблиця 3
Trends in populousness of the study cohort within 1987–2012 as of 01.01.2012

Table 3
Стан змін людності когорти спостереження у 1987–2012 рр., станом на 01.01 відповідного року

Роки / years	Чоловіки / males	Жінки / females
	Загальна чисельність, осіб / total number of persons	
1987	23148	21117
1991	20568	17946
2001	14568	15254
2012	13470	13684
	Зміни за період, осіб / changes for the period, n	
1987–1990	-2580	-3171
1991–2000	-6000	-2692
2001–2012	-1098	-1570
	Спад у % до початку 1987 р. / decrease before 1987 in %	
1987–1990	-11,15	-15,02
1991–2000	-37,07	-27,76
2001–2012	-41,81	-35,2
	Проживає на РЗТ із загальної чисельності, зафіксованої станом на початок 1987 р., % Live in RCT from the total number registered as of beginning of 1987 in %	
до 1991 / up to 1991	88,85	84,98
до 2001 / up to 2001	62,93	72,24
до 2012 / up to 2012	58,19	64,8

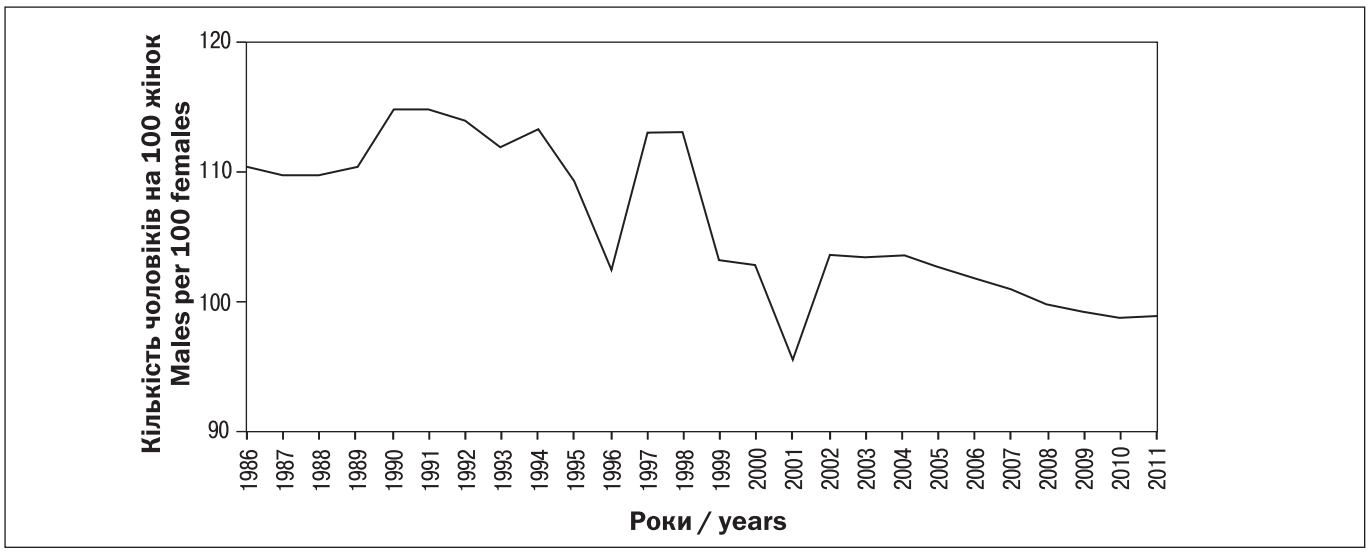


Рисунок 2. **Статева пропорція покоління осіб 1968–1986 років народження, кількість чоловіків на 100 жінок**

Figure 2. **Gender ratio in generation of persons born in 1968–1986, males per 100 females**

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

співвідношення статей в когорті спостереження впродовж 1986–2011 рр. До 2007 р. на РЗТ у статевій пропорції переважали чоловіки (виняток 2001 р.). Із 2008 р. намітилася тенденція до зниження їх частки. У 1995– 1996 рр. відзначалося різке падіння показника. Після цього на два роки співвідношення відновилося, а після 1999 р. – вже не поверталося до рівня 1986–1987 рр.

Станом на початок 1987 р. у когорті дослідження покоління однолітків-чоловіків були представлені більш рівномірно (4,53–5,82 %%), ніж у жінок (3,04–6,02 %%). У 2012 р. порівняно з 1987 р. істотних зрушень як за статтю, так і роком народження не виявлено.

Порівняння даних щодо статевої пропорції однолітків за 1987 та 2011 рр. (рис. 3) свідчить про її сталість тільки у народжених у 1986, 1984, 1980, 1977, 1975 рр.

study cohort within period of 1986–2011. Males were prevalent in gender ratio of the RCT population up to 2007 except in 2001. Since 2008 however there was a trend to its decrease. Dramatic decrease of parameter occurred in 1995–1996. Later the ratio had restored for the two years, but since 1999 it never returned to the level of 1986–1987.

As of the beginning of 1987 the generations of male equals in age were represented more evenly (4.53–5.82 %%) than females (3.04–6.02 %%). No significant changes both in gender and year of birth occurred in 2012 vs. 1987.

Data compare on gender ratio for 1987 and 2011 in equals in age (Figure 3) indicates its uniformity only in those born in 1986, 1984, 1980, 1977, and 1975.

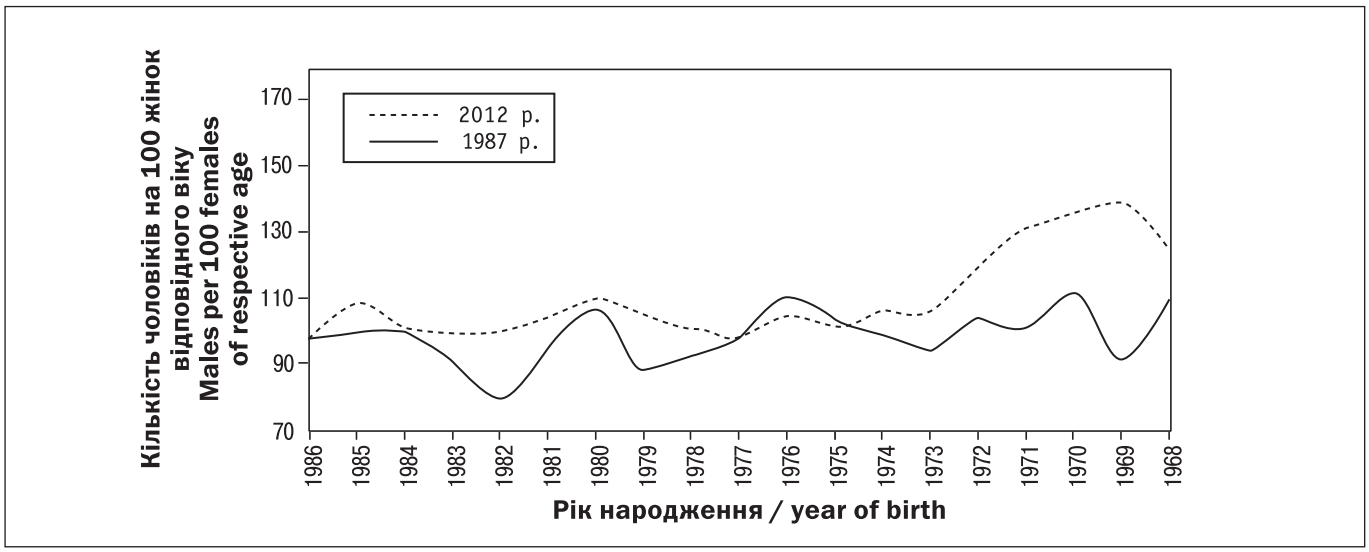


Рисунок 3. **Статева пропорція однолітків у 1987 та 2012 рр., кількість чоловіків на 100 жінок відповідного віку**

Figure 3. **Gender ratio in equals in age in 1987 and 2012, males per 100 females of respewctive age**

Згідно з узагальненнями [9], за 20 років після аварії на ЧАЕС у Житомирській і Київській областях найвищі середні дози сумарного (внутрішнього та зовнішнього) опромінення, що перевищували 20 мЗв, були у жителів Народицького, Лугинського, Овруцького та Поліського районів. Для цих районів характерні й високі середні рівні забруднення ґрунтів ^{137}Cs (150-180 кБк/м^2), що через радіоактивно забруднені харчові продукти і зумовило формування 70–95 % сумарної дози за рахунок внутрішнього опромінення.

Якщо слідувати гіпотезі «заснулої людини» [10], то майже 60 % осіб 1968–1986 років народження, які зазнали гострого опромінення внаслідок Чорно-

According to generalizations [9] the population of Narodychi, Lugny, Ovruch, and Poliske regions in Kyiv and Zhytomyr oblasts had received the highest average total radiation doses of internal and external irradiation exceeding 20 mSv for 20 years after the ChNPP accident. These regions also feature high average levels of soil contamination with ^{137}Cs (150-180 kBq/m^2) that through contaminated food products resulted in contribution of 70–95% to the integral dose from internal irradiation.

If one follows the hypothesis of «person fallen on sleep» [10] then about 60 % of persons born in 1968–1986 and exposed to acute irradiation after

бильської катастрофи у 1986 р., з тих чи інших причин продовжують проживати в районах дослідження упродовж всього післяаварійного періоду. А значить, при забрудненні ґрунтів ^{137}Cs до 555 кБк/м^2 та харчуванні місцевими продуктами, вони могли до 2011 р. отримати опромінення, близьке за значеннями до регламентованого законодавством.

Враховуючи значний вплив міграційного руху на чисельність та структуру населення РЗТ впродовж післяаварійного періоду, пропонуємо в епідеміологічних дослідженнях наслідків Чорнобильської катастрофи поглиблено вивчати міграційний досвід опромінених.

Опираючись на наші попередні дослідження [11–13], дані інших дослідників щодо стану здоров'я жителів РЗТ України і відповідно до узагальнень Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо впливу забруднення довкілля на медико-біологічну безпеку здоров'я населення та ризик додаткових смертей [14], пропонуємо продовжувати моніторинг за станом здоров'я осіб 1968–1986 років народження. На думку авторів, це дасть можливість попередити їх передчасну інвалідізацію та смертність.

ВИСНОВКИ

Узагальнення статистичних матеріалів щодо чисельності, статевого та вікового складу жителів найбільш радіоактивно забруднених районів України (Іванківський, Поліський, Народицький, Овруцький) показало, що на них проживає понад 27,2 тис. осіб 1968–1986 років народження (критична група постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС).

Станом на початок 1987 р. у когорті дослідження покоління однолітків-чоловіків були представлені більш рівномірно (4,53–5,82 %%), ніж у жінок (3,04–6,02 %%). У 2012 р. порівняно з 1987 р. істотних зрушення у цій когорті як за статтю, так і роком народження не виявлено.

Зміни показника співвідношення статей у когорті спостереження впродовж 1986-2011 рр., потребують більш детальних досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Тронько Н. Д. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы) : монография / Н. Д. Тронько, Т. И. Богданова ; АМН Украины ; М-во чрезвычайных ситуаций Украины. - Киев : Чернобыльинтеринформ, 1997. - 199 с.

2. Рак щитоподібної залози / А. Є. Присяжнюк [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. - Тернопіль : ТДМУ, 2011. - С. 190-207.

the ChC in 1986 continue for whatever reason to live in the studied regions during the post-accident time period. Thus under the intensive soil contamination by ^{137}Cs up to 555 kBq/m^2 and ingesting the food products of local origin they could up to 2011 receive the exposure close to threshold established legislatively.

Considering the significant impact of migration on size and structure of RCT population within time period since the ChC we suggest a profound evaluation of migration experience of exposed persons within an entire spectrum of epidemiological studies.

On the back of our previous research [11–13] and data of other studies of health state in RCT population of Ukraine and according to summarization of the World Health Organization about an impact of environmental pollution on medical and biological health safety in population and risk of extra death cases [14] we suggest continuation of health monitoring in persons born in 1968–1986. In authors' opinion it will prevent their premature disability and mortality.

CONCLUSIONS

Summarization of statistical data on population size, both with its gender and age patterns in the most intensively contaminated territories of Ukraine, namely in Ivankiv, Poliske, Narodychi, and Ovruch regions resulted in conclusion of 27,200 people living there who were born in 1968–1986. They are a critical group of the ChNPP accident survivors.

As of the beginning of 1987 the male generations of the same age were present in more even manner (4.53–5.82 %%) vs. females (3.04–6.02 %%) in the study cohort. No significant change both in gender and year of birth was found in 2012 vs. 1987.

Change in gender proportion in surveyed population within 1986-2011 requires some more precise evaluation.

REFERENCES

1. Tronko ND, Bohdanova TI. [Thyroid cancer in children of Ukraine (consequences of Chornobyl catastrophe)]. Academy of Medical Sciences of Ukraine; Ministry of Emergencies of Ukraine. Kyiv: Chernobylinterinform; 1997. 199 p. Ukrainian.

2. Prysyazhnyuk A. et al. [Thyroid cancer] In:. Serdiuk AM, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. Medical consequences of the Chornobyl catastrophe: 1986-2011. Ternopil: TDMU; Ukrmedknyha; 2011. p. 190-207. Ukrainian.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

3. Функціональний стан системи дихання дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2009. - Вип. 14. - С. 107-114.

4. Bandajevski Y. I. Tchernobyl, 25 ans apres: Situation demographique et problemes de sante dans les territories contamines / Y. I. Bandajevski, N. F. Dubovaya, G. S. Bandajevskaya, O. N. Kadun. - Editions Yves Michel : 5 allee du Torrent - 05000 Gap (France), 2011. - 83 p.

5. Прикащикова К. Є. Динаміка непухлинної захворюваності дорослих чоловіків, евакуйованих у дитячому і підлітковому віці із 30-кілометрової зони ЧАЕС, у віддаленому періоді після катастрофи / К. Є. Прикащикова [та ін.] // Довкілля та здоров'я. - 2013. - № 1. - С. 44-48.

6. Хоменко І. М. Оцінка стану здоров'я населення найбільш радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи районів Житомирської та Рівненської областей / І. М. Хоменко // J. Health Sci.(Poland). - 2013. -Vol. 3, no. 11. - P. 191-202.

7. Гунько Н. В. Уроки Чорнобилю : екологічна міграція / Н. В. Гунько // Демографія та соціальна економіка. - 2011. - № 2 (16). - С. 31-41.

8. Гендерна рівність і розвиток: погляд у контексті європейської стратегії України / Центр Разумкова. - Київ : Заповіт, 2016. - 244 с.

9. Ліхтарьов І. А. Дози опромінення населення радіоактивно забруднених територій / І. А. Ліхтарьов, Л. Н. Ковган // 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє : Національна доповідь України. - Київ : Атіка, 2006. - С. 33-45.

10. Географія населення та демографія - науки про народонаселення. Географія населення, 24.11.2013 [Електронний ресурс]. - [Назва з екрану]. - Режим доступу : http: // www.yangteacher.ru.

11. Медико-демографічна оцінка здоров'я постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи. Розд. 23 / М. І. Омельянець, Н. В. Гунько, Н. Ф. Дубова [та ін.] // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції - Київ : ДІА, 2007. - С. 606-634.

12. Medico-demographic changes after Chornobyl catastrophe Chapter 10. / N. I. Omelyanets, N. V. Gunko, N. F. Dubova // Health effects the Chornobyl Accident - a Quarter of Century Aftermath. - Kyiv : DIA, 2011. - P. 303-319.

13. Омельянец Н. Демографические потери Украины от Чернобыльской катострофы. Радиационным авариям стоп / Н. Омельянец, Н. Гунько, Н. Дубовая. - Германия: Palmarium Academic Publishing, 2015. - 193 с.

14. Death and Disability Adjusted Life Years (DALY) estimates for 2002 by cause for WHO Member States. The Excel spreadsheet contains estimates of numbers, crude rates and age-standardized rates, as well as information on data sources and levels of evidence [Electronic resource]. - Available from : http: //www.who.int/entity/healthinfo/statistics

3. Stepanova El. et al. [Functional state of respiratory system in children residing in radiologically contaminated territories]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2009;(14):107-14. Ukrainian.

4. Bandazhevskyi YuI, Dubova NF, Bandazhevskaia GS, Kadun ON. [Chornobyl, 25 ans apres: Situation demographique et problemes de sante dans les territories contamines]. Editions Yves Michel: 5 allee du Torrent - 05000 Gap France; 2011. 83 p. France.

5. Prykashchykova KYe. [Time pattern of non-cancer morbidity in adult males evacuated in childhood and adolescence from the 30-kilometer zone of ChNPP in remote period after the catastrophe] Dovkillya ta Zdorovya. 2013; (1):44-48. Ukrainian.

6. Khomenko IM. [Assessment of health most heavily contaminated by the Chernobyl disaster areas in Zhytomyr and Rivne regions]. J Health Sci. (Poland). 2013;3(11):191-202. Poland.

7. Gunko NV. [Lessons of Chornobyl: ecological migration]. Demography and Social Economy. 2011;2(16):31-41. Ukrainian.

8. Center of Razumkov. [Gender equality and development: view in context of European Strategy of Ukraine] Kyiv: Zapovit; 2016. 244 p. Ukrainian.

9. Likhtarev IA, Kovhan LM. [Radiation doses in population of radiologically contaminated territories]. 20 years of Chornobyl catastrophe. Future outlook: National report of Ukraine Kyiv: Atika; 2006. p. 33-45. Ukrainian.

10. [Geography of population and demography - the science of human population]. Geography of population (Nov 24, 2013) [Internet] Available from: http: // www.yangteacher.ru.

11. Omelyanets NI, Gunko NV, Dubova NF. et al. [Medical and demographic characterization of health in survivors of the Chornobyl catastrophe. Chapter 23]. Health consequences of accident at the Chornobyl nuclear power plant. Kyiv: DIA; 2007. p. 606-34. Ukrainian.

12. Omelyanets NI, Gunko NV, Dubova NF. [Medico-demographic changes after the Chornobyl catastrophe Chapter 10]. Health effects of the Chornobyl accident - a quarter of century aftermath. Kyiv:DIA; 2011. p. 303-19. Ukrainian.

13. Omelyanets N, Gunko N, Dubova N. [Demographic losses of Ukraine from the Chornobyl catastrophe. Stop to radiation accidents]. Germany: Palmarium Academic Publishing; 2015. 193 p. Germany.

14. Death and Disability Adjusted Life Years (DALY) estimates for 2002 by cause for WHO Member States. The Excel spreadsheet contains estimates of numbers, crude rates and age-standardized rates, as well as information on data sources and levels of evidence [Internet]. Available from : http: //www.who.int/entity/healthinfo/statistics.

Стаття надійшла до редакції 08.06.2016 *Received: 08.06.2016*

УДК 579.253.2: 614.876: 616-008.841.5: 678.048

М. А. Пілінська[1]✉, Д. А. Курінний[1], С. Р. Рушковський[2], О. Б. Дибська[1]

[1]Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна
[2]Навчально-науковий центр «Інститут біології і медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна

ГЕНОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ АСТАКСАНТИНУ, ВИЯВЛЕНІ ПРИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ *IN VITRO* НА ЛІМФОЦИТИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ

Мета: визначити можливі радіопротекторні властивості астаксантину за цитогенетичними критеріями.

Методи. Культивування лімфоцитів крові 5 умовно здорових волонтерів; обробка культур лімфоцитів астаксантином в концентрації 20,0 мкг/мл на G0 стадії мітотичного циклу перед гамма-опроміненням культур лімфоцитів in vitro в дозі 1,0 Гр; приготування та цитогенетичний аналіз рівномірно забарвлених препаратів метафазних хромосом. Метод кометного електрофорезу окремих клітин (Comet assay); візуалізація результатів під люмінесцентним мікроскопом; підраховування кількості нуклеоїдів четвертого класу, які відповідають апоптичному стану клітнин.

Результати. Встановлено, що астаксантин в кінцевій концентрації 20,0 мкг/мл при дії в культурі лімфоцитів периферичної крові людини на ранній пресинтетичній (G0) стадії мітотичного циклу призводить до суттєвого зниження цитогенетичного ефекту, індукованого гамма-опроміненням in vitro в дозі 1,0 Гр {з 26,05 ± 1,81 до 9,08 ± 0,78 на 100 клітин, відповідно} та значного зростання частоти апоптичних клітин на 48-й годині культивування {з (3,78 ± 0,24) до (8,26±0,91) %, відповідно}.

Висновки. отримані результати показали спроможність астаксантину до суттєвого ослаблення мутагенної дії іонізуючого випромінювання в лімфоцитах периферичної крові людини, що свідчить про його потужний радіопротекторний потенціал.

Ключові слова: астаксантин, культура лімфоцитів периферичної крові людини, аберації хромосом, апоптоз, радіопротекторний ефект.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 141–148.

✉ Пілінська Марія Андріївна, e-mail: pww@ukr.net

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

M. A. Pilinska[1]✉, D. A. Kurinnyi[1], S. R. Rushkovsky[2], O. B. Dybska[1]

[1]State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine
[2]Institute of Biology of Taras Shevchenko National University, Volodymyrska str., 64/13, Kyiv, 01601, Ukraine

Genoprotective properties of astaxanthin revealed by ionizing radiation exposure *in vitro* on human peripheral blood lymphocytes

Objective: to identify possible radioprotective properties of astaxanthin by means of cytogenetic criteria.
Methods. Cultivation of peripheral blood lymphocytes from five apparently healthy volunteers; treatment of lymphocytes' cultures by astaxanthin in final concentrations 20 μg/ml in Go phase of mitotic cycle, prior to ?- irradiation in vitro in a dose 1 Gy; cytogenetic analysis the uniformly stained slides of metaphase chromosomes. The electrophoresis of individual cells (Comet assay); visualization of results under fluorescent microscope; accounting the number of nucleoid the fourth grade that correspond to apoptosis of the cells.
Results. Established that astaxanthin in final concentration 20.0 μg/ml exposed to the culture of human peripheral blood lymphocytes in the early G0 phase of mitotic cycle leads to significant reduction of cytogenetic effects induced by gamma irradiation in vitro in dose 1.0 Gy (from 26.05 ± 1.81 to 9.08 ± 0.78 per 100 cells, respectively) and to significant increase the frequency of apoptotic cells at the 48 hour of cultivation (from (3.78 ± 0.24) to (8.26 ± 0.91) %, respectively).
Conclusions. The results obtained show the ability of astaxanthin to considerable weakening of radioinduced mutagenic effect in human peripheral blood lymphocytes, which testify its powerful radioprotective potential.
Key words: astaxanthin, culture of human peripheral blood lymphocytes, chromosome aberrations, apoptosis, radioprotective effect.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:141–148.

ВСТУП

Аварії на атомних станціях Чорнобиля та Фукусіми, зростання в останні роки загрози ядерного тероризму підкреслюють важливість робіт, спрямованих як на вивчення впливу іонізуючої радіації на біологічні об'єкти, так і на пошук нових ефективних радіопротекторних речовин, бажано, природного походження.

Астаксантин – каротиноїд, який відноситься до ксантофілів і відповідає всім вимогам, які висуваються до потенційних генопротекторів – низька токсичність, висока антирадикальна та антиоксидантна активність, антиканцерогенна дія, здатність проходити крізь клітинну мембрану і досягати генетичного апарата в ядрі клітини [1–8]. Незважаючи на чисельність робіт, спрямованих на вивчення різних сторін дії астаксантину, його можливі радіопротекторні властивості вивчені недостатньо.

Критеріями радіопротекторної дії можуть слугувати показники ослаблення радіаційно-індукованих пошкоджень геному на різних рівнях його організації. На цитогенетичному рівні визнаним кількісним показником інтенсивності радіаційного мутагенезу вважається дозозалежна частота специфічних для дії іонізуючого випромінювання типів

INTRODUCTION

Accidents at nuclear power plants of Chornobyl and Fukushima, the growth in recent years the threat of nuclear terrorism, emphasizing the importance of research aimed both at studying the influence of ionizing radiation on biological objects and the search for new effective radioprotective substances, preferably of natural origin.

Astaxanthin – carotenoid, which belongs to the xanthophylls and meets all the requirements that apply to potential genoprotectors – low toxicity, high antiradical and antioxidant activity, anti-cancerogenic effect, the ability to pass through the cell membrane and reach the genetic apparatus in the cell nucleus [1–8]. Despite the number of researches aimed at the study of various aspects of the astaxanthin's action its possible radioprotective properties insufficiently investigated.

The criteria of radioprotective action can serve the indicators of weakening the radiation-induced damages in the genome at different levels of its organization. On the cytogenetic level accepted quantitative indicator of the radiation mutagenesis intensity considered dose-dependent frequency of chromosome aberrations types in human periph-

аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові людини, що широко використовується для біологічної дозиметрії аварійного опромінення [9]. Саме цей критерій обрано нами на першому етапі оцінки можливих генопротекторних властивостей астаксантину.

Оскільки класичний метод «Comet assay» дає можливість аналізу зміни кількості апоптичних клітин, що дозволяє оцінити стан внутрішньоклітинних систем репарації та супресії, цей метод було обрано нами на другому етапі досліджень можливих генопротекторних властивостей астаксантину.

Отримані дані дозволять зробити висновки щодо радіопротекторних властивостей астаксантину, що становить кінцеву мету наших досліджень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для цитогенетичних досліджень використали загальноприйняту класичну тест-систему – культуру лімфоцитів периферичної крові, одержану від 5 умовно здорових волонтерів (2 жінки, 3 чоловіків) віком 20–51 років, середній вік – 41 рік, які заперечували свідомий контакт зі знаними чи потенційними мутагенами, вели здоровий спосіб життя. Провели добровільне цитогенетичне обстеження осіб із сформованої групи, в яких встановили частоту та спектр аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові людини – фонову (вихідну) та при окремій і сумісній дії астаксантину та іонізуючого випромінювання in vitro. Всі особи були залучені до цитогенетичного обстеження за умов поінформованої згоди.

Культивування лімфоцитів периферичної крові людини проводили протягом 48 годин за модифікованим нами стандартним мікрометодом [10, 11]. При постановці експериментів використовували астаксантин (Sigma, USA), який додавали до культур лімфоцитів периферичної крові людини в кінцевій концентрації 20,0 мкг/мл, визначеній під час власних попередніх досліджень [12]. Астаксантин вводили в культуральне середовище на ранній пресинтетичній (G0) стадії першого мітотичного циклу – до початку інкубації лімфоцитів периферичної крові, перед опроміненням культур гамма-квантами випромінювачем IBL-237C (потужність 2,34 Гр/хв) в дозі 1,0 Гр.

При цитогенетичному аналізі враховували всі аберації хроматидного (одиночні фрагменти, хроматидні обміни) та хромосомного (вільні парні фрагменти, ацентричні кільця, дицентричні та кільцеві хромосоми, аномальні моноцентрики, які формуються за рахунок повних та неповних транслокацій, інверсій,

eral blood lymphocytes specific for radiation exposure that are widely used for biological dosimetry of emergency irradiation [9]. It is this criterion was chosen by us in the first phase of assessment the possible genoprotective properties of astaxanthin.

Because the classic variant of «Comet assay» gives an opportunity to analyze changes in the number of apoptotic cells that allows to evaluate the condition of intracellular repair and suppression systems, this method was chosen for the second phase of research the possible genoprotective properties of astaxanthin.

The data received allow make conclusion about the radioprotective properties of astaxanthin, which is the ultimate goal of our study.

MATERIALS AND METHODS

For cytogenetic investigations was used conventional classical test system – the culture of peripheral blood lymphocytes obtained from 5 conditionally healthy volunteers (2 female, 3 male) aged 20–51 years old, average age – 41 years, who denied conscious contact with well-known or potential mutagens, lead a healthy lifestyle. Voluntary cytogenetic examination of persons from such group was conducted in which the frequency and spectrum of chromosome aberrations in blood lymphocytes was established – background (output) and with separate and combined exposure of astaxanthin and ionizing radiation in vitro. All persons were involved in cytogenetic examination under conditions of informed consent.

Cultivation of human peripheral blood lymphocytes was performed within 48 hours per standard micromethod modified in the cytogenetics laboratory of NRCRM [10, 11]. In experiments was used astaxanthin (Sigma, USA), which was added to lymphocytes' cultures in final concentration 20.0 μg/ml, defined during own previous studies [12]. Astaxanthin was introduced into culture medium at early G0 stage of the first mitotic cycle – before incubation of lymphocytes' cultures prior gamma irradiation by emitter IBL-237C (dose-rate 2.34 Gy/min) in dose of 1.0 Gy.

When analyzing took into account all aberations both chromatid (single fragments, chromatid exchanges) and chromosome (free double fragments, acentric rings, dicentric and ring chromosomes, abnormal monocentrics which are derived from complete and incomplete translocations, inversions,

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

інсерцій) типів, які вірогідно можна розпізнати при груповому каріотипуванні на рівномірно пофарбованих препаратах метафазних хромосом [10].

Для дослідження дії астаксантину *in vitro* за допомогою методу кометного електрофорезу цільну кров (~3 ml від кожної особи) культивували за напівмікрометодом у нашій модифікації. Культуру лімфоцитів інкубували в живильному середовищі RPMI 1640 з L-глютаміном (Sigma, USA), фітогемаглютиніном (PHA, Difco-P, USA) та астаксантином в концентрації 20,0 мкг/мл впродовж 48 годин. Культуральну суміш центрифугували протягом 10 хвилин при 1000 об/хв. Знімали верхній шар клітин над осадом (0,75 мкл) та проводили обробку згідно з класичним протоколом. Для візуалізації результатів слайди фарбували DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) з концентрацією 2 мкг/мл відразу після електрофорезу без фіксації слайдів. Аналіз результатів проводили під люмінесцентним мікроскопом, до якого приєднували фотоапарат Canon D1000. На фотографіях підраховували кількість нуклеоїдів четвертого класу, які відповідають апоптичному стану клітнин, серед 200 індивідуальних нуклеоїдів (так званих «комет»). Зображення аналізували за допомогою програми Comet Score (TriTek Corp) [13–15].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень встановили, що фонова середньогрупова частота аберантних метафаз та аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові складала 2,46 ± 0,30 на 100 клітин з міжіндивідуальними коливаннями від 1,33 до 3,02 на 100 метафаз. Пошкодження хромосом були представлені переважно одиночними та парними ацентричними фрагментами (1,60 ± 0,28 та 0,97 ± 0,22 на 100 метафаз, відповідно).

В експериментах з опроміненням виявили зростання середньогрупової частоти аберантних метафаз до (23,53 ± 1,67) % та аберацій хромосом до 26,05 ± 1,81 на 100 метафаз з розкидом індивідуальних коливань в межах 20,26–24,67 % та 22,11–32,67 на 100 метафаз, відповідно. Суттєво розширився спектр радіоіндукованих хромосомних порушень. Серед пошкоджень хромосом значно переважали аберації хромосомного типу, що характерно для хромосомного мутагенезу при дії іонізуючого випромінювання на G0 стадії мітотичного циклу: вільні парні фрагменти та ацентричні кільця (із сумарною частотою 8,83 ± 1,05 на 100 метафаз); дицентрики, центричні кільця та аномальні моноцентрики (12,25 ± 0,67; 2,55 ± 0,66; 1,06 ± 0,60 на 100 метафаз,

insertions) types, which probably can recognized with use the group karyotyping of uniformly stained slides of metaphase chromosomes [10].

To investigate the effects of astaxanthin *in vitro* usage «Comet asay» the whole blood (~ 3 ml from each person) was cultivated by accepted semi-micromethod. Lymphocytes was incubated in culture medium RPMI 1640 with L-glutamine (Sigma, USA), PHA (Difco-P, USA) and astaxanthin in concentration 20.0 μg/ml within 48 hours. The cultural mixture was centrifuged during 10 min at 1000 rev/min. Top layer above the sediment cells (0.75 μl) was removed and the processing was performed according to the classical protocol. For visualization of the results the slides were stained by DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) in concentration 2 μg/ml immediately after electrophoresis without fixing of slides. Analysis of the results was carried out under the fluorescent microscope to which was attached camera Canon D1000. On photographs the number of fourth grade's nucleoids that correspondent to apoptotic state cells per 200 individual nucleoids (ie. «comets») was counted. Images were analyzed using the program «Comet Score» (TriTek Corp) [13–15].

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the research was determined that background mean-group frequencies 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. Chromosome damages were represented mainly by single and double acentric fragments (1.60 ± 0.28 and 0.97 ± 0.22 per 100 metaphases, respectively).

In experiments with radiation exposure was established increase in the frequency of aberrant metaphases to (23.53 ± 1.67) % and chromosome aberrations to 26.05 ± 1.81 per 100 metaphases with scatter of individual fluctuations in the range 20.26–24.67 % and 22.11–32.67 per 100 metaphases, respectively. Significantly was expanded the spectrum of radiation induced chromosomal disorders. Aberrations of chromosome type was dominated among the chromosome damages which is typical for chromosomal mutagenesis under ionizing radiation exposure in G0 phase of the mitotic cycle – free double fragments and acentric rings (with a total frequency 8.83 ± 1.05 per 100 metaphases); dicentrics, centric rings and abnormal monocentrics (12.25 ±

відповідно) (Рис. 1, 2). Рівень аберацій хроматидного типу (1,61 ± 0,30 на 100 метафаз), що були представлені тільки одиночними ацентричними фрагментами, не змінився порівняно з їх фоновим значенням.

0.67, 2.55 ± 0.66, 1.06 ± 0.60 per 100 metaphases, respectively) (Figure 1, 2). Level of chromatid type aberrations (1.61 ± 0.30 per 100 metaphases), which were presented only by single acentric fragments, unchanged compared with their background value.

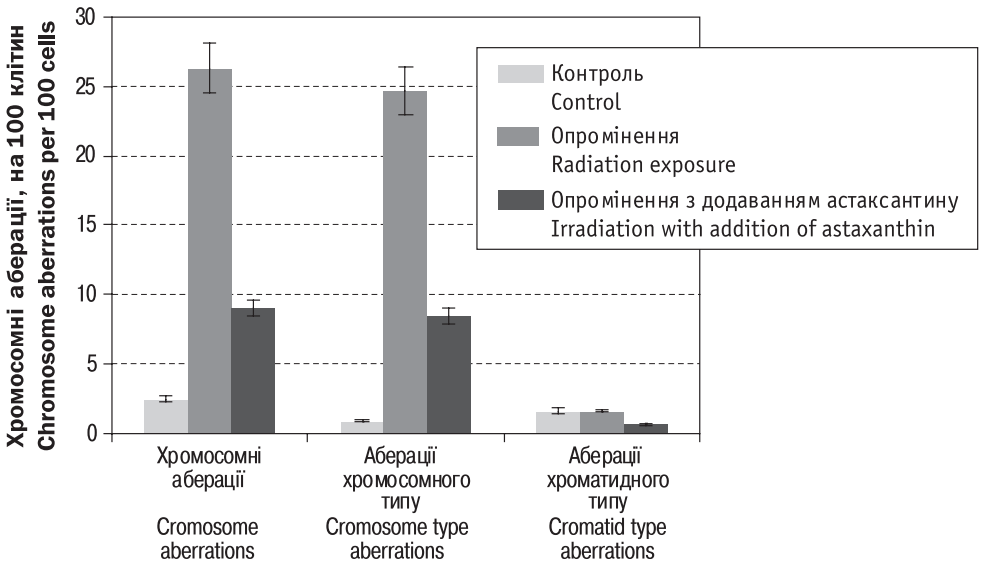


Рисунок 1. **Зміна радіаційно-індукованої частоти та типів аберацій хромосом під дією іонізуючого опромінення в дозі 1,0 Гр та астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл**

Figure 1. **Changing the radiation-induced frequency and types of chromosome aberrations under the influence of ionizing radiation in dose 1.0 Gy and astaxanthin in concentration 20.0 μg/ml**

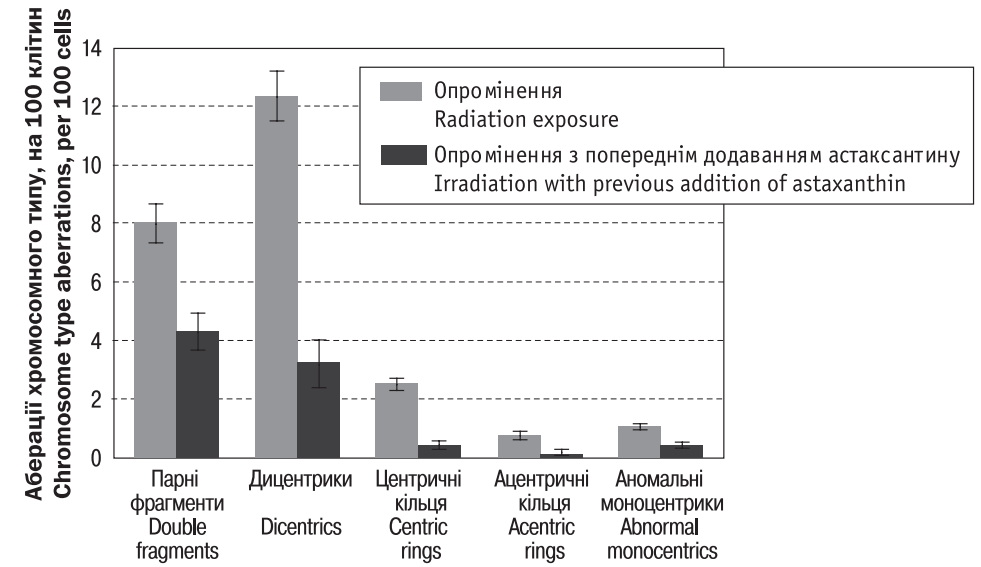


Рисунок 2. **Порівняння частот аберацій хромосомного типу в лімфоцитах периферичної крові людини при окремій дії іонізуючого опромінення в дозі 1,0 Гр і сумісній дії іонізуючого випромінювання та астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл**

Figure 2. **Comparison the frequency of chromosome type aberrations in human peripheral blood lymphocytes with separate exposure of ionizing radiation in dose 1.0 Gy and combined action of ionizing radiation with astaxanthin in concentration 20.0 μg/ml**

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Дія астаксантину на опромінені лімфоцити in vitro призвела до суттєвого зменшення (~на 68 %) середньогрупового радіоіндукованого цитогенетичного ефекту - частоти аберантних клітин (до 8,04 ± 0,88 %) та аберацій хромосом (до 8,40 ± 0,90 на 100 метафаз) за рахунок вірогідного ($p < 0,001$) зниження рівня класичних нестабільних цитогенетичних маркерів радіаційного впливу – дицентричних та кільцевих хромосом (до 3,26 ± 0,78 та 0,33 ± 0,18 на 100 метафаз, відповідно), а також сумарної частоти вільних парних фрагментів і ацентричних кілець (до 4,49 ± 0,82 на 100 метафаз) (Рис. 1, 2).

Частота аномальних моноцентриків (0,31 ± 0,15 на 100 метафаз), які є стабільними цитогенетичними маркерами дії іонізуючого випромінювання, а також рівень одиночних ацентричних фрагментів (0,62 ± 0,21 на 100 метафаз), які вважаються індикаторами хромосомної нестабільності, виявляли тенденцію до зниження.

Таким чином, результати цитогенетичних досліджень підтвердили статистично значуще ослаблення за допомогою астаксантину радіаційно-індукованого хромосомного мутагенезу в соматичних клітинах людини.

При використанні методу електрофорезу окремих клітин («Comet assay») після додавання астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл перед опроміненням в дозі 1,0 Гр встановили зростання частоти комет 4-го класу («атипових комет»), які відповідають апоптичному стану клітини [15]. Зі збільшенням тривалості культивування опромінених культур виявили зростання частоти апоптозів з 0,79 ± 0,08 на 100 клітин

Effects of astaxanthin in vitro on exposed cells resulted in significant decrease (by ~ 68 %) of mean-group radiation-induced cytogenetic effect - the frequency of aberrant cells (up to 8.04 ± 0.88 %) and chromosome aberrations (up to 8.40± 0.90 100 metaphases) (Figure 1), due to significant ($p < 0.001$) decline the level of classic unstable cytogenetic markers of radiation exposure – dicentric and ring chromosomes (up to 3.26 ± 0.78 and 0.33 ± 0.18 per 100 metaphases, respectively), and total frequency of free double fragments and acentric rings (up to 4.49 ± 0.82 per 100 metaphases) (Figure 2).

The frequency of abnormal monocentrics (0.31 ± 0.15 per 100 metaphases) which are stable cytogenetic markers of radiation exposure, as well as the level of single acentric fragments (0.62 ± 0.21 per 100 metaphases) that are considered as indicators of chromosomal instability showed a tendency to decrease.

Thus, the results of cytogenetic studies show a statistically significant reduction by astaxanthin the radiation-induced chromosome mutagenesis in human somatic cells.

With the help of electrophoresis of individual cells («Comet assay») after adding the astaxanthin in concentration 20.0 μg/ml prior to irradiation in dose 1.0 Gy a growth the frequency of 4th class comets («atypical comets») that corresponded the apoptotic state of cells was revealed [15]. With increasing duration of incubation the irradiated cultures increased the incidence of apoptosis – from 0.79 ± 0.08 per 100

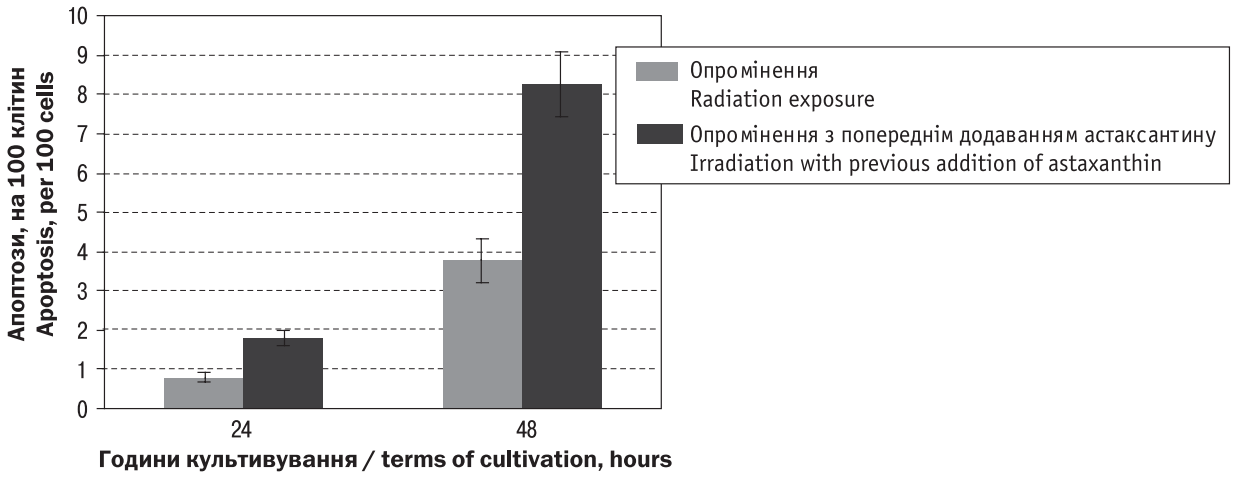


Рисунок 3. **Зміна кількості апоптозів в лімфоцитах, опромінених в дозі 1,0 Гр при попередньому застосуванні астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл**

Figure 3. **Changing the frequency of apoptosis in lymphocytes exposed to radiation in dose 1.0 Gy and previous use of astaxanthin in concentration of 20.0 μg/ml**

через 24 години до 3,78 ± 0,24 на 100 клітин на 48-й годині культивування. При додаванні астаксантину перед опроміненням спостерігали суттєве зростання частоти атипових комет, який досягав максимуму на 48-й годині культивування (8,26 ± 0,91 на 100 клітин), що може свідчити про активацію внутрішньоклітинних супресорних систем за безпосередньою участю астаксантину (Рис. 3).

cells following 24 hours till 3.78 ± 0.24 per 100 cells in 48 hours of cultivation. Under adding of astaxanthin before radiation exposure subsequent significant increase in the incidence of atypical comets was observed, that reached maximum in 48 hours of cultivation (8.26 ± 0.91 per 100 cells) (Figure 3), which may denote the activation of intracellular suppressor system with the direct participation of astaxanthin.

ВИСНОВКИ

Отримані результати показали спроможність астаксантину суттєво ослаблювати чутливість лімфоцитів периферичної крові людини до мутагенної дії іонізуючого випромінювання in vitro за цитогенетичними критеріями, що свідчить про його потужний радіопротекторний потенціал.

CONCLUSIONS

The results showed the ability of astaxanthin to weakening the response of sensitivity the human peripheral blood lymphocytes on mutagenic exposure of ionizing radiation according cytogenetic criteria, which testify its strong radioprotective potential.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Naguib Y. Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids / Y. Naguib // Agric. Food Chem. - 2000. - Vol. 48. - P. 1150-1154.

2. Guerin M. Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition / M. Guerin, M. E. Huntley, M. Olaizola // Trends Biotechnol. - 2003. - Vol. 21. - P. 210-216.

3. Yasuhiro N. Quenching activities of common hydrophilic and lipophilic antioxidants against singlet oxygen using chemiluminescence detection system / N. Yasuhiro, Y. Eiji, M. Wataru // Carotenoid Science. - 2007. - Vol. 121. - P. 116-120.

4. Effective inhibition of skin cancer, tyrosinase, and antioxidative properties by astaxanthin and astaxanthin esters from the green alga Haematococcus pluvialis / Rao A. Ranga, H. Sindhuja, S. Dharmesh, K. Sankar, R. Sarada, G. Ravishankar // J. Agric. Food Chem. - 2013. - Vol. 61. - P. 3842-3851.

5. In vivo bioavailability and antioxidant activity of carotenoids from micro algal biomass-A repeated dose study / Rao A. Ranga, V. Baskaran, R. Sarada, G. Ravishankar // Food Res. Int. - 2013. - Vol. 54. - P. 711-717.

6. Ulcer preventive and antioxidative properties of astaxanthin from Haematococcus pluvialis / B. Kamath, B. Srikanta, S. Dharmesh, R. Sarada, G. Ravishankar // Eur. J. Pharmacol. - 2008. - Vol. 590. - P. 387-395.

7. Contribution of the antioxidative property of astaxanthin to its protective effect on the promotion of cancer metastasis in mice treated with restraint stress / H. Kurihara, H. Koda, S. Asami, Y. Kiso, T. Tanaka // Life Sci. - 2002. - Vol. 70. - P. 2509-2520.

8. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin / S. Goto, K. Kogure, Y. Abe, E. Kimata, H. Yamashita, K. Terada // Biochim. Biophys. Acta. - 2001. - Vol. 1512. - P. 251-258.

9. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. - Vienna: International atomic energy agency, 2011. - 229 p.

10. Хромосомы человека: атлас / А. Ф. Захаров, В. А. Бенюш, Н. П. Кулешов, Л. И. Барановская. - М. : Медицина, 1982. - 263 с.

REFERENCES

1. Naguib Y. Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. Agric Food Chem. 2000;48:1150-4.

2. Guerin M, Huntley ME, Olaizola M. Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition. Trends Biotechnol. 2003;21:210-6.

3. Yasuhiro N, Eiji Y, Wataru M. Quenching activities of common hydrophilic and lipophilic antioxidants against singlet oxygen using chemiluminescence detection system. Carotenoid Science. 2007;121:116-20.

4. Ranga RA, Sindhuja H, Dharmesh S, Sankar K, Sarada R, Ravishankar G. Effective inhibition of skin cancer, tyrosinase, and antioxidative properties by astaxanthin and astaxanthin esters from the green alga Haematococcus pluvialis. J Agric Food Chem. 2013;61:3842-51.

5. Ranga RA, Baskaran V, Sarada R, Ravishankar G. In vivo bioavailability and antioxidant activity of carotenoids from micro algal biomass - a repeated dose study. Food Res Int. 2013;54:711-7.

6. Kamath B, Srikanta B, Dharmesh S, Sarada R, Ravishankar G. Ulcer preventive and antioxidative properties of astaxanthin from Haematococcus pluvialis. Eur J Pharmacol. 2008;590:387-95.

7. Kurihara H, Koda H, Asami S, Kiso Y, Tanaka T. Contribution of the antioxidative property of astaxanthin to its protective effect on the promotion of cancer metastasis in mice treated with restraint stress. Life Sci. 2002;70:2509-20.

8. Goto S, Kogure K, Abe Y, Kimata E, Yamashita H, Terada K. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. Biochim Biophys Acta. 2001;1512:251-8.

9. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna: International atomic energy agency; 2011. 229 p.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

11. Педан Л. Р. Оцінка стабільності хромосом лімфоцитів периферичної крові осіб, постраждалих від дії факторів Чорнобильської аварії, за допомогою тестуючого мутагенного навантаження in vitro / Л. Р. Педан, М. А. Пілінська // Доповіді Національної Академії наук України. - 2004. - № 5. - С. 175-179.

12. Дія астаксантину на рівень радіаційно-індукованих аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові людини in vitro / М. А. Пілінська, Д. А. Курінний, С. Р. Рушковський, О. Б. Дибська // Вісн. Укр. тов-ва генетиків і селекціонерів. - Київ, 2016. - Т. 14, № 1.- С. 52-57

13. Olive P. L. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. / P. L. Olive, J. P. Banath // Nature protocols. - 2006. - Vol. 1, № 1 - P. 23-29. -doi:10.1038/nprot.2006.5.

14. DNA loop domain organization as revealed by single - cell gel electrophoresis. / K. Afanasieva, M. Chopei, M. Zazhytska, M. Vikhreva, A. Sivolob // Biochim. Biophys. Acta. - 2013. - Vol. 1833. - P. 3237-3244.

15. Liao W. The comet assay: A sensitive method for detecting DNA damage in individual cells / W. Liao, M. A. McNut, W.-G. Zhu // Methods. - 2009. - Vol. 48, no. 1. - P. 46-53.

10. Zakharov AF, Benyush VA, Kuleshov NP, Baranovskaya LI. [Human chromosomes: atlas]. Moscow: Meditsina; 1982. 263 p. Russian.

11. Pedan LR, Pilinska MA. [Assessment of the stability of chromosomes of peripheral blood lymphocytes of people affected by the factors of the Chernobyl accident, through testing mutagenic burden in vitro]. Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy; 2004(5):175-9. Ukrainian.

12. 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 ukrainskoho tovarystva genetykiv-selektsioneriv. 2016;14(1):52-7. Ukrainian.

13. Olive PL, Banath JP. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. Nature protocols. 2006;1(1):23-9. doi:10.1038/nprot.2006.5.

14. 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.

15. Liao W, McNut MA, Zhu W-G. The comet assay: A sensitive method for detecting DNA damage in individual cells. Methods. 2009;48:46-53.

Стаття надійшла до редакції 29.07.2016 *Received: 29.07.2016*

УДК 576.316+575.113:616.15:614.876

О. В. Шеметун✉

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

ПОШКОДЖЕННЯ ХРОМОСОМ ПРИ ОПРОМІНЕННІ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА РОЗВИТКУ ЕФЕКТУ СВІДКА

Мета: дослідження розподілу радіаційно-індукованих пошкоджень серед хромосом і їх бендів в опромінених in vitro лімфоцитах крові людини та в неопромінених клітинах-свідках.

Матеріал і методи дослідження: культивування лімфоцитів периферичної крові людини за напівмікрометодом D. A. Hungerford, моделювання радіаційно-індукованого ефекту свідка в змішаних культурах з опромінених in vitro та неопромінених лімфоцитів крові осіб різної статі, GTG-забарвлення метафазних хромосом та їх цитогенетичний аналіз.

Результати. Ідентифіковано точки розривів хромосом при формуванні аберацій в опромінених in vitro в дозах 0,25 Гр (95 розривів в 1248 клітинах) і 1,0 Гр (227 розривів в 726 клітинах) лімфоцитах периферичної крові людини та в неопромінених клітинах-свідках при їх сумісному культивуванні з опроміненими in vitro лімфоцитами людини (51 розрив в 1137 клітинах при опроміненні суміжної популяції лімфоцитів в дозі 0,25 Гр та 75 розривів в 1321 клітині при опроміненні суміжної популяції лімфоцитів в дозі 1 Гр). Досліджено розподіл зареєстрованих пошкоджень серед хромосом та їх бендів.

Висновки. В опромінених in vitro лімфоцитах периферичної крові людини та клітинах-свідках частота пошкоджених бендів та кількість розривів, які локалізувались в них, перевищувала контрольну ($p < 0,01$). Як при безпосередньому пошкодженні іонізуючою радіацією, так і при формуванні розривів внаслідок індукції ефекту свідка, хромосоми пошкоджувались відповідно до їх відносної довжини. Розташування бендів, в яких зареєстровано більшу кількість розривів, співпадало з «гарячими точками» пошкоджуваності хромосом при опроміненні та фрагільними сайтами. Чутливішими до пошкодження були G-негативні еухроматинові смуги хромосом, в яких локалізувались 82-88 % розривів. Пошкоджуваність теломерних районів в опромінених клітинах не мала достовірної різниці з контролем, а у клітинах свідках була нижче контрольної ($p < 0.05$).

Ключові слова: опромінення in vitro, радіаційно-індукований ефект свідка, аберації хромосом, точки розривів, лімфоцити периферичної крові людини.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 149–158.

✉ Шеметун Олена Володимирівна, e-mail: shemetun@email.ua

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

O. V. Shemetun✉

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

Damage of chromosoms under irradiation of human blood lymphocytes and development of bystander effect

Objective: the research the distribution of radiation-induced damages among chromosomes and their bands in irradiated in vitro human blood lymphocytes and in unirradiated bystander cells.

Material and methods of research: cultivation of human peripheral blood lymphocytes by semi-micromethod D.A. Hungerford, modeling of radiation-induced bystander effect in mixed cultures consisting of irradiated in vitro and non-irradiated blood lymphocytes from persons of different gender, GTG-staining of metaphase chromosomes and their cytogenetic analysis.

Results. Break points in chromosomes under the formation of aberrations were identified in exposed in vitro human peripheral blood lymphocytes in doses 0.25 Gy (95 breaks in 1248 cells) and 1.0 Gy (227 breaks in 726 cells) and in non-irradiated bystander cells under their joint cultivation with irradiated in vitro human lymphocytes (51 breaks in 1137 cells at irradiation of adjacent populations of lymphocytes in dose 0.25 Gy and 75 breaks in 1321 cells at irradiation of adjacent population of lymphocytes in a dose 1.0 Gy). The distribution of injuries among the chromosomes and their bands was investigated.

Conclusions: in radiation-exposed in vitro human peripheral blood lymphocytes as well as in bystander cells the frequency of damaged bands and number of breaks which localized in them exceeded the control value ($p < 0.01$). As under direct radiation exposure, as under formation of breaks due to induction of bystander effect, chromosomes were damaged according to their relative length. Location of bands with increasing number of breaks coincided with the «hot spots» of chromosome damage following irradiation and fragile sites. More sensitive to damage were G-negative euchromatin chromosome bands, in which were localized 82-88 % breaks. Damageability of telomeric regions in the irradiated cells had no significant difference from the control, while in bystander cells was lower than control value ($p < 0.05$).

Key words: irradiation in vitro, radiation-induced bystander effect, chromosome aberrations, break points, human peripheral blood lymphocytes.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:149–158.

ВСТУП

Питання про невипадковість пошкодження іонізуючим випромінюванням окремих хромосом та їх бендів при опроміненні організму людини залишається до кінця не з'ясованим [1–3]. Разом з тим, відкриття радіаційно-індукованого ефекту свідка поставило вказану проблему з новою гостротою, адже внаслідок його розвитку пошкоджень можуть зазнавати віддалені від опроміненої мішені клітини в усьому організмі [4–7]. Результатом можуть бути виникнення хромосомної нестабільності і зростання частоти аберацій хроматидного типу, порушення регуляції і активації протоонкогенів, інактивації супресорів онкогенів, інактивації та пошкодження генів репарації та генів-регуляторів клітинного циклу, що може сприяти розвитку радіаційно-індукованого канцерогенезу в неопромінених тканинах і органах організму людини [5, 8–10].

INTRODUCTION

The question about nonrandomnes the damage by ionizing radiation of certain chromosomes and their individual bands following human irradiation remains not fully elucidated [1–3]. However, the discovery of radiation-induced bystander effect set this problem with a new urgency, because as a result of its development may suffer cells throughout the body which distant from the exposure target [4–7]. The result can be the emergence of chromosomal instability and increase the frequency of chromatid aberrations, violation the regulation and activation of protooncogenes, inactivation of oncogene's suppressors, inactivation and damage of repair genes and gene regulators of the cell cycle, which may contribute to the development of radiation-induced carcinogenesis in irradiated tissues and organs of the human body [5, 8–10].

МЕТА

Метою роботи було дослідження розподілу радіаційно-індукованих пошкоджень серед хромосом і їх бендів в опромінених in vitro лімфоцитах крові людини та в неопромінених клітинах-свідках.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалом дослідження були лімфоцити периферичної крові 10 волонтерів, які заперечували свідомий контакт з іонізуючою радіацією та іншими мутагенами і були залучені до добровільного цитогенетичного обстеження за умов поінформованої згоди. Цільну кров опромінювали в дозах 0,25 і 1,0 Гр на установці РУМ-17 (потужність дози 0,415 Гр/хв). Культивування крові виконували за загальноприйнятим напівмікрометодом D. A. Hungerford [11]. При моделюванні радіаційно-індукованого ефекту свідка використовували змішану культуру з двох різностатевих популяцій лімфоцитів (по 0,3 мл крові донорів чоловічої і жіночої статі), одна з яких була опромінена in vitro, а інша (неопромінена) використовувалась як «свідок» [12].

Препарати фарбували за допомогою GTG методу [13]. Цитогенетичний аналіз проводили під мікроскопами зі збільшенням × 1000. Реєстрували всі аберації хроматидного і хромосомного типів. Пошкоджені хромосоми та точки розривів ідентифікували згідно з міжнародною номенклатурою ISCN-2013 [14]. Оцінку пошкоджуваності іонізуючим випромінюванням окремих хромосом проводили з використанням стандартних параметрів геному людини [15, 16].

Отримані дані опрацьовували з використанням методу порівняння середніх величин за Ст'юдентом-Фішером та кореляційного аналізу [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Використання GTG забарвлення препаратів метафазних хромосом при їх цитогенетичному аналізі дозволило ідентифікувати 95 розривів хромосом в 1248 опромінених *in vitro* в дозі 0,25 Гр лімфоцитах периферичної крові людини та 227 розривів хромосом в 726 клітинах при опроміненні в дозі 1 Гр (7,61±0,75 і 31,27±1,72 пошкодження на 100 клітин, відповідно), що перевищило показник контролю ($p < 0,001$) (табл. 1).

При моделюванні радіаційно-індукованого ефекту свідка частоти зареєстрованих пошкоджень хромосом у неопромінених клітинах-свідках при культивуванні в змішаних культурах з опроміненими в дозах 0,25 і 1 Гр лімфоцитами (3,87±0,57 і 4,16±0,55 на 100

OBJECTIVE

The aim of our study was the research the distribution of radiation-induced damages among chromosomes and their bands in irradiated in vitro human blood lymphocytes and in unirradiated bystander cells.

MATERIALS AND METHODS

Research materials were peripheral blood lymphocytes of 10 volunteers who 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 doses 0.25 and 1.0 Gy by X-ray apparatus RUM-17 (dose rate 0.415 Gy/min). Cultivation was performed by accepted semi-micromethod of D. A. Hungerford [11]. For the modeling of radiation-induced bystander effect used mixed culture consisted of two heterosexual populations of lymphocytes (0.3 ml of blood donors both male and female), one of which was irradiated in vitro, and the other (non-irradiated) used as a «bystander» [12].

Slides were stained using GTG-method [13]. Cytogenetic analysis was carried out under the microscopes with increase × 1000. Chromosome and chromatid types of all aberrations were registered. Damaged chromosomes and break points were identified in accordance with the international nomenclature ISCN-2013 [14]. Assessment of damageability by ionizing radiation of individual chromosomes was carried out using standard parameters of the human genome [15, 16].

The data obtained worked out using the method of comparison the mean values for Student's and of correlation analysis [17].

RESULTS AND DISCUSSION

Usage the GTG-staining of metaphase chromosomes' slides under their cytogenetic analysis allowed to identify 95 chromosome breaks in 1248 exposed *in vitro* in dose 0.25 Gy human peripheral blood lymphocytes and 227 chromosome breaks in 726 cells irradiated in dose 1.0 Gy (7.61 ± 0,75 and 31.27 ± 1,72 damages per 100 cells, respectively), which exceeded the control values ($p < 0.001$) (Table. 1).

Under the simulation of radiation-induced bystander effect the frequencies of chromosomes' damages in non-irradiated bystander cells cocultivated jointly with lymphocytes irradiated in doses 0.25 and 1.0 Gy (3.87 ± 0.57 and 4.16 ± 0.55 per 100

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 1
Частота пошкоджених бендів і розривів хромосом

Table 1
Frequency of damaged bands and chromosome breaks

Показники / Key figures	Варіанти досліду				
	Контроль	клітини-свідки / bystander cells		опромінені клітини / irradiated cells	
	Control	0,25 Gy	1,00 Gy	0,25 Gy	1,00 Gy
Кількість проаналізованих метафаз	1395	1137	1321	1248	726
Кількість пошкоджених бендів:					
- абсолютна	31	44	55	72	141
- на 100 метафаз, (M±m)	2,22 ± 0,39	3,87 ± 0,57*	4,16 ± 0,55*	5,77 ± 0,66*	19,42 ± 1,47*
Кількість точок розривів:					
- абсолютна	36	51	75	95	227
- на 100 метафаз, (M±m)	2,58 ± 0,42	4,49 ± 0,61*	5,68 ± 0,64*	7,61 ± 0,75*	31,27 ± 1,72*
- на пошкоджений бенд, (M±m)	1,16 ± 0,29	1,16 ± 0,32	1,36 ± 0,32	1,32 ± 0,32	1,61±0,47

Примітка. * – статистично достовірна різниця з контролем зі ступенем достовірності не більше 0,05 ($p < 0,05 – p < 0,001$).
Note. * – statistically significant difference from the control with the degree of reliability no more than 0.05 ($p < 0.05 – p < 0,001$).

клітин, відповідно) істотно не розрізнялись між собою ($p > 0,05$), проте достовірно перевищували рівень, отриманий при аналізі неопромінених клітин, зі ступенями достовірності $p < 0,01$ і $p < 0,001$, відповідно. В усіх варіантах досліду зареєстровані локуси хромосом, в яких локалізувалось більше одного розриву, внаслідок чого середня частота розривів на пошкоджений бенд перевищувала 1.

Аналіз розподілу точок розривів хромосом при формуванні аберацій показав, що в опромінених in vitro в дозах 0,25 і 1,00 Гр клітинах та клітинах-свідках при їх культивуванні з опроміненими в дозі 1,00 Гр лімфоцитами, хромосоми пошкоджувались відповідно до їх відносної довжини. Це підтверджено результатами кореляційного аналізу, який показав існування прямого, сильного, достовірного зв'язку між зареєстрованою та очікуваною (з урахуванням відносної довжини) частотою пошкоджень хромосом (табл. 2). У клітинах-свідках при культивуванні з лімфоцитами, опроміненими в дозі 0,25 Гр, між зареєстрованою та очікуваною кількістю пошкоджень хромосом встановлено прямий достовірний зв'язок середньої сили, що, на нашу думку, зумовлено тим, що в цьому варіанті досліду лише у 50 % обстежених осіб виявлено ефект свідка.

Отримані дані щодо пошкоджуваності іонізуючим випромінюванням хромосом узгоджуються з результатами досліджень K. Ohtaki, де в осіб, які пережили атомне бомбардування в Хіросімі, виявлена лінійна залежність участі хромосом у формуванні стабільних аберацій від відносного вмісту ДНК ($r = 0,92$), тобто,

cells, respectively) did not significantly differ among themselves ($p > 0.05$), but was significantly higher than the level obtained at the analysis of non-irradiated cells, with degrees of reliability $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively. In all variants of the research were registered the chromosomes' loci, in which localized more than one break, resulting the mean frequency of breaks per damaged band exceeded 1.

The analysis of distribution the break points in chromosomes during the formation of aberrations showed that in cells irradiated in vitro in doses of 0.25 and 1.00 Gy and in bystander cells jointly cocultivated with lymphocytes irradiated in dose 1.00 Gy chromosomes were damaged according to their relative length. This was confirmed by results of correlation analysis, which revealed the existence of a direct, strong, reliable connection between observed and expected (considering the relative length) frequency of chromosome damage (Table 2). In bystander cells incubated in mixed cultures with lymphocytes exposed in dose 0.25 Gy between registered and expected number of chromosome damages direct reliable connection of mean strength was established, which, in our opinion, due to the fact that in this variant of the experiment only in 50 % of surveyed persons bystander effect was registered.

The data obtained agree with the results of research K. Ohtaki where in persons survived the atomic bombing of Hirosima was revealed linear dependence of chromosomes' participate in the formation of stable aberrations on the relative content of DNA ($r = 0.92$), ie practically from chromosome

Таблиця 2

Величина коефіцієнта кореляції між очікуваною з урахуванням відносної довжини та зареєстрованою частотою пошкоджень

Table 2

The value of the correlation coefficient between expected considering the relative length and registered frequency of damages

Варіанти досліду / variants of experiment	R xy
Клітини-свідки, 0,25 Гр / bystander cells 0.25 Gy	0,51
Клітини-свідки, 1,00 Гр / bystander cells 1 Gy	0,83
Опромінені клітини, 0,25 Гр / irradiated cells 0.25 Gy	0,89
Опромінені клітини, 1,00 Гр / irradiated cells 1 Gy	0,86

практично від довжини хромосоми [18]. Разом з тим, S. Knehr зі співавторами показали неоднакову ймовірність участі різних хромосом в радіаційно індукованих перебудовах, що на думку авторів, може бути пов'язано зі структурою хромосом [19]. Хромосоми з високим вмістом ДНК (1-7) рідше брали участь в обмінних пошкодженнях, і навпаки, хромосоми з меншим вмістом ДНК (X-14) частіше входили до аберацій, ніж цього очікували, базуючись на їх довжині. Варто зауважити, що дані щодо пошкоджуваності окремих хромосом при індукції ефекту свідка в літературі відсутні.

В наших дослідженнях також виявлено більше чи менше пошкодження деяких хромосом порівняно з очікуваним показником, що базувався на їх відносній довжині. Так, хромосома 17 (при опроміненні 1 Гр); 1, 2 (при опроміненні 0,25 Гр) 3, 7, 13, 16 (в клітинах-свідках при культивуванні з лімфоцитами, опроміненими в дозі 0,25 Гр), 4, 5 (в клітинах-свідках при культивуванні з лімфоцитами, опроміненими в дозі 1 Гр) пошкоджувались частіше. Як у варіантах досліду з опроміненням, так і в клітинах-свідках і контролі, жодного разу не реєстрували розривів Y-хромосоми. Відсутність індукованих радіацією розривів в Y хромосомі спостерігали також M. Bauchinger [20] і K. Buckton [21] в дослідах *in vitro* після дії на культуру лімфоцитів периферичної крові людини рентгенівських променів.

Аналіз пошкоджуваності окремих локусів хромосом дозволив виділити бенди, що частіше пошкоджувались безпосередньо іонізуючим випромінюванням і внаслідок індукції ефекту свідка в неопромінених лімфоцитах при культивуванні з опроміненими клітинами (табл. 3). Підвищена радіочутливість деяких з них вже відмічена нами раніше, а також зареєстрована іншими авторами. Так, більше пошкодження бенду 1q21 зареєстровано нами у працівників Чорнобильської атомної електростанції (ЧАЕС), які

length [18]. However, S. Knehr et al. showed unequal probability of participation various chromosomes in radiation-induced rearrangements that according to the authors may be associated with structure of chromosomes [19]. Chromosomes with a high content of DNA (1-7) rarely participated in the exchange injuries, and vice versa, chromosomes with lower content of DNA (X-14) more frequently took part in forming of aberrations than it expected based on their length. It should be noted that data on individual chromosome damages at the induction of bystander effect absent in the literature.

In our studies more or less damage of some chromosomes compared to the expected based on their relative length also was found. Thus, chromosome 17 (in cells irradiated in dose 1.0 Gy); 1, 2 (in cells irradiated in dose 0.25 Gy), 3, 7, 13, 16 (in bystander cells cultured with lymphocytes exposed in dose 0.25 Gy), 4, 5 (in bystander cells cultured with lymphocytes exposed in dose 1.0 Gy) more often damaged. As in all variants of experiments with irradiation as in bystander cells and in control never observed breaks in Y-chromosome. The absence of radiation induced breaks in Y-chromosome also observed M. Bauchinger [20] and K. Buckton [21] in the experiments *in vitro* after X-ray exposure the culture of human peripheral blood lymphocytes.

Analysis the damageability of individual chromosome loci allowed to select the bands that more often damaged as directly by ionizing radiation as because the induction of bystander effect in non-irradiated lymphocytes cultured with irradiated cells (Table 3). Increased radiosensitivity some of them was already found by us earlier and was registered by other authors. Thus, the more damage of band 1q21 was registered by us in personnel of Chornobyl Nuclear Power Plant (NPP) exposed to low doses of ionizing

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 3
Локуси, в яких зареєстровано найбільша кількість пошкоджень хромосом

Table 3
Loci, in which the largest number of chromosome damages was registered

Варіанти досліду / variants of experiment	Локуси / loci
Клітини-свідки, 0,25 Гр / bystander cells, 0.25 Gy	3q21
Клітини-свідки, 1,0 Гр / bystander cells, 1 Gy	3q21; 4q31; 5q31; 11q23
Опромінені клітини, 0,25 Гр / irradiated cells, 0.25 Gy	6q27; 7p15; 8p11; 10p11
Опромінені клітини, 1,0 Гр / irradiated cells, 1 Gy	1p22; 1q21; 2q14; 2q31; 3p21; 5q31;6p21; 6q21;7q22; 8q22; 9p22; 9p13; 9q13; 10p11; 10q21; 11q23; 12q22; 12q24; 13q14; 14q24; 16q22; 17q25; 19p13; 20q13; 22q13

зазнавали дії радіації в малих дозах внаслідок професійної діяльності, у осіб, які перехворіли на гостру променеву хворобу другого ступеня (ГПХ-2) внаслідок опромінення під час ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС [22], а також C. Lee and O. Kamra в дослідах *in vitro* [23], L. Barrios – безпосередньо після сеансів радіотерапії [24] та K. Buckton після опромінення хворих на спондиліт [25].

Бенд 7q22 зареєстрований нами серед найбільш пошкоджуваних радіацією у осіб, які перехворіли на гостру променеву хворобу першого ступеня (ГПХ-1) [22], а також в дослідженнях M. Bauchinger et al., L. Barrios et al., K. Buckton et al., Y. Kano et al. [20, 24-26]. Бенд 3p21, як встановлено в наших попередніх дослідженнях, частіше пошкоджувався у осіб, які перехворіли на гостру променеву хворобу [22].

Загалом, аналіз місць локалізації найбільш пошкоджуваних смуг хромосом показав, що як у опромінених клітинах, так і в клітинах-свідках їх розташування найчастіше співпадало з «гарячими точками» пошкоджуваності хромосом при опроміненні та фрагільними сайтами [27].

Визначення питомої ваги еухроматинових та гетерохроматинових бендів серед загальної кількості зареєстрованих пошкоджень хромосом показало, що у всіх обстежених групах більш чутливими до дії радіації були еухроматинові райони хромосом (табл. 4). Такий розподіл радіаційно-індукованих пошкоджень узгоджується як з раніше проведеними нами дослідженнями, так і з даними M. Bauchinger та L. Barrios зі співавторами [20, 24]. Беручи до уваги, що від 53 до 61 % довжини геному є G-негативним [23, 28], можна вважати, що еухроматинові райони частіше пошкоджуються як в неопроміненому організмі, так і під час дії радіації.

Аналіз розподілу зареєстрованих в дослідженнях пошкоджень вздовж хромосом показав, що в опромінених в дозі 1 Гр клітинах та клітинах-свідках при опроміненні 1 Гр частка зареєстрованих в центр-

radiation as a result of their professional activity and in persons recovered from acute radiation sickness second degree of severity (ARS-2) due to irradiation under liquidation the consequences of Chornobyl disaster [22] and also by C. Lee and O. Kamra in the *in vitro* studies [23], L. Barrios – immediately after radiotherapy session [24] and K. Buckton after irradiation of patients with spondylitis [25].

Band 7q22 was detected by us among the most damaged loci in people recovered from acute radiation sickness first degree of severity (ARS-1) [22] and in M. Bauchinger et al., L. Barrios et al., K. Buckton et al., Y. Kano et al. studies [20, 24-26]. Band 3p21 as was shown in our previous studies more often damaged in patients recovered from acute radiation sickness [22].

Overall, the analysis of localization the most damaged chromosome bands showed that in both the irradiated cells and bystander cells their location often coincided with the «hot spots» of chromosome injury following irradiation and with fragile sites [27].

Determination the proportion of euchromatin and heterochromatin bends among the total number of registered chromosome damages showed that in all examined groups more sensitive to the radiation exposure were euchromatin regions of chromosomes (Table 4). Such distribution of radiation-induced damages agreed both with previously conducted our studies and with the data received by M. Bauchinger and L. Barrios et al. [20, 24]. Considering that from 53 to 61 % of the genome length is G-negative [23, 28], we can assume that euchromatin areas often damaged as in non-irradiated as in radiation-exposed organism.

Analysis the distribution of detected damages along chromosomes showed that in directly exposed in dose 1.0 Gy cells and in bystander cells at the same dose the proportion of breaks registered in the

Таблиця 4

Частка еухроматинових та гетерохроматинових бендів серед загальної кількості зареєстрованих пошкоджень хромосом

Table 4

The proportion of euchromatin and heterochromatin bands among the total number of registered chromosome damages

Варіанти досліду Variants of experiment	Еухроматинові бенди, % Euchromatin bands, %	Гетерохроматинові бенди, % Heterochromatin bands, %
Контроль / control	83	17
Клітини-свідки, 0,25 Гр / bystander cells, 0.25 Gy	86	14
Клітини-свідки, 1,0 Гр / bystander cells, 1.0 Gy	88	12
Опромінені клітини, 0,25 Гр / bystander cells, 0.25 Gy	86	14
Опромінені клітини, 1,0 Гр / bystander cells, 1.0 Gy	82	18

ромерних районах хромосом (p11-cen-q11) розривів була меншою, ніж в контролі ($p < 0.05$) (табл. 5).

Отримані дані узгоджуються з результатами наших попередніх досліджень, коли в осіб, які зазнали опромінення у високих дозах та перехворіли на ГПХ, відсоток зареєстрованих в центромерних районах хромосом розривів був меншим, ніж в контрольній групі ($p < 0.05$) [22] та співставні з даними M. Bauchinger та K. Buckton, які встановили, що кількість локалізованих у центромерному районі пошкоджень при опроміненні in vitro становила 8 та 10 %, відповідно [20, 21].

Пошкодження термінальних бендів в опромінених клітинах не мало статистично достовірної різниці з контрольними показниками ($p > 0.05$). Оскільки теломери відіграють значну роль в стабілізації хромосом [29, 30], зареєстрований результат свідчить про стабільність геному обстежених нами осіб. Заслуговує на увагу і той факт, що пошкоджуваність термінальних бендів у клітинах свідках була нижчою, ніж в контролі ($p < 0.05$), що, можливо, може бути наслідком певної стимуляції процесів репарації в теломерних районах хромосом при розвитку ефек-

centromeric regions of chromosomes (p11-cen-q11) was lower than in control ($p < 0.05$) (Table 5).

The data received consistent with the results of our previous studies, when in persons exposed to high radiation doses and recovered from ARS the percentage of chromosome breaks registered in the centromeric regions was lower than in the control group ($p < 0.05$) [22] and are comparable to data of M. Bauchinger and K. Buckton which established that number of localized damages in centromeric region under irradiation in vitro was 8 and 10 %, respectively [20, 21].

Damages in terminal bands of irradiated cells had no statistically significant difference with control parameters ($p > 0.05$). Because telomeres play an important role in chromosomes' stabilizing [29, 30], the results received testifies stability the genome of examined individuals. Noteworthy is the fact that vulnarability of terminal bands in bystander cells was lower than in control ($p < 0.05$), which may be the result the stimulation of repair processes in the telomeric regions of chromosomes at the development of bystander effect

Таблиця 5

Частка розривів, що локалізувались в центромерних районах та термінальних бендах, від загальної кількості зареєстрованих пошкоджень хромосом

Table 5

The proportion of breaks that localized in centromeric regions and terminal bands from the total number of registered chromosome damages

Варіанти досліду Variants of experiment	Центромерні райони хромосом, % Centromeric regions, %	Термінальні бенди, % Terminal bands, %
Контроль / control	11,1	33,3
Клітини-свідки, 0,25 Гр / bystander cells, 0.25 Gy	12,0	28,0
Клітини-свідки, 1,0 Гр / bystander cells, 1 Gy	5,3	28,0
Опромінені клітини, 0,25 Гр / irradiated cells, 0.25 Gy	9,5	31,0
Опромінені клітини, 1,0 Гр / irradiated cells, 1 Gy	7,1	32,2

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ту свідка, спрямованої на захист цілісності і стабільності геному клітин.

ВИСНОВОК

Таким чином, проведений аналіз розподілу індукованих радіацією розривів серед хромосом та їх бендів показав, що в опромінених клітинах та клітинах-свідках частота пошкоджених бендів та кількість розривів, які локалізувались в них, перевищувала контрольну. Хромосоми пошкоджувались відповідно до їх відносної довжини. Разом з тим, у всіх варіантах досліду зустрічались хромосоми та бенди, що були пошкоджені частіше. Аналіз місць локалізації найбільш пошкоджуваних смуг хромосом показав, що як в опромінених клітинах, так і в клітинах-свідках їх розташування частіше співпадало з «гарячими точками» пошкоджуваності хромосом при опроміненні та фрагільними сайтами. Більш чутливими до іонізуючого випромінювання були G-негативні бенди хромосом. Пошкоджуваність термінальних бендів в опромінених клітинах не мала достовірної різниці з контролем, а у клітинах свідках була нижчою від контрольної ($p < 0.05$).

aimed at protect the integrity and stability of the cells' genome.

CONCLUSION

Thus, analysis the distribution of radiation induced breaks between chromosomes and their bands showed that both in directly irradiated cells and in bystander cells the frequency of damaged bands and number of breaks, which localized in them exceeded control values. Chromosomes were damaged according to their relative lengths. However, in all variants of the experiment encountered certain chromosomes and their bands that more often damaged. Analysis the places of localization the most damaged chromosome bands showed that location of bands with increasing number of breaks often coincided with the «hot spots» of chromosome damages following radiation exposure and with fragile sites. More sensitive to irradiation were G-negative euchromatin chromosome bands, in which were localized 82–88 % breaks. Damageability of telomeric regions in the irradiated cells had no significant difference from the control, while in bystander cells was even lower than control values ($p < 0.05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Radiation-induced breakpoint misrejoining in human chromosomes: random or non-random / K. L. Johnson, D. J. Brenner, J. Nath et al. // Int. J. Radiat. Biol. - 1999. - Vol. 75, no. 2. - P. 131-141.

2. Chromosome breakpoint distribution of damage induced in peripheral blood lymphocytes by densely ionizing radiation / R. M. Anderson, N. D. Sumption, D. G. Papworth, D. T. Goodhead // Int. J. Radiat. Biol. - 2006. - Vol. 82, no. 1.- P. 49-58.

3. Murugesan R. Radiation-induced chromosomal hot spots at G1 and G2 stages of human lymphocytes in culture // Indian J. Hum. Genet. - 2003. - Vol. 9, no. 1.- P. 21-24.

4. Wright E. G. Commentary on radiation-induced bystander effects / E. G. Wright // Hum. Exp. Toxicol. - 2004. - Vol. 23, no. 2. - P. 91-94.

5. Wright E. Mechanisms of non- targeted effects (14 червня) 2010 [Electronic resource] / E. Wright. - Available from : https://www.note-ip.org/Meetings_and_events/ NOTE_ Workshops.

6. Шеметун О. В. Дослідження модифікації ефекту свідка, індукованого рентгенівським випромінюванням в умовах in vitro / О. В. Шеметун, О. О. Талан // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2014. - Вип. 19. - С. 371-376.

7. Azzam E. I. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect / E. I. Azzam, S. M. de Toledo, J. B. Little // Oncogene. - 2003. - Vol. 22. - P. 7050-7057.

8. Shemetun O. V. Cytogenetic peculiarities of induction and persistence the bystander effect in human blood lymphocytes / O. V. Shemetun, O. O. Talan, M. A. Pilinska // Tsitol. Genet. - 2014. - Vol. 48 (4). - P. 51-58.

REFERENCES

1. Johnson KL, Brenner DJ, Nath J, et al. Radiation-induced breakpoint misrejoining in human chromosomes: random or non-random. Int J Radiat Biol. 1999;75(2):131-41.

2. Anderson RM, Sumption ND, Papworth DG, Goodhead DT. Chromosome breakpoint distribution of damage induced in peripheral blood lymphocytes by densely ionizing radiation. Int J Radiat Biol. 2006;82(1):49-58.

3. Murugesan R. Radiation-induced chromosomal hot spots at G1 and G2 stages of human lymphocytes in culture. Indian J Hum Genet. 2003;9(1):21-4.

4. Wright EG. Commentary on radiation-induced bystander effects. Hum Exp Toxicol. 2004;23(2):91-4.

5. Wright E. Mechanisms of non- targeted effects (14 червня) 2010 [Internet]. Available from: https://www.note-ip.org/Meetings_and_events/ NOTE_ Workshops.

6. Shemetun OV, Talan OO. Investigation of modification X-ray induced bystander effect in vitro. Probl Radiac Med Radiobiol. 2014;19:371-6.

7. Azzam EI, de Toledo SM, Little JB. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect. Oncogene. 2003;22:7050-7.

8. Shemetun OV, Talan OO, Pilinska MA. Cytogenetic peculiarities of induction and persistence the bystander effect in human blood lymphocytes. Tsitol Genet. 2014;48(4):51-8.

9. Nagasawa H. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha- particles / H. Nagasawa, J. B. Little // Cancer Res. - 1992. - Vol. 52. - P. 6394-6396.

10. DNA double-strand breaks form in bystander cells after microbeam irradiation of three-dimensional human tissue models / O. A. Sedelnikova [et al.] // Cancer Res. - 2007. - Vol. 67, no. 9. - P. 1-8.

11. Hungerford D. A. Leukocytes cultured from small inocula of whool blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCL / D. A. Hungerford // Stain Technol. - 1965. - Vol. 40, no. 6. - P. 333-338.

12. Шеметун О. В. Модель для дослідження радіаційно-індукованого «ефекту свідка» з використанням лімфоцитів периферичної крові людини / О. В. Шеметун, О. О. Талан, М. А. Пілінська // Журнал АМН України. - 2006. - Т. 12, № 3. - С. 556-565.

13. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини : методичні рекомендації / КМАПО МОЗ України. - Київ, 2003. - 23 с.

14. An International system for human cytogenetic nomenclature: high-resolution banding (2013) / Standing committee on Human Cytogenetic nomenclature. - Basel : Karger, 2013. - 140 p.

15. Хромосомы человека : атлас / А. Ф. Захаров, В. А. Бенюш, Н. П. Кулешов, Л. И. Барановская. - М. : Медицина , 1982. -263 с.

16. Morton N. E. Parameters of the human genome / N. E. Morton // Proceeding of the National Academy of Scinces USA. - 1991. - Vol. 88. - P. 7474-7476.

17. Атраментова Л. А. Статистические методы в биологии / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. - Горловка : Ліхтар, 2008. - 248 с.

18. Ohtaki K. G-banding analysis of radiation-induced chromosome damage in lymphocytes of Hiroshima A-bomb survivors / K. Ohtaki // Jpn. J. Hum. Genet.- 1992.- Vol. 37. - P. 245-262.

19. Chromosome analysis by fluorescence in situ hybridization: further indications for a non-DNA-proportional involvement of single chromosomes in radiation-induced structural aberrations / S. Knehr, H. Zitzelsberger, H. Braselmann [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. - 1996. - Vol. 70, no. 4. - P. 385-392.

20. Bauchinger M. Distribution of radiation lesions in human chromosomes and dose-effect relation analysed with G-banding / M. Bauchinger, G. Gotz // Radiat. Environm. Biophys. -1979. - Vol. 16. - P. 355-366.

21. Buckton K. E. Identification with G and R banding of breakage points in human chromosomes by in vitro X-irradiation / K. E. Buckton // Int. J. Radiat. Biol. - 1976. - Vol. 29, no. 5. - P. 475-488.

22. Shemetun O. V. The distribution of radiation-induced breaks in the chromosomes of irradiated subjects / O. V. Shemetun, M. A. Pilins'ka, H. M. Shemetun // Tsitol. Genet. - 2000. - Vol. 34 (4). - P. 10-15.

23. Lee C. L. Y. The pattern of radiation-induced transmissible aberrations in a human cell culture / C. L. Y. Lee, Kamra O. // Hum. Genet. - 1981. - Vol. 57. - P. 380-384.

24. Barrios L. Cytogenetic effects of radiotherapy. Breakpoint distribution in induced chromosome aberrations / L. Barrios, R. Miro, M. R. Caballin // Cancer Genet. - 1989. - Vol. 41. - P. 61-70.

25. Buckton K. E. Chromosome aberrations in pations treated with X-irradiation for ankylosing spondylitis / K. E. Buckton // Radiation-induced chro-

9. Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. Cancer Res. 1992;52:6394-6.

10. Sedelnikova OA, Nakamura A, Kovalchuk O, Koturbash I, Mitchell SA, Marino SA, et al. DNA double-strand breaks form in bystander cells after microbeam irradiation of three-dimensional human tissue models. Cancer Res. 2007;67(9):1-8.

11. Hungerford DA. Leukocytes cultured from small inocula of whool blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCL. Stain Technol. 1965;40(6):333-8.

12. Shemetun O, Talan O, Pilinska M. [Model for detection of radioinduced «bystander effect» with the help of human peripheral blood lymphocytes]. Zhurnal Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy. 2006;12(3):556-65. Ukrainian.

13. Kyivska medychna akademiia pisliadyplomnoi osvity Ministry of Health of Ukraine. [Cytogenetic methods of investigation of human chromosomes: methodic recommendations]. Kyiv; 2003. 23 p. Ukrainian.

14. Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. An International system for human cytogenetic nomenclature: high-resolution banding (2013). Basel: Karger; 2013. 140 p.

15. Zakharov AF, Benyush VA, Kuleshov NP, Baranovskaya LI. [Human chromosomes: atlas]. Moscow: Meditsina; 1982. 263 p. Russian.

16. Morton NE. Parameters of the human genome. Proceeding of the National Academy of Scinces USA. 1991;88:7474-6.

17. Atramentova LA, Utevskaya AM. [Statistical methods in biology]. Horlovka: Likhtar; 2008. 248 p. Russian.

18. Ohtaki K. G-banding analysis of radiation-induced chromosome damage in lymphocytes of Hiroshima A-bomb survivors. Jpn J Hum Genet. 1992;37:245-62.

19. Knehr S, Zitzelsberger H, Braselmann H, Nahrstedt U, Bauchinger M. Chromosome analysis by fluorescence in situ hybridization: further indications for a non-DNA-proportional involvement of single chromosomes in radiation-induced structural aberrations. Int J Radiat Biol. 1996;70(4):385-92.

20. Bauchinger M, Gotz G. Distribution of radiation lesions in human chromosomes and dose-effect relation analysed with G-banding. Radiat Environm Biophys. 1979;16(4):355-66.

21. Buckton KE. Identification with G and R banding of breakage points in human chromosomes by in vitro X-irradiation. Int J Radiat Biol. 1976;29(5):475-88.

22. Shemetun OV, Pilins'ka MA, Shemetun HM. The distribution of radiation-induced breaks in the chromosomes of irradiated subjects. Tsitol Genet. 2000;34(4):10-5.

23. Lee CLY, Kamra O. The pattern of radiation-induced transmissible aberrations in a human cell culture. Hum Genet. 1981;57:380-4.

24. Barrios L, Miro R, Caballin MR. Cytogenetic effects of radiotherapy. Breakpoint distribution in induced chromosome aberrations. Cancer Genet. 1989;41:61-70.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

mosome damage in man / ed. by T. Ishihara, M. S. Sasaki. - New York : Liss, 1983. - P. 491-511.

26. Kano Y. Site-specific chromosomal rearrangements induced in human diploid cells by X-irradiation / Y. Kano, J. B. Little // Cytogenet. Cell Genet. - 1986. - Vol. 41. - P. 22-29.

27. Kimio Tanaka. Distribution of breakpoints on chromatid-type aberration induced by three different radiations, in relation to fragile sites / Kimio Tanaka, Nanao Kamada // Indian J. Sci. Technol. - 2009. - Vol. 2, no. 9. - P. 1-9.

28. Non-random distribution of chromosome breaks in lymphocytes of atomic bomb survivors / K. Tanaka, M. Kamada, T. Ohkita, A. Kuramoto / J. Radiat. Res. - 1983. - Vol. 24. - P. 291-304.

29. Day J. P. Telomeres and their possible role in chromosome stabilization / J. P. Day, B. A. Marder, W. F Morgan // Enviromen Mol Mugen. - 1993. - Vol. 22, no. 4. - P. 245-249.

30. Meltzer P. S. Telomere capture stabilized chromosome breakage / P. S. Meltzer, X. Y. Guan, J. M. Trent // Nature genetics. - 1993. - Vol. 4, no. 3. - P. 252-255.

25. Buckton KE. Chromosome aberrations in pations treated with X-irradiation for ankylosing spondylitis. In: Ishihara T, Sasaki MS, editors. Radiation-induced chromosome damage in man. New York: Liss; 1983. p. 491-511.

26. Kano Y, Little JB. Site-specific chromosomal rearrangements induced in human diploid cells by X-irradiation. Cytogenet Cell Genet. 1986;41:22-9.

27. Tanaka Kimio, Kamada Nanao. Distribution of breakpoints on chromatid-type aberration induced by three different radiations, in relation to fragile sites. Indian J Sci Technol. 2009;2(9):1-9.

28. Tanaka K, Kamada M, Ohkita T, Kuramoto A. Non-random distribution of chromosome breaks in lymphocytes of atomic bomb survivors. J Radiat Res. 1983;24:291-304.

29. Day JP, Marder BA, Morgan WF. Telomeres and their possible role in chromosome stabilization. Environ Mol Mugen. 1993;22(4):245-9.

30. Meltzer PS, Guan XY, Trent JM. Telomere capture stabilized chromosome breakage. Nature genetics. 1993;4(3):252-5.

Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. Biochim Biophys Acta. 2001;1512:251-8.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2016 *Received: 02.08.2016*

УДК 575.224.6:624.131.26

В. Н. Шкарупа[1]✉, С. В. Клименко[2], В. В. Талько[2]

[1]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна
[2]Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

МОДИФІКАЦІЯ ГУМАТОМ НАТРІЮ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ХРОМОСОМ В *ALLIUM*-ТЕСТІ

Мета роботи: цитогенетичний аналіз ефектів гумату натрію при індукованому γ-опроміненням мутагенезі в Allium-тесті.

Матеріали і методи. Аналіз клітин кореневої меристеми проростків насіння Allium cepa L. проводили ана-телофазним методом. Досліджували вплив гумату натрію (100 мг/л) на цитогенетичні ефекти γ-опромінення (^{137}Cs) в дозах 5, 10 і 20 Гр.

Результати. Було виявлено антимутагенний ефект гумату натрію, що дозволяє розглядати його в якості потенційного терапевтичного модифікатора радіаційних пошкоджень. Антимутагенний ефект гумату натрію зростає зі збільшенням дози опромінення. Виявлена диференційна активність препарату по відношенню до різних типів аберацій, найбільш ефективним є зменшення частоти маркерів радіаційного мутагенезу – аберацій хромосомного типу, менша ефективність проявляється по відношенню до довготривалих потенційних змін хромосом, порівняно з короткоживучими.

Висновки. Показано множинність механізмів реалізації антимутагенних властивостей гумату натрію при індукованому γ-опроміненням мутагенезі в Allium-тесті.

Ключові слова: антимутагенез, гумат натрію, γ-опромінення, Allium-тест.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 159–171.

V. M. Shkarupa[1]✉, S. V. Klymenko[2], V. V. Talko[2]

[1]National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pyrohova str., Vinnytsya, 21018, Ukraine
[2]State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Modification of radiation-induced chromosome damage in *Allium*-test by sodium humate

Objective. Cytogenetic analysis of the effects of sodium humate in induced γ-irradiation mutagenesis in Allium-test.

Materials and methods. Analysis of the root meristem cells of Allium cepa L. seeds carried by ana-telophase. Investigated the effect of sodium humate (100 mg/l) on cytogenetic effects γ-irradiation (^{137}Cs) at doses of 5, 10 and 20 Gy.

Results. Antimutagenic effect of sodium humate was revealed, what allows to consider it as potential therapeutic modifier of radiation damage. Antimutagenic effect of sodium humate increased with increasing irradiation dose. Spotted differential activity of the drug with respect to various types of aberrations are most effectively reducing the frequency of radiation markers mutagenesis – chromosomal aberrations manifested in lower efficiency of long term survivors against potential changes of chromosomes compared with short-lived.

Conclusions. Revealed different mechanisms for implementing antimutagenic properties of sodium humate in condition of γ-irradiation-induced mutagenesis in Allium-test.

Key words: antimutagenesis, sodium humate, γ-irradiation, Allium-test.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:159–171.

✉ Шкарупа Володимир Миколайович, e-mail: shkarupa_vlad@bigmir.net

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ВСТУП

Вивчення механізмів дії природних біологічно активних речовин з адаптогенними властивостями є перспективним щодо розробки антимутагенних радіопротекторних засобів на їх основі. На сьогодні в науковій літературі зростає кількість публікацій, присвячених дослідженням біологічної активності гумінових речовин (ГР) та використанню гумінових препаратів в медицині [1–6]. ГР – комплекс природних полімерних сполук, продуктів процесів гуміфікації, які містяться в грунті, торфі, бурому вугіллі, сапропелях та ін. Основний компонент ГР – гумінові кислоти, фізіологічно активною формою яких є їх солі (гумати). Особливістю будови ГР є насиченість їх макромолекул різноманітними функціональними групами: карбоксильними, фенольними і спиртовими гідроксилами, хіноїдними групами, метоксилами, аміно- і амідогрупами [2]. Такі структурні особливості ГР дозволяють їм брати участь у різноманітних окисно-відновних реакціях, фермент-субстратних взаємодіях, впливати на осмотичний тиск, утворювати комплексні сполуки халатного типу, що в кінцевому рахунку й обумовлює широкий спектр фізіологічної активності [3, 5].

Надзвичайно інтенсивні дослідження ГР протягом останнього десятиріччя свідчать про потенційні можливості значного розширення фармакологічного спектру їх застосування. Окрім стимуляції процесів росту, мембранотропної активності, посилення енергетичної забезпеченості клітинних процесів, ГР є ефективними сорбентами важких металів, поліароматичних вуглеводнів, пестицидів, радіонуклідів [3-9]. Виявлено, що ГР призводять до зміни ступеня окислення актинидів, переводячи їх в малорухомі форми, що сприяє обмеженню їх міграційної здатності у довкіллі [9]. Описана антиоксидантна, імуностимулююча, протизапальна, антивірусна і протипухлинна активність ГР [2–5, 10–15]. Показано, що вплив ГР обумовлює зміни профілю експресії понад 30 генів, процеси метилування ДНК [16, 17].

Незважаючи на тривалу історію дослідження ГР, у зв'язку зі складністю гетерополімерної структури гумінових кислот, на сьогодні неможливо виділити в їхніх макромолекулах визначені дескриптори, які обумовлюють фізіологічну активність. Різноманітність біологічних ефектів ГР неможливо звести до єдиного механізму, підтвердженням цього є поліфункціональність препаратів з гумінових речовин. Відповідно, механізм дії таких продуктів не зводиться до єдиної функції, а може бути комплексним, кінцевий ефект же визначається певною рівнодійною. Можливий варі-

INTRODUCTION

The study of the mechanisms of action of natural bioactive substances with adaptogenic properties is perspective to develop antimutagenic radioprotective tools based on them. Currently, the scientific literature contains a large amount of information about the biological activity of humic substances (HS) and applying the preparations on their basis in medicine [1–6]. HS – is a complex of natural polymer compounds, products of humification, which are contained in the soil, peat, brown coal, sapropel and others. The main component of the HS – humic acid, the physiologically active form of which are salts (humates). The feature of HS is the saturation of its molecules by most diverse functional groups: carboxyl, phenolic and alcoholic hydroxyls, quinoid groups, methoxy, amino and amido groups [2]. These structural features of HS allow them to participate in a variety of redox reactions, enzyme-substrate interactions, affect the osmotic pressure, to form complex compounds chelated type, that ultimately provides the widest range of HS biological activity [3, 5].

Extremely intense study of HS in the last decade show the potential of a significant expansion of the existing today pharmacological spectrum of their application. In addition to the stimulation of growth, membranotropic activity, enhancing energy security of cellular processes, the activation of protein synthesis, HS are effective adsorbents of heavy metals, radionuclides, surfactants, pesticides [3-9]. Revealed that HS lead to a change in oxidation actinides, translating them into inactive forms, which helps limit the ability of migration in the environment [9]. The scientific literature describes their antioxidant, immunostimulatory, anti-inflammatory, antiviral and antitumor activity [2–5, 10–15]. It is shown, that under the influence of HS varies expression profile of more than 30 genes, DNA methylation processes [16, 17].

Despite a long history of studying HS, due to the extreme complexity of the heteropolymer structure of humic acids, is not yet possible to identify in their macromolecules certain descriptors, causing physiological activity. The diversity of their biological effects can not be reduced to a single mechanism. Proof of this is the multifunctionality of products of humic substances. Accordingly, the mechanism of action of these products can not be reduced to a single function, but be complex, but the effect is determined by a certain resultant. The

ант, коли діє лише комплекс в цілому і неможливо виокремити його окремі компоненти, кожен з яких сам по собі виявляється неефективним [1, 4, 5].

Хоча доведені антимутагенні властивості ГР по відношенню до ряду хімічних мутагенів, дані щодо антимутагенних/мутагенних властивостей ГР залишаються неоднозначними, незважаючи на їх низьку токсичність [17, 18]. Існуючі дослідження радіопротекторних властивостей ГР переважно стосуються таких параметрів як виживаність опромінених тварин, антиоксидантний статус, «детоксикація радіонуклідів» [8, 9, 19, 20]. Особливості ж модифікації гуматами цитогенетичних ефектів опромінення залишаються мало дослідженими.

МЕТА

Метою роботи було провести цитогенетичний аналіз ефектів препарату, який найчастіше використовується в дослідженнях біологічної активності ГР – гумату натрію, при його дії після γ-опромінення в *Allium*-тесті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Як тест-систему використовували клітини апікальної меристеми проростків насіння *Allium cepa L.*; γ-опромінення (^{137}Cs) насіння проводили на установці IBL 437C (Франція) в дозах: 5, 10, 20 Гр (потужність дози 2,46 Гр/хв). Насіння вносили в експериментальні розчини протягом (30 ± 15) хв після опромінення і пророщували при температурі 25 °С протягом 72 год. Використовували гумат натрію («Агрохімпак», Україна) в концентрації 100 мг/л, в контролі – дистильована вода.

Цитогенетичний аналіз клітин кореневої меристеми проводили в першому мітотичному циклі ана-телофазним методом на тимчасових препаратах, пофарбованих ацетоорсеїном. Для оцінки впливу гумату натрія використовували комплекс цитогенетичних критеріїв: частота аберантних ана-телофаз (ЧАА) і аберацій хромосом; пошкодженість аберантної клітини (ПАК – кількість аберацій на аберантну клітину); частота мультиаберантних клітин (МАК); розподіл аберацій хромосом по клітинах; спектр аберацій – враховували аберації хроматидного і хромосомного типів.

Ефективність антимутагенної дії оцінювали за величиною редукційного фактора (РФ), що характеризує ступінь інгібування індукованого мутагенезу під впливом модифікатора. РФ розраховували для критеріїв ЧАА ($РФ_1$) і частота аберацій хромосом ($РФ_2$):

$$РФ = \frac{M - (AM + M)}{M} \cdot 100\ \%, \qquad (1)$$

variant is only valid when the complex is in general, impossible to distinguish individual components, each of which in itself is ineffective [1, 4, 5].

Identified anti-mutagenic properties of HS in relation to a number of chemical mutagens, and the data on the antimutagenic / mutagenic properties of HS are inconsistent, in spite of their low toxicity [17, 18]. Existing research of radioprotective properties of HS primarily related to such parameters as survival of irradiated animals, antioxidant status, «detoxification radionuclides» [8, 9, 19, 20]. Studies of the modification of HS cytogenetic effects of radiation are still poorly understood.

OBJECTIVE

The aim of this work was to conduct a cytogenetic analysis of effects of the preparation, which is most commonly used in studies of the biological activity of HS – sodium humate, with his actions after γ-irradiation *Allium*-test.

MATERIALS AND METHODS

As a test system using cell apical meristem seedlings *Allium cepa L.*; γ-irradiation (^{137}Cs) seeds was carried out by setting the IBL 437C (France) at doses of 5, 10, 20 Gy (dose rate 2.46 Gy/min). Seeds were added to experimental solution for 30 ± 15 min. after irradiation and were grown at 25 °C for 72 h. We used sodium humate («Ahrohimpak», Ukraine) at a concentration of 100 mg/l in the control – distilled water.

Cytogenetic analysis of root meristem cells was carried out in the first mitotic cycle, using ana-telophase method on temporary preparations stained atsetoorseinom. Cytogenetic criteria were applied to evaluate the effect of sodium humate complex: frequency of aberrant ana-telophases (FAA) and aberrations, damage aberrant cells (PAC – the number of aberrations per aberrant cell), frequency of multiaberrant cells (FMC), distribution of aberrations in cells, the spectrum of aberrations – were accounted aberrations of chromatid and chromosome types.

Efficiency of antimutagenic action was estimated on a reduction factor (RF), which characterizes the degree of inhibition induced mutagenesis under the influence of modifier. RF was calculated by the FAA criteria (RF_1) and the frequency of aberrations (RF_2):

$$RF = \frac{M - (AM + M)}{M} \cdot 100\ \%, \qquad (1)$$

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

де *М* – ЧАА або частота аберацій (для $РФ_1$ і $РФ_2$, відповідно), індукованих мутагеном; *АМ* + *М* – ЧАА або частота аберацій (для $РФ_1$ и $РФ_2$, відповідно) при дії і мутагена, і модифікатора. Статистичну обробку результатів проводили відповідно до загальноприйнятих методик, вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою точного двостороннього критерію Фішера [21].

where *М* – FAA or aberration frequency (for RF_1 and RF_2 respectively) induced by mutagen; *АМ* + *М* – FAA or aberration frequency (for RF_1 and RF_2, respectively) at the combined action of the mutagen and the modifier. Statistical processing of the experimental data was performed according to conventional methods, reliability of differences was assessed using the exact two-tailed Fisher's criterion [21].

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження впливу гумату натрію на рівень пошкоджень хромосом, індукованих γ-опроміненням представлені в таблиці 1.

Вплив гумату натрію в концентрації 100 мг/л на неопромінене насіння не призводив до достовірних змін спонтанного рівня мутагенезу. Пророщування опроміненого насіння в розчині препарату призводило до достовірного зменшення частоти радіаційно-індукованих ана-телофаз ~ на 40–55 %. В даному випадку гумат натрію можна вважати терапевтичним радіопротектором, оскільки його ефективність проявляється при дії після опромінення [22].

Поліфенольна структура гуматів дозволяє прогнозувати у них наявність антиоксидантних властивостей, що було підтверджено в багатьох дослідженнях [1, 4, 5, 14, 15, 20, 23]. Найбільш ефективно зниження частоти аберацій хромосом відбувається при застосуванні антиоксидантів перед опроміненням, оскільки радіаційно-індуковані АФК є реакційно активними і «короткоживучими». Однак, існують дані і

RESULTS AND DISCUSSION

The results of studying the effect of the level of sodium humate chromosome damage, induced by γ-irradiation are presented Table 1.

Effect of sodium humate concentration of 100 mg/l in the irradiated seeds did not result in significant changes in the level of spontaneous mutagenesis. When irradiated seeds were germinated in a solution of sodium humate, it leads to a significant decrease in the frequency of radiation-induced ana-telophase at ~ 40–55 %. In this case sodium humate can be considered as therapeutic radioprotectors, because its effectiveness is manifested in action after irradiation [22].

Polyphenolic structure of humates suggests presence of antioxidant properties, that have been repeatedly described in the literature [1, 4, 5, 14, 15, 20, 23]. The most effective reduction in the frequency of chromosome aberrations is in the application of antioxidants prior to irradiation, since the radiation-induced ROS are reactive and short-lived. Howewer, there are data of their anti-

Таблиця 1

Цитогенетичні показники в клітинах меристеми проростків опроміненого насіння *Allium cepa L.* при дії гумату натрію

Table 1

Cytogenetic indices in meristematic cells of seedlings irradiated seeds *Allium cepa L.* under the influence of sodium humate

Доза γ-опромінення, Гр γ-irradiation dose Gy	Концентрація гумату Na, мг/л Concentration of Na humate, mg/l	ЧАА, % M ± m FAA, % M ± m	$РФ_1$, % RF_1, %	Кількість аберацій / 100 клітин, M±m Aberrations / 100 cells, M ± m	$РФ_2$, % RF_2, %	ПАК PAC
0	0	2,00 ± 0,51	-	2,00 ± 0,51	-	1,00
0	100	2,01 ± 0,55	-	2,32 ± 0,59	-	1,15
5	0	5,80 ± 0,81	-	6,88 ± 0,88	-	1,19
10	0	9,64 ± 1,10	-	15,43 ± 1,34	-	1,60
20	0	20,15 ± 1,42	-	27,61 ± 1,58	-	1,37
5	100	3,45 ± 0,49*	40,52	4,95 ± 0,58**	28,05	1,44
10	100	4,88 ± 0,51*	49,38	7,13 ± 0,61*	53,79	1,46
20	100	9,05 ± 0,97*	55,09	14,34 ± 1,19*	48,06	1,58

Примітка. * – $p < 0,05$, порівняно з варіантом – тільки опромінення; ** – $p = 0,07$, порівняно з варіантом – тільки опромінення.
Note. * – $p < 0.05$, compared to the effect of irradiation; ** – $p = 0.05$, compared to the effect of irradiation.

щодо антимутагенних ефектів антиоксидантів при їх застосуванні після опромінення. Одним з можливих пояснень терапевтичних (а не тільки профілактичних) антимутагенних властивостей АО може бути те, що дія радіаціїї призводить до порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, а дія антиоксидантів у постпроменевий період сприяє його стабілізації. В дослідженнях А. В. Бузлама [9] введення лігногумату тваринам після індукції оксидантного стресу забезпечувало не тільки зниження вмісту продуктів ПОЛ, але й компенсаторне зменшення надлишкової активації ферментативного ланцюга антиоксидантного захисту. Вплив гумінового препарату на антирадикальну і антиокислювальну активність гідро- та ліпофільних фракцій тканин характеризувався перерозподілом ліпофільних АО з печінки в кров і тканини, а гідрофільних, навпаки, з тканин в печінку [15]. Таким чином, вплив гуматів на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз не вичерпується «перехопленням» АФК, а має більш складний, системний характер, коли відбувається активація різноманітних регуляторних шляхів на клітинному та тканинному рівнях. Терапевтичний антимутагенний ефект гумату натрію за критерієм ЧАА в наших експериментах, дозволяє зробити припущення про наявність подібних, системних механізмів впливу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Про складний механізм радіопротекторного впливу гумату натрію на генетичному рівні свідчать особливості залежності антимутагенного ефекту від рівня індукованого мутагенезу. Зокрема, це більша ефективність препарату при збільшенні дози опромінення. За критерієм ЧАА спостерігається дозова залежність такого ефекту – значення $РФ_1$ при опроміненні в дозах 5, 10 і 20 Гр складають 40,52; 49,38 та 55,09 %, відповідно (див. табл. 1). За критерієм загальної частоти аберацій хромосом (показник $РФ_2$) – картина дещо інша. Зниження загальної частоти аберацій хромосом на 28,05 % під впливом гумату натрію після опромінення насіння в дозі 5 Гр (при частоті радіаційно-індукованих аберацій хромосом 6,88 ± 0,88 аберацій/100 клітин) мало недостатній рівень статистичної значущості (p = 0,07). При підвищенні рівня радіаційно-індукованого мутагенезу до 15,43 ± 1,34 аберацій/100 клітин (при опроміненні в дозі 10 Гр) антимутагенний ефект гумату був достовірним і більш сильним ($РФ_2$ = 53,79%). При подальшому збільшенні рівня радіаційно-індукованого мутагенезу до 27,61 ± 1,58 аберацій/100 клітин (при опроміненні в дозі 20 Гр) антимутагенний ефект гумінового препарату ($РФ_2$ = 48,06 %)

mutagenic effects of antioxidants after exposure. One possible explanation of therapeutic (not only preventive) antimutagenic effects of AO may be that the radiation exposure leads to disruption of prooxidant-antioxidant homeostasis and action AO contributes to its stability. In studies A. V. Buzlama [9], injection of lignohumate to animals after induction of prooxidant stress not only provides reduction of lipid peroxidation products, but also a compensatory reduction in excessive activation of the enzymatic antioxidant defense level. Effect of humic preparation on antioxidant and antiradical activity of hydro-and lipophilic fractions of tissues is characterized by the redistribution of the lipophilic antioxidant from the liver in the blood and tissues, and hydrophilic, conversely, from the tissues to the liver [15]. Thus, the effect of humates on prooxidant-antioxidant homeostasis is not confined to the interception of the ROS, and has a more complex, systemic character, when occurs the activation of various intracellular regulatory pathways, and their selection of a cell may depend on the concentration of HS. Antimutagenic therapeutic effect of sodium humate on criterion of FAA in our experiments, suggest the presence of similar, systematic mechanisms to influence the prooxidant-antioxidant homeostasis.

On the complex mechanism of radioprotective sodium humate influence on the genetic level show features of antimutagenic effect depending on the level of induced mutagenesis. In particular, this is greater efficiency with increasing dose. On the criterion of the FAA was observed dose dependence of this effect – RF_1 indexes by irradiation on 5, 10 and 20 Gy values up to 40.52 %, 49.38 and 55.09 %, respectively (see Table 1). On criterion of overall incidence of chromosomes aberations (figure RF_2) – the picture is somewhat different. Reducing the total frequency of chromosomal aberrations on 28.5 % under the influence of sodium humate after irradiation seeds in dose of 5 Gy (when the frequency of radiation-induced aberrations chromosome aberrations 6.88 ± 0.88 / 100 cells) had insufficient statistical significance (p = 0.07). With increased level of radiation-induced mutagenesis to 15.43 ± 1.34 aberrations / 100 cells (irradiation dose of 10 Gy) humate antimutagenic effect was significant and stronger (RF_2 = 53.79 %). With further increase of radiation-induced mutagenesis to 27.61 ± 1.58 aberrations / 100 cells (irradiation dose of 20 Gy) antimutagenic effect of humic preparation (RF_2 =

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

достовірно не змінювався (див. табл. 1). Тобто, порівняння значення параметрів $РФ_1$ та $РФ_2$ при аналізі залежності антимутагенної дії гумату від рівня радіаційно-індукованого мутагенезу дає можливість припустити, що одним з механізмів реалізації радіопротекторних властивостей препарату при збільшенні рівня мутагенезу може бути не тільки зменшення загальної частоти аберацій, а й збільшення частки непошкоджених клітин.

Отримані результати опосередковано свідчать про те, що в реалізацію остаточного генопротекторного ефекту при різних рівнях індукованого мутагенезу можуть бути задіяні різні механізми. Можливо, виявлені в нашій роботі закономірності, певною мірою, обумовлені проявом еліситорних властивостей ГР, активацією механізмів неспецифічної резистентності до дії пошкоджуючих факторів [24, 25]. В науковій літературі неодноразово підкреслюються саме адаптогенні і антистресові властивості ГР, коли їх фізіологічна активність проявляється сильніше не за нормальних умов, а при біотичних та абіотичних стресах [23–25].

Як видно з табл. 1, антимутагенний ефект гумату натрію, в цілому, сильніше проявляється за критерієм ЧАА, ніж за критерієм загальної частоти аберацій хромосом: $РФ_1 > РФ_2$ (хоча слід зазначити, що у варіанті з опроміненням у дозі 10 Гр, ці показники достовірно не відрізняються). При дії гумату натрію, на фоні зменшення ЧАА і частоти аберацій хромосом спостерігається тенденція збільшення пошкодженості аберантної клітини (див. табл. 1). Тобто, під впливом гумінового препарату відбувається переважне зменшення кількості клітин з меншим числом аберацій, порівняно з більш пошкодженими клітинами. Розглядаючи можливі механізми таких ефектів, можна припустити, що за дії гумату натрію відбувається більш ефективна репарація пошкоджень в клітинах з малою кількістю пошкоджень ДНК при менш ефективній репарації в клітинах з більшим числом пошкоджень. В результаті клітини, які без впливу препарату при цитогенетичному аналізі входили до класу з однією реалізованою аберацією хромосом «переходять» до класу клітин без аберацій. Таке припущення опосередковано підтверджується результатами аналізу структури поклітинного розподілу аберацій хромосом. На рисунку 1 представлено співвідношення аберантних клітин з різним числом аберацій, виявлених в експерименті.

У варіантах експерименту за умов дії гумату натрію на опромінене насіння частка клітин з

48.06 %) was not significantly changed (see Table 1). That is, the comparison values RF_1 and RF_2 in analysis of antimutagenic effect depending on the level of radiation-induced mutagenesis of suggests that one of the mechanisms of radioprotective properties of the preparation in condition of increasing the level of mutagenesis can be not only reduce the overall frequency of aberrations, but also increase the share of undamaged cells.

The results indirectly suggest that the final implementation of gene-protective effect at different levels of induced mutagenesis can be employed various mechanisms. Perhaps identified patterns, to a certain extent, are due to the manifestation of eliciting properties of humic substances, the activation of mechanisms of nonspecific resistance to damaging factors [24, 25]. Researchers have repeatedly underlined exactly adaptogenic and anti-stress properties of HS, when their physiological activity shows up stronger not in the conditions of norm, but in the conditions of biotic and abiotic stresses [23–25].

As can be seen from Table1, antimutagenic effect of sodium humate shows up stronger for FAA criteria, than for the criterion frequency of aberrations: $RF_1 > RF_2$ (in a variant with an irradiation of 10 Gy, these indexes were not significantly different). Under the action of sodium humate, on a background of reduction the FAA and the frequency of aberrations, there is a tendency to increase the damage of aberrant cells (see Table 1). That is under the influence of humic preparation was observed preferential reduction cells with a less number of aberrations, compared to the more damaged cells. Considering the possible mechanisms, we can assume that the action of sodium humate is more effective in the repair of damaged cells with less number of aberration, with less efficient repair in cells with a large number of injuries. As a result, cells that without the influence of the preparation in cytogenetic analysis included in the class with 1-st realized chromosome aberration «transition» to a class of cells without aberrations. This is indirectly confirmed by analysis of whole-cell distribution of aberrations. Figure 1 shows the relationship of aberrants cells with a different number of aberrations, detected in the experiment.

In variants of the experiment by action of humate on irradiated seeds proportion of cells with

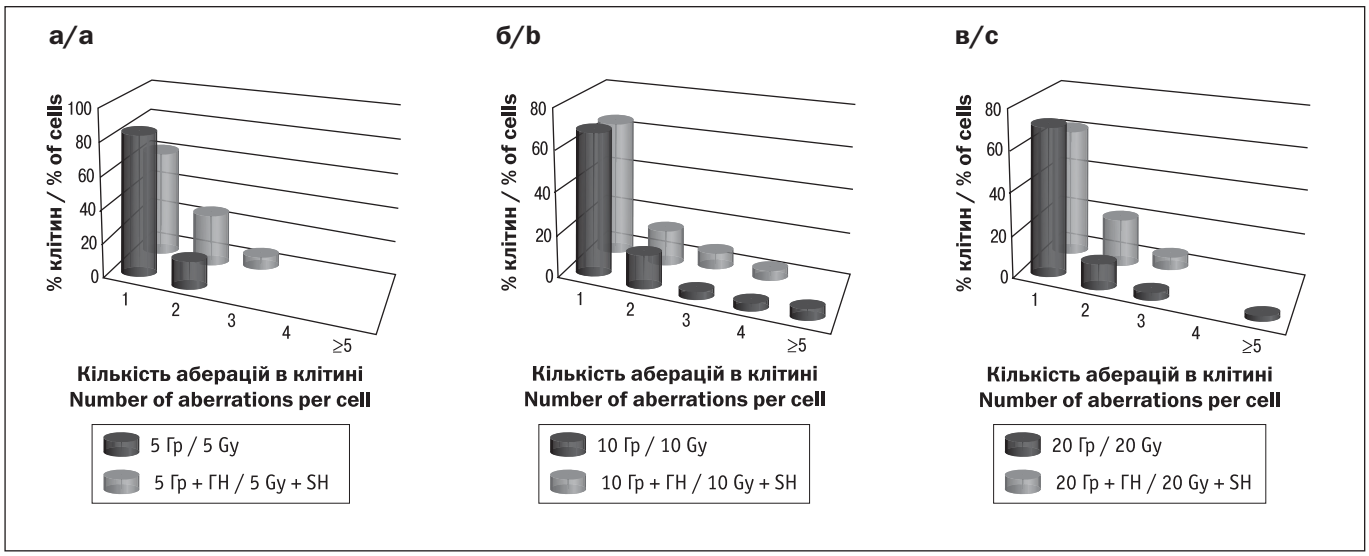


Рисунок 1. **Співвідношення клітин з різним числом аберацій хромосом (% від всіх аберантних клітин) при опроміненні в дозах 5 Гр (а), 10 Гр (б) і 20 Гр (в); 5 Гр + ГН, 10 Гр + ГН, 20 Гр + ГН – при дії гумату натрію на опромінене насіння, 5Гр, 10 Гр, 20 Гр – варіанти експерименту лише з опроміненням**

Figure 1. **Value cells with different number of chromosome aberrations (% of total aberrant cells) when irradiated at doses 5 Gy (a), 10 Gy (b) and 20 Gy (c); 5 Gy + SH, 10 Gy + SH, 20 Gy + SH – with impact of humate sodium on irradiated seeds, 5 Gy, 10 Gy , 20 Gy – variants of the experiment only with exposure.**

однією аберацією менша, ніж тільки при опроміненні. При цьому серед аберантних клітин спостерігається переважання частки клітин з двома та трьома аберраціями при дії гумату, порівняно з варіантами дослідів тільки з опроміненням (див. рис. 1).

При опроміненні в дозі 5 Гр у препаратах не виявлено клітин з трьома аберраціями. Але при дії гумату натрію на насіння, опромінене в цій дозі, незважаючи на достовірне значне зменшення (на 40,52 %) частоти аберантних клітин, у препаратах спостерігається поява клітин з трьома аберраціями, частка яких складала 6,25 % серед аберантних клітин (див. рис. 1а). Одним з можливих пояснень цього є припущення, що вплив гумінового препарату на репаративні процеси виявився недостатнім для ефективної елімінації всіх пошкоджень, але це обумовило відсутність «переключення» сильно пошкоджених клітин на шлях апоптозу. Разом з тим, слід зазначити, що радіопротекторний вплив гумату натрію обумовлює повну елімінацію мультиаберантних клітин з більше ніж п'ятьма аберраціями (див. рис. 1б і рис. 1в). Можливо, в даному випадку, маємо приклад реалізації різних шляхів антимутагенезу, індукованого гуматом натрію.

Привертає увагу різна ефективність гумінового препарату щодо зниження частоти аберацій хроматидного та хромосомного типів (рис. 2).

one aberration among aberrant cells is smaller, than in variants with only irradiation. Moreover, among the aberrant cells observed prevalence proportion of cells with 2 and 3-aberration by the action of humate, compared with variants with only irradiation experiments (see Figure 1).

By irradiation dose of 5 Gy in preparations were not found cells with 3 aberrations. But under the influence of sodium humate on seeds irradiated in that dose, despite the significant decrease (by 40.52 %) frequency of aberrant cells, in preparations were observed cells with 3 aberrations, whose share amounted to 6.25 % of aberrant cells (see Figure 1). One possible explanation for this is the assumption that the effect of humic preparation on reparative processes is insufficient for effective elimination of all damage, but it caused no «switch» severely damaged cells on the path of apoptosis. However, it should be noted that the radioprotective effect of sodium humate makes complete elimination of multyaberant cells with more than 5- th aberrations (see. Figures 1b and 1c). Perhaps, in this case, we have the example of the different ways of realization anti mutagenesis, induced by sodium humate.

Different efficiency of humate preparation attracts attention in relation to the reduction of frequency of chromatid and chromosomal types aberrations (see Figure 2).

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

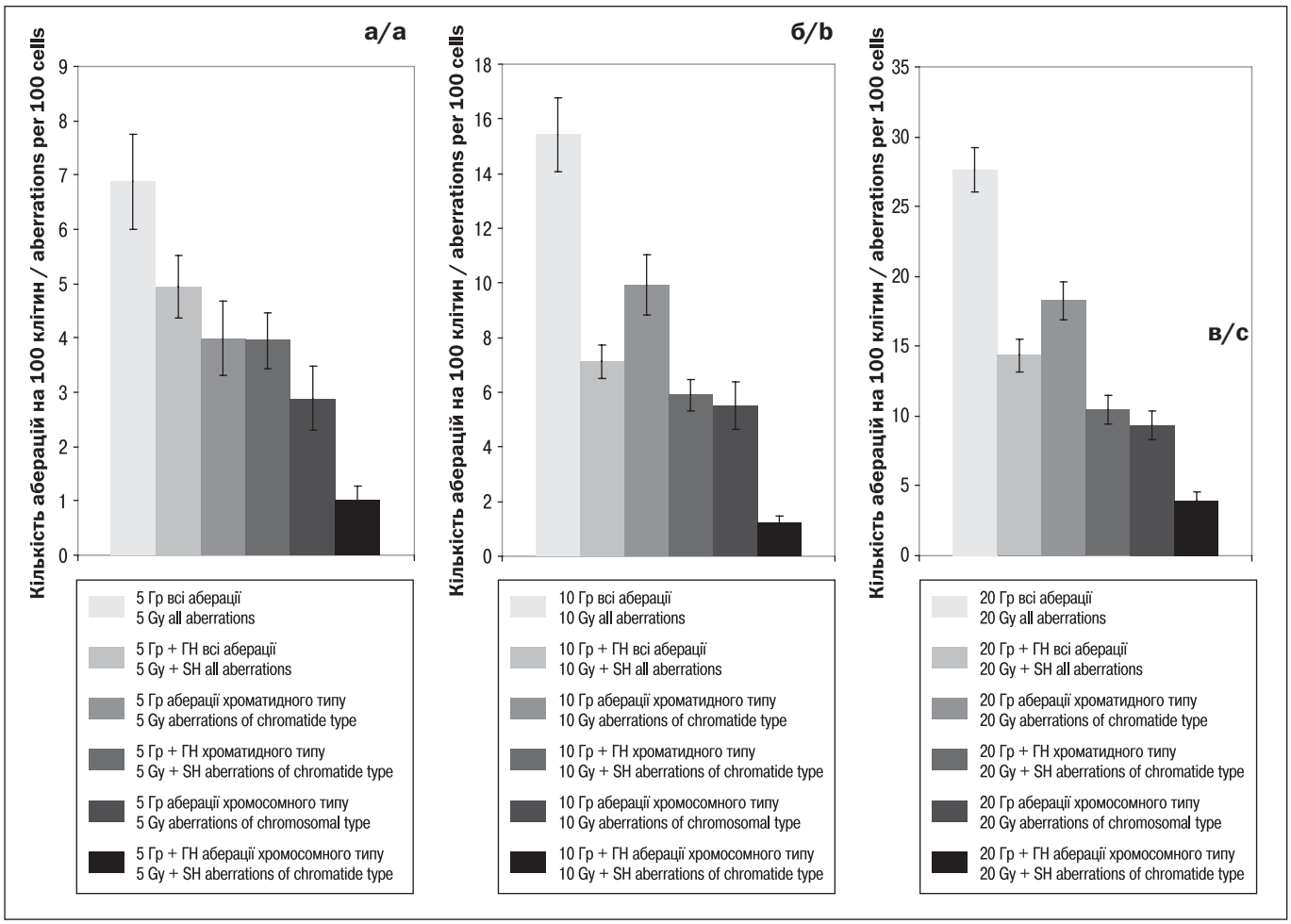


Рисунок 2. Співвідношення аберацій хроматидного та хромосомного типів в клітинах кореневої меристеми проростків насіння *Allium cepa L.*, опромінених в дозах 5 Гр (а), 10 Гр (б), 20 Гр (в) при дії гумату натрію (ГН)

Figure 2. Value of chromatid and chromosome aberrations in the cells of the root meristem of seedlings seeds *Allium cepa L.*, exposed to doses of 5 Gy (a), 10 Gy (b), 20 Gy (c) under the action of sodium humate (SH)

Так, при опроміненні в дозі 5 Гр, зниження частоти аберацій внаслідок впливу гумату натрію відбувалось лише за рахунок аберацій хромосомного типу (див. рис. 2а). Частота аберацій цього типу при дії гумату натрію на опромінене насіння достовірно ($p < 0,05$) зменшується в 2,89 раза. Саме тому достовірність відмінностей за критерієм загальної частоти всіх типів аберацій має недостатній рівень статистичної значущості: $p = 0,07$ (див. табл. 1). Це обумовило також менший загальний антимутагенний ефект гумінового препарату при опроміненні в дозі 5 Гр, порівняно з його дією при більших дозах опромінення (10 і 20 Гр). При збільшенні рівня радіаційно-індукованого мутагенезу вплив гумату натрію призводить до достовірного зменшення частоти аберацій обох типів, хоча зниження частоти аберацій хромосомного типу залишається при цьому більш ефективним (див. рис. 2б і 2в). Так, при опроміненні в дозі 10 Гр частота аберацій хроматидного типу

Thus, the irradiation of 5 Gy, reducing the frequency of aberrations under the influence of sodium humate, only due to chromosomal aberrations (see Figure 2a). The frequency of aberrations of this type by the action of sodium humate on irradiated seeds was significantly ($p < 0,05$) 2.89-fold decrease. That is why the reliability differences in the overall incidence criterion for all types of aberrations has insufficient statistical significance: $p = 0,07$ (see Table 1). It also caused a smaller overall antymutagenic effect of humic preparation by irradiation dose of 5 Gy, compared with its impact at higher doses (10 and 20 Gy). By increasing the level of radiation-induced mutagenesis effect of sodium humate leads to a significant decrease in the frequency of both types of aberrations, while reducing the frequency of chromosomal aberrations is more effective (see Figures 2b and 2c). Thus, by the irradiation dose of 10 Gy frequency of chromatid aberrations due to the impact of

внаслідок впливу гумату натрію знижується в 1,7, а аберацій хромосомного типу – в 4,4 раза. При опроміненні в дозі 20 Гр частота хроматидних аберацій знижується в 1,8 раза, а зменшення рівня аберацій хромосомного типу відбувається менш ефективно, ніж при опромінені в дозі 10 Гр – у 2,39 раза. Це свідчить про те, що при різних рівнях радіаційно-індукованого мутагенезу вплив гумату натрію обумовлює індукцію різних механізмів антимутагенезу, а величина зниження частоти аберацій того чи іншого типу залежить від різного внеску кожного з механізмів у кінцевий ефект.

Як зазначали вище, аналіз розподілу аберацій хромосом по клітинах показав, що дія препарату сильніше проявляється по відношенню до клітин з однією аберацією, щодо клітин з двома і трьома аберраціями – його вплив менш ефективний (див. рис. 1). Разом з тим, найбільша антимутагенна активність гумату натрію проявляється щодо МАК, які під впливом препарату повністю елімінуються. Такі відмінності свідчать про наявність іншого механізму антимутагенної дії гумату натрію, ніж стимуляція репараційних процесів. Найбільш імовірним механізмом впливу гумату натрію на елімінацію МАК може бути стимуляція апоптотичної загибелі сильно пошкоджених клітин, про що свідчить цілий ряд робіт, в яких було показана індукція гуматами апоптозу [26, 27]. Не виключаючи можливості апоптотичної загибелі клітин з менше ніж п'ятьма аберраціями, результати наших досліджень свідчать про переважну елімінацію саме МАК під впливом гумату натрію (див. рис. 1).

Наявність, крім хромосомних аберацій, значного числа аберацій хроматидного типу при опроміненні на G0 або ранній G1 стадії у *Allium cepa L.* пов'язують також з потенційними змінами хромосом, що мають різну тривалість існування. Зазвичай радіація спричиняє появу короткоживучих пошкоджень хромосом, які реалізуються в мутації у тій чи іншій фазі клітинного циклу, в якій опромінюється клітина. Можливість появи хроматидної мутації внаслідок впливу радіації на хромосому з однією ефективною ниткою вказує на існування тривало існуючих потенційних змін хромосом, які «доживають» до S чи G2 фази, де й реалізуються у вигляді хроматидних мутацій. В наших дослідженнях виявлена диференційна ефективність гумату натрію щодо зменшення частоти радіаційно-індукованих аберацій хромосом різних типів (див. рис. 2). Враховуючи вищевказане, можна припустити, що менш ефективне

sodium humate in 1.7, and chromosome aberration type – 4.4 times decrease. By the irradiation dose of 20 Gy frequency of chromatid aberration is reduced by 1.8 times, while reducing of chromosome type aberrations is less effective, than by irradiated dose on 10 Gy – in 2.39 times. This suggests, that an increase in the level of radiation-induced mutagenesis, under the influence of sodium humate, involved different mechanisms of anti-mutagenesis, and the level of reduction in the frequency of aberrations of a particular type, depends on the contribution of each of the various mechanisms in the resulting effect.

As mentioned above, whole-cell analysis of the aberrations distribution showed, that the impact of preparation stronger shows up with regard to cells with one aberration. With respect to the cells with 2 and 3 aberrations, its action is considerably less efficient (see Figure 1). However, the highest antimutagenic activity of sodium humate appears on the FMC, which under the influence of the preparation is completely eliminated.These differences indicate the presence of another mechanism of antimutagenic action of sodium humate, than stimulation of repair. The most probable mechanism of reducing the FMC by sodium humate impact can be stimulated apoptosis of severely damaged cells. This possibility was demonstrated by a number of works, that show the induction by humates the stimulation of apoptosis [26, 27]. Even if you do not exclude the possibility, that to apoptotic death are exposed cells with less than 5 aberrations, our results show, that under the influence of sodium humate this process leads to preferential elimination the FMC (see Figure 1).

The presence, in addition to chromosomal aberrations, a significant number of chromatid type aberrations at an irradiation on G0 or early G1 stage in *Allium cepa L.* has also been associated with the existence of potential changes in the chromosomes, with different life span. Usually radiation causes short-lived damage, which are implemented in a mutation in the phase of the cell cycle, in which the cells are irradiated. Possibility of appearance of chromatid mutations due to the impact of radiation on chromosome with one effective thread indicates the existence of long term potential changes in the chromosomes, which are «live» to the S or G2 phase, where are implemented as chromatid mutations. In our studies revealed differential effectiveness of sodium humate to reduce the frequency of radiation-induced chromosome aberrations of different types (see Figure 2). Taking into account a much smaller decline in chro-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

зниження рівня аберацій хроматидного типу, порівняно з аберраціями хромосомного типу, під впливом гумату натрію обумовлено тим, що препарат не впливає (наприклад, при опроміненні в дозі 5 Гр, див. рис. 2а), або є менш ефективним щодо стимуляції репарації тривало існуючих потенційних змін хромосом, порівняно з короткоживучими.

У зв'язку з цим привертають увагу результати апроксимації експериментальних залежностей доза-ефект при опроміненні та при дії модифікатора після опромінення відповідно до лінійно-квадратичної моделі (рис. 3).

matid type aberrations in comparison with chromosomal aberrations, detected in our experiments (by irradiation dose 5 Gy, see Figure 2a), it can be explained by the fact, that the impact of sodium humate does not affect or is less effective with respect to stimulation of repair of long term potential changes of chromosome, compared with short term.

In this regard, take attention the results of approximating experimental dose-effect of irradiation and under the influence of the modifier after exposure under the linear-quadratic model (Figure 3).

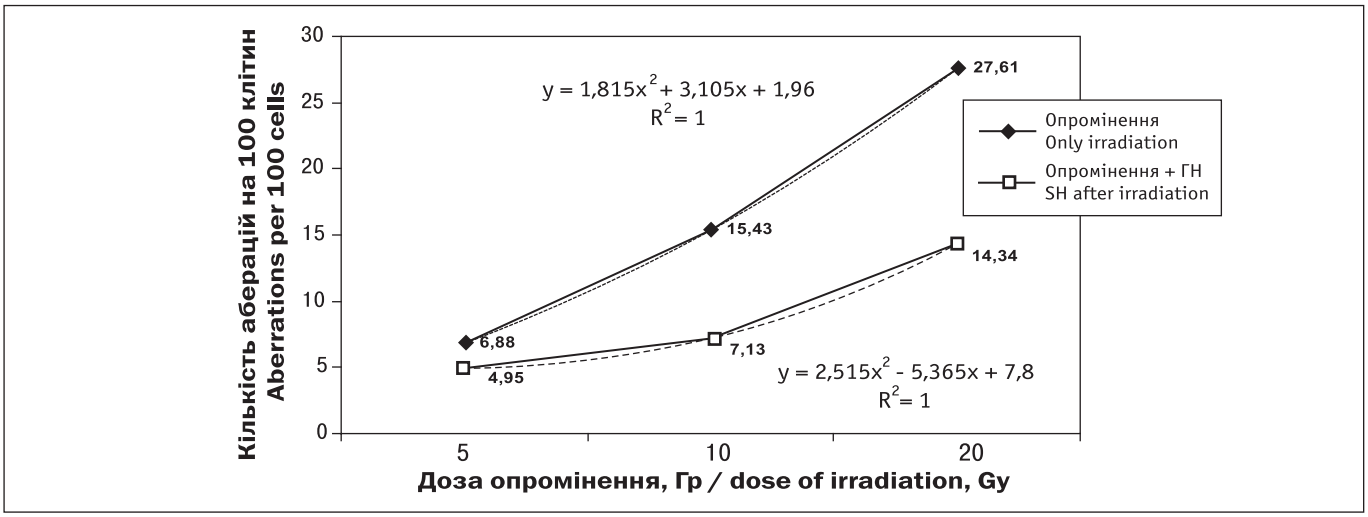


Рисунок 3. Лінійно-квадратична модель апроксимації залежностей доза – частота аберацій хромосом при опроміненні та дії модифікатора (гумату натрію – ГН) після опромінення

Figure 3. Linear-quadratic approximation model dependencies dose – rate of chromosome aberrations by irradiation and actions of modifier (sodium humate – SH) after exposure

Відомо, що залежність частоти аберацій хромосом від дози іонізуючого опромінення добре описується лінійно-квадратичною моделлю: $y = \alpha D^2 + \beta D + C$. В основі останньої лежить припущення про те, що коефіцієнт при квадратичному члені описує залежність доза-ефект для частоти аберацій хромосом «двоударного» типу, а при лінійному – для частоти аберацій «одноударного» типу. Як видно з рис. 3, залежність доза-ефект в обох випадках добре описується цією моделлю ($R^2 = 1$, $p < 0,01$). Рівняння регресії мають вид:

$$y = 1,82x^2 + 3,11x + 1,96 \quad (2)$$

(при опроміненні)

та

$$y = 2,52x^2 - 5,37x + 7,80 \quad (3)$$

(при дії гумату натрію після опромінення)

Відповідно до моделі, радіопротекторна дія гумату натрію обумовлена зменшенням частоти аберацій

The frequency of chromosome aberrations dependent on the dose of ionizing radiation is well described by the linear-quadratic model: $y = \alpha D^2 + \beta D + C$. The basis of the latter is the assumption that the coefficient of the quadratic term describing the dose-effect for frequency of chromosome aberrations «two-hit type», while the linear – for frequency aberrations «one-hit type». As shown in Figure 3 dose-effect in both cases is well described by this model ($R^2 = 1$, $p < 0,01$). The regression equation with view:

$$y = 1,82x^2 + 3,11x + 1,96 \quad (2)$$

(by irradition)

and

$$y = 2,52x^2 - 5,37x + 7,80 \quad (3)$$

(under the influence of Na humate after exposure)

According to the model, the radioprotective effect of sodium humate due to a decrease in the

хромосом «одноударного» типу – коефіцієнти *+3,11x* та *-5,37x*, відповідно. При ана-телофазному аналізі неможливо чітко відрізнити аберації цих типів, як це має місце при метафазному аналізі. Разом з тим, очевидно, що репарація пошкоджень ДНК, які призводять до аберацій «двоударного» типу є більш ускладненим процесом, ніж «одноударного» типу. Таким чином регресійний аналіз залежності доза-ефект при дії модифікатора передбачає більш ефективне зниження рівня аберацій хромосом того типу, репарація яких є менш ускладненою.

ВИСНОВКИ

Таким чином, показано перспективність розробки радіопротекторних засобів терапевтичної дії на основі гумату натрію. Виявлено множинність механізмів реалізації генопротекторних властивостей гумату натрію, щодо цитогенетичних пошкоджень, індукованих γ-опроміненням в *Allium*-тесті. Гумат натрію здатен проявляти радіопротекторні властивості, зменшуючи рівень індукованого мутагенезу на 40–55 % при його дії після опромінення. Вплив гумату натрію обумовлює більш ефективне зменшення частки клітин з однією аберацією, при менш ефективному зменшенні частки клітин з 2–4 аберраціями. Разом з тим, мультиаберантні клітини ($\geq$ 5 аберацій/на клітину) внаслідок дії гумату натрію повністю елімінуються. Виявлена диференційна антимутагенна активність гумінового препарату по відношенню до різних типів аберацій: найбільш ефективним є зменшення частоти маркерів радіаційного мутагенезу – аберацій хромосомного типу, менша ефективність проявляється по відношенню до тривалоіснуючих потенційних змін хромосом, які проявляються у вигляді аберацій хроматидного типу.

frequency of chromosome aberrations «one-hit type» – factors *+3.11* and -5.37 respectively. By ana-telophaze analysis is not possible to clearly distinguish these types of aberration, as occurs during metaphase analysis. However, it is obvious that repair DNA damage that leads to aberrations of «two-hit type», is a more complicated process than «one-hit type». So regression analysis of dose-effect by impact of modifier provides to more effective reduction of chromosome aberrations of this type, reparation which is less complicated.

CONCLUSION

Thus, was shown promising means of development radioprotective therapeutic action based on sodium humate. Discovered different mechanisms of implementation gene-protective properties of humate sodium on cytogenetic damage induced by γ-irradiation in *Allium*-test. Sodium humate is able to show radioprotective properties, reducing the induced mutagenesis by 40–55 % by its action after exposure. Antimutagenic effect of sodium humate increased with increasing irradiation dose. Effect of sodium humate makes more efficient reduction of the proportion of cells with one aberration, and the less effective reducing the proportion of cells with 2–4 aberrations. However, multiaberrant cells ($\geq$ 5 aberrations per cell) due to the impact of sodium humate were completely eliminated. Revealed differential antimutagenic activity of humate preparation in relation to various types of aberrations: the most effective reduction in the frequency of markers of radiation mutagenesis – chromosomal aberrations, lower efficiency has been reported for long term potential changes in the chromosomes,which revealed as chromatid aberrations.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Berbara R. L. Humic substances and plant defense metabolism / R. L. Berbara, A. C. Garcia // Physiological Mechanisms and Adaptation Strategies in Plants Under Changing Environment / ed. by P. Ahmad, M. R. Wani. - Vol. 1. - New York : Springer Science+Business Media, 2014. P. 297-319.

2. Pena-Mendez E. M. Humic substances - compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine / E. M. Pena-Mendez, J. Havel, J. Patocka // J. Appl. Biomed. - 2005. - No. 3. - P. 13-24.

3. Zhou, X. New progress in medical research of Bio-humic acid / X. Zhou // Applied Mechanics and Materials. - 2012. -Vol.138-139. - P.1228-1233.

4. Klocking R. Medical aspects and applications of humic substances / R. Klocking, B. Helbig // Biopolymers for medical and pharmaceutical applications. - Weinheim. - 2005. - № 1. - P. 3-15.

REFERENCES

1. Berbara RL, Garcia AC. Humic Substances and Plant Defense Metabolism. In: Ahmad P, Wani MR, editors. Physiological Mechanisms and Adaptation Strategies in Plants Under Changing Environment. Vol. 1. New York: Springer Science+Business Media; 2014. p. 297-319.

2. Pena-Mendez EM, Havel J, Patocka J. Humic substances - compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine. J Appl Biomed. 2005;(3):13-24.

3. Zhou X. New progress in medical research of Bio-humic acid. Applied Mechanics and Materials. 2012;138-139:1228-33. 10.4028/www.scientific.net/AMM.138-139.1228.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

5. Бузлама А. В. Экспериментальное изучение фармакологических свойств солей гуминовых кислот / Бузлама Анна Витальевна : дисс. д-ра мед. наук. 14.03.06. - фармакология, клиническая фармакология. - Воронеж, 2014. - 410 с.

6. Tejeda-Agredano M.-C. The effect of humic acids on biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons depends on the exposure regime / M.-C. Tejeda-Agredano, P. Mayer, J.-J. Ortega-Calvo // Environ. Pollution. - 2014. - Vol. 184. - P. 435-442.

7. Natural humics impact uranium bioreduction and oxidation / B. Gu, H. Yan, P. Zhou, D. B. Watson, M. Park, J. Istok // Environ. Sci. Technol. - 2005. - Vol. 39, no. 14. - P. 5268-5275.

8. Gao Y. U (VI) sorption on illite: effect of pH, ionic strength, humic acid and temperature / Y. Gao, Z. Shao, Z. Xiao // J. Radioanal. Nucl. Chem. - 2015. - Vol. 303. - P. 867-876.

9. Reduction of actinides in higher oxidation states by hydroquinone-enriched humic derivatives / N. S. Shcherbina, St. N. Kalmykov, I. V. Perminova, A. N. Kovalenko // Journal of Alloys and Compounds. - 2007. - Vol. 444-445. - P. 518-521.

10. Van Rensburg C. E. J. The antiinflammatory properties of humic substances: A mini review / C. E. J. van Rensburg // Phytother. Res. - 2015. - Vol. 29. - P. 791-795.

11. Investigation of the anti-HIV properties of oxihumate / C. E. J. van Rensburg, J. Dekker, R. Weis, T.-L. Smith, E. Janse van Rensburg // Chemotherapy. - 2002. - Vol. 48, no. 3. - P. 138-143.

12. Kornilaeva G. V. Humic substances as active anti-HIV components for microbicides / G. V. Kornilaeva, I. V. Perminova, E. V. Karamov // Abstract Book of the First International Conference on Humics-based Innovative Technologies «Natural and Synthetic Polyfunctional Compounds and Nanomaterials in Medicine and Biomedical Technologies», November 4-8, 2010, Lomonosov Moscow State University. - Moscow, 2010. - P. 27.

13. Pant K. Shilajit: a humic matter panacea for cancer / K. Pant, B. Singh, N. Thakur // Internat. J. Toxicol. Pharmacol. Res. - 2012. - No. 2. - P. 17-25.

14. Effects of humic acids in vitro / J. Vaskova, B.Velika, M. Pilatova [et al.] // In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal. - 2011. - Vol. 47, no. 5-6. - P. 376-382.

15. Бузлама А. В. Модулирующее влияние лигногумата на интенсивность процессов перекисного окисления и активность компонентов антиоксидантной защиты организма в экспериментальных условиях / А. В. Бузлама // Фундаментальные исследования. - 2010. - № 9. - С. 36-40.

16. Humic substances affect Arabidopsis physiology by altering the expression of genes involved in primary metabolism, growth and development / S. Trevisan, A. Botton, S. Vaccaro, S. Nardi // Environmental and Experimental Botany. - 2011. - Vol. 74. - P. 45-55.

17. Protective role of humic acids against dicamba-induced genotoxicity and DNA methylation in Phaseolus vulgaris L. / G. Agar, M. S. Taspinar, M. Turan, E. Arslan / Acta Agriculturae Scandinavica, Section B - Soil & Plant Science. - 2014. - Vol. 64, no. 2. - P. 141-148.

18. Antimutagenic and/or genotoxic effects of processed humic acids as tested upon S. cerevisiae D7 / I. Marova, J. Kucerik, K. Duronova, A. Mikulcova, Z. Vlckova // Environ. Chem. Lett. - 2011. - Vol. 9, no. 2. - P. 229-233.

4. Klocking R, Helbig B. Medical aspects and applications of humic substances. Biopolymers for medical and pharmaceutical applications (Weinheim). 2005;(1):3-15.

5. Buzlama AV. [Experimental study of pharmacological properties of humic acid salts] [dissertation]. Voronezh; 2014. 410 p. Russian.

6. Tejeda-Agredano M-C, Mayer P, Ortega-Calvo J-J. The effect of humic acids on biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons depends on the exposure regime. Environ Pollution. 2014;184:435-42.

7. Gu B, Yan H, Zhou P, Watson DB, Park M, Istok J. Natural humics impact uranium bioreduction and oxidation. Environ Sci Technol. 2005;39(14):5268-75.

8. Gao Y, Shao Z, Xiao Z. U (VI) sorption on illite: effect of pH, ionic strength, humic acid and temperature. J Radioanal Nucl Chem. 2015;303:867-76.

9. Shcherbina NS, Kalmykov StN, Perminova IV, Kovalenko AN. Reduction of actinides in higher oxidation states by hydroquinone-enriched humic derivatives. Journal of Alloys and Compounds. 2007;444-445:518-521.

10. Van Rensburg CEJ. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review. Phytother Res. 2015;29:791-5.

11. Van Rensburg CEJ, Dekker J, Weis R, Smith T-L, van Rensburg JE. Investigation of the anti-HIV properties of oxihumate. Chemotherapy. 2002;48(3):138-43.

12. Kornilaeva GV, Perminova IV, Karamov EV. Humic substances as active anti-HIV components for microbicides. In: Abstract Book of the First International Conference on Humics-based Innovative Technologies «Natural and Synthetic Polyfunctional Compounds and Nanomaterials in Medicine and Biomedical Technologies»; 2010 Nov 4-8; Lomonosov Moscow State University, Moscow. Moscow; 2010. p. 27.

13. Pant K, Singh B, Thakur N. Shilajit: A humic matter panacea for cancer. Internat J Toxicol Pharmacol Res. 2012;(2):17-25.

14. Vaskova J, Velika B, Pilatova M, Kron I, Vasko L. Effects of humic acids in vitro. In Vitro Cell Dev Biol Anim.2011 Jun;47(5-6):376-82. doi: 10.1007/s11626-011-9405-8.

15. Buzlama AV. [Modulating the intensity of the effect lignohumate peroxidation and activity of antioxidant defenses of the body components in experimental conditions]. Fundamental'nye issledovaniya. 2010;(9):36-40. Russian.

16. Trevisan S, Botton A, Vaccaro S, Nardi S. Humic substances affect Arabidopsis physiology by altering the expression of genes involved in primary metabolism, growth and development. Environmental and Experimental Botany. 2011;74:45-55.

17. Agar G, Taspinar MS, Turan M, Arslan E. Protective role of humic acids against dicamba-induced genotoxicity and DNA methylation in Phaseolus vulgaris L. Acta Agriculturae Scandinavica, Section B - Soil & Plant Science. 2014;64(2):141-48.

18. Marova I, Kucerik J, Duronova K, Mikulcova A, Vlckova Z.Antimutagenic and / or genotoxic effects of processed humic

19. Влияние гумата натрия на животных, облученных в летальних дозах / Г. Г. Пухова, Н. А. Дружина, Л. М. Степченко, Е. Е. Чеботарев // Радиобиология. - 1987. - № 5. - С. 650-653.

20. Muslimova Z. H. Influence of metal humic complexes on activity of antioxidant system of ?-irradiated wheat germs // International Journal of Secondary Metabolite. - 2015. - Vol. 2, no. 1. - P. 13-17.

21. Атраментова Л. А. Статистические методы в биологии : учебник для студентов высших заведений / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. - Горловка : Ліхтар, 2008. - 248 с.

22. Гродзинський Д. М. Радіобіологія : підручник / Д. М. Гродзинський. - Київ : Либідь, 2000. - 448 с.

23. Vermicompost humic acids as an ecological pathway to protect rice plant against oxidative stress / A. C. Garcia, L. A. Santos, F. G. Izquierdo [et al.] // Ecological Engineering. - 2012. - Vol. 47. - P. 203-208.

24. Механизмы индукции резистентности растений к фитопатогенам гуминовыми веществами / С. Н. Удинцев, Т. И. Бурмистрова, А. В. Заболотская, Т. П. Жилякова // Вестник Томского государственного университета. Биология. - 2011. - № 4. - С. 100-107.

25. Куликова Н. А. Защитное действие гуминовых веществ по отношению к растениям в водной и почвенной средах в условиях абиотических стрессов / Н. А. Куликова : дисс. д-ра мед наук : 03.00.16 - экология и 03.00.27. - почвоведение. - Москва, 2008. - 302 с.

26. Humic acid induces G1 phase arrest and apoptosis in cultured vascular smooth muscle cells / Y.-Ch. Hseu, E. Lin, J.-Y. Chen [et al.] // Environ Toxicol. - 2009. - Vol. 24, no. 3. - P. 243-258.

27. Humic acid induces apoptosis in human premyelocytic leukemia HL-60 cells / H.-L. Yang, Y.-C. Hseu , Y.-T. Hseu [et al.] // Life Sciences. - 2004. -Vol. 75, no. 15, - P. 1817-1831.

acids as tested upon S. cerevisiae D7. Environ Chem Lett. 2011;9(2):229-233.

19. Pukhova GG, Druzhina NA, Stepchenko LM, Chebotarev EE. [The effect of sodium humate on animals exposed to lethal doses]. Radiobiologiya. 1987;(5):650-3. Russian.

20. Muslimova ZH. Influence of metal humic complexes on activity of antioxidant system of ?-irradiated wheat germs. International Journal of Secondary Metabolite. 2015;2(1):13-7.

21. Atramentova LA, Utevskaya OM. [Statistical methods in biology: the textbook for students of higher institutions]. Gorlovka: Likhtar; 2008. 248 p. Russian.

22. Hrodzyns'kyy D.M. [Radiobiology: the textbook]. Kyiv: Lybid'; 2000. 448 p. Ukrainian

23. Garcia AC, Santos LA, Izquierdo FG, Sperandio MVL, Castro RN, Berbara RLL. Vermicompost humic acids as an ecological pathway to protect rice plant against oxidative stress. Ecological Engineering. 2012;47:203-8.

24. Udintsev SN, Burmistrova TI, Zabolotskaya AV, Zhilyakova TP. [Mechanisms of induction of plant resistance to pathogens humic substances]. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya. 2011;(4):100-7. Russian.

25. Kulikova NA. [The protective effect of humic substances in relation to plants and soil in the aqueous media under conditions of abiotic stress] [dissertation]. Moskva; 2008. 302 p. Russian.

26. Hseu Y-Ch, Lin E, Chen J-Y, Liua YR, Huang CY, Lu FJ, et al. Humic acid induces G1 phase arrest and apoptosis in cultured vascular smooth muscle cells. Environ Toxicol. 2009;24(3):243-58.

27. Yang H-L, Hseu Y-C, Hseu Y-T, Lu FJ, Lin E, Lai JS. Humic acid induces apoptosis in human premyelocytic leukemia HL-60 cells. Life Sciences. 2004;75(15):1817-31.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2016 *Received: 20.06.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 616-036.22:617.7:618.2/.3:616-001.28

Т. Ф. Бабенко, П. А. Федірко✉, Р. Ю. Дорічевська, М. В. Денисенко, Л. А. Самотейкіна, О. П. Тищенко

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

РИЗИК РОЗВИТКУ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ У ОСІБ, ОПРОМІНЕНИХ АНТЕНАТАЛЬНО ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Мета. Оцінити ризик розвитку макулярної дегенерації у осіб, опромінених внутрішньоутробно внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження був стан макулярної зони сітківки 84 осіб, опромінених внутрішньоутробно внаслідок Чорнобильської катастрофи, обстежених у віці 14–30 років. Використано результати стандартизованих офтальмологічних обстежень, проведених з 2000 по 2016 рр. Контрольну групу склали 165 осіб, які не зазнали внутрішньоутробного опромінення і були обстежені в тому ж віці, що й особи основної групи. Всі пацієнти були обстежені згідно з формалізованим офтальмологічним протоколом, процедура обстеження включала офтальмоскопію і фотографування на фундус-камері (установка VISUKAM lite Digital Camera, Zeiss). Проводилась статистична обробка результатів із використанням пробної вільної версії пакету програм «Open Epi 2.2.1».

Результати. Показано, що поширеність макулярної дегенерації сітківки у віці 14–30 років для опромінених in utero осіб становила 95,23 ± 32,03 на 1000 і в порівнянні з віковим контролем (17,86 ± 10,31 на 1000) була достовірно вищою (χ^2 = 7,827, p = 0,0026).

Висновки. У віковій групі до 30 років у опромінених антенатально осіб з'являються макулярні дегенерації, які за клінічною картиною нагадують вікову макулярну дегенерацію. Доведено, що поширеність макулярної дегенерації достовірно вища в групі осіб, опромінених антенатально, в порівнянні з неопроміненим контролем того ж віку.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, особи, опромінені внутрішньоутробно, аварія на ЧАЕС, вікова макулярна дегенерація.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 172–177.

✉ Федірко Павло Андрійович, e-mail: eye-rad@/ukr.net

T. F. Babenko, P.A. Fedirko✉, R.Y. Dorichevska, N.V. Denysenko, L. A. Samoteikina, O. P. Tyshchenko

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

The risk of macular degeneration development in persons antenatally irradiated as a result of Chornobyl NPP accident

Objective. Assess the risk of macular degeneration development in persons exposed in utero as a result of Chornobyl NPP accident.

Materials and methods. The object of the study was the state of the macular area of the retina of 84 individuals exposed in utero as a result of the Chornobyl disaster. They were surveyed at the age of 14–30. The results of standardized ophthalmic examinations conducted between 2000 and 2016 were used. The control group consisted of 165 persons who have not undergone prenatal exposure and were examined at the same age as the core group. All patients were examined according to the formalized ophthalmic protocol procedure, examination included ophthalmoscopy and fundus-camera photography (VISUCAM lite Digital Camera, Zeiss). Statistical analysis of the survey results was carried out using the free trial version of «Open Epi 2.2.1» software package.

Results. It is shown that the prevalence of macular degeneration of the retina at the age of 14–30 for persons exposed in utero was 95.23 ± 32.03 in 1000 and compared with control age (17.86 ± 10.31 in 1000) was significantly higher ($\chi^2 = 7.827$, $p = 0.0026$).

Conclusions. In the under 30 age group of the antenatally exposed there already appear macular degenerations whose clinical picture resembles age-related macular degeneration. It is proved that the prevalence of macular degeneration was significantly higher in the group of antenatally exposed as compared with non-irradiated control at the same age.

Key words: ionizing radiation, persons exposed in utero, Chornobyl accident, age-related macular degeneration.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:172–177.

ВСТУП

Вивчення стану здоров'я внутрішньоутробно опромінених осіб важливе для вивчення механізмів впливу іонізуючої радіації на живий організм, оскільки вони зазнали дії іонізуючого випромінювання в критичні періоди гестаційного розвитку [1–3]. Відомо, що у дітей і підлітків, опромінених in utero, збільшена частота психічних розладів і розладів особистості внаслідок дисфункції головного мозку, порушень психологічного розвитку, пароксизмальних розладів (синдромів головного болю, мігрені, епілептиформних синдромів), соматоформної вегетативної дисфункції, поведінкових і емоційних розладів дитячого віку [4, 5].

Критично важливим для збереження зорових функцій є збереження функціональної спроможності макулярної сітківки. Відомо, що макулярна патологія, яка має клінічні ознаки вікової макулярної дегенерації (ВМД), але виникає надзвичайно рано, є однією з найпоширеніших патологій ока у радіаційно опромінених осіб. При цьому переважає «суха» форма дегенерації. Спостерігається згладженість фовеального рефлексу, деструкція пігментного епітелію –

INTRODUCTION

The study of the health condition of persons exposed in utero is important for understanding the mechanisms of influence of ionizing radiation on living organisms, since they were exposed to ionizing radiation during the critical periods of gestation [1–3]. We know that children and adolescents who were exposed in utero demonstrate the increased incidence of mental disorders and personality disorders as a result of brain dysfunction, disorders of psychological development, paroxysmal disorders (syndromes of headache, migraine and epileptiform syndromes), somatoform autonomic dysfunction, behavioural and emotional disorders of children age [4, 5].

For preserving visual function it is critically important to maintain the functional capacity of the macular retina. We know that macular degeneration that has clinical signs of age-related macular degeneration (AMD), but develops extremely early, is one of the most common eye abnormalities in the radiation exposed. In this case a «dry» form of degeneration prevails. There can be observed flattening of foveal reflex, destruction of pigment epithelium –

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

крапкова гіперпігментація з одночасною втратою пігменту в інших ділянках, наявність друз, жовтуватих і білих плям, іноді мікрогеморагій. Патологічний процес повільно прогресує. З часом у більшості хворих відзначається помірне збільшення кількості і площі вогнищ, гострота зору починає знижуватись. Пізніше у частини обстежених спостерігається розвиток набрякових форм ВМД, що супроводжується суттєвим зниженням центрального зору [6]. У осіб, опромінених внутрішньоутробно внаслідок Чорнобильської катастрофи, поширеність макулярної дегенерації вірогідно не відрізнялась від контрольних цифр [7, 8]. Водночас, ангіопатія сітківки є однією з найбільш ранніх патологічних змін, які виявляються в опромінених популяціях. У осіб, опромінених у антенатальному періоді, ангіопатія сітківки виникає частіше, ніж у групі співставлення [7]. Порушення кровотоку в судинах сітчастої оболонки може сприяти розвиткові дистрофічної патології сітківки, перш за все макулярних дегенерацій [6].

ВМД є хворобою похилого віку. Для нашого дослідження ми обрали групу внутрішньоутробно опромінених молодих чоловіків віком до 30 років. Обстежені зазнали гострого радіаційного впливу антенатально протягом відносно нетривалого часу [9], в подальшому їх дозові навантаження були значно меншими [10]. Аналіз отриманих результатів дозволить визначити напрямки роботи з профілактики патологічних змін очей в популяціях, що зазнають радіаційного впливу.

МЕТА

Оцінити ризик розвитку макулярної дегенерації у осіб, опромінених внутрішньоутробно внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження був стан макулярної зони сітківки 84 опромінених внутрішньоутробно внаслідок Чорнобильської катастрофи осіб, обстежених у віці 14–30 років. Використано результати стандартизованих офтальмологічних обстежень, проведених в період з 2000 по 2016 рр. Контрольну групу склали 165 осіб, які не зазнали внутрішньоутробного опромінення і були обстежені в тому ж віці, що й особи основної групи.

Всі пацієнти були обстежені згідно з офтальмологічним формалізованим протоколом, процедура обстеження включала візометрію, рефрактометрію, біомікроскопію з розширеною зіницею, офтальмоскопію, фотографування на фундус-камері (установка VISUKAM lite Digital Camera, Zeiss).

pointed hyperpigmentation with simultaneous loss of pigment in other areas, occurrence of drusen, yellow and white spots, and sometimes microhaemorrhage. The process progresses slowly. Over time, most patients have a moderate increase in the number and area of lesions, and visual acuity starts to decrease. Later in some patients can be diagnosed development of the swelling forms of AMD, accompanied by a significant decrease in central vision [6]. In the utero irradiated by the Chornobyl disaster the prevalence of macular degeneration was not significantly different from core figures [7, 8]. However, one of the earliest pathological changes found in the exposed populations is retinal angiopathy. In the irradiated in the antenatal period angiopathy of the retina occurs more frequently than in the comparison group [7]. Circulation failure in the vessels of the retina may contribute to the development of degenerative retinal pathologies, especially macular degeneration [6].

AMD is a disease of the elderly. For the study we examined the group of persons exposed in utero who have reached the age of 14 to 30. The examined suffered antenatal acute radiation exposure over a relatively short time [9], further their doses were much lower [10]. The analysis of the results received will determine the direction of prevention of pathological eye changes in the population exposed to radiation.

OBJECTIVE

Assess the risk of macular degeneration development in persons exposed in utero as a result of Chornobyl NPP accident.

MATERIALS AND METHODS

The object of the study was the state of the macular area of the retina of 84 individuals exposed in utero as a result of the Chornobyl disaster. They were surveyed at the age of 14–30. The results of standardized ophthalmic examinations conducted between 2000 and 2016 were used. The control group consisted of 165 persons who have not undergone prenatal exposure and were examined at the same age as the core group.

All patients were examined according to the formalized ophthalmic protocol procedure, examination included ophthalmoscopy and fundus-camera photography (VISUKAM lite Digital Camera, Zeiss).

Статистична обробка результатів проводилась з використанням пробної вільної версії пакету програм «Open Epi 2.2.1».

РЕЗУЛЬТАТИ

При дослідженні групи антенатально опромінених осіб у частини обстежених, починаючи з 16-річного віку, в макулярній зоні виявлялись згладженість фовеального рефлексу, а зрідка – деструкція пігментного епітелію, крапкова гіперпігментація, втрата пігменту, поява друз. Діагноз макулярної дегенерації виставлявся при наявності проявів початкової стадії ВМД – макулопатії – наявності перерозподілу пігменту в макулярній зоні, друз, дистрофічних вогнищ. Частота макулярної дегенерації сітківки у опромінених in utero в групі оглянутих у віці 14–30 років досягла 95,23 ± 32,03 на 1000.

Важливо підкреслити, що в жодному випадку серед опромінених in utero осіб ми не знайшли спадкових сімейних дистрофій сітківки, які мають чітку клінічну картину. Клініка змін макулярної зони в усіх випадках відповідала картині ранньої вікової макулярної дегенерації.

У групі вікового контролю початкові зміни сітківки в макулярній зоні спостерігались значно рідше. Частота випадків, в яких було діагностовано макулярну дегенерацію, становила 17,86 ± 10,31 на 1000.

Статистичний аналіз з використанням пробної вільної версії пакету програм «Open Epi 2.2.1» показав наявність вірогідної різниці в поширеності ВМД між групою осіб, опромінених in utero, і контролем ($\chi^2 = 7,83$, $p = 0,0026$).

Відносний ризик її наявності для опромінених внутрішньоутробно внаслідок Чорнобильської катастрофи осіб, обстежених у віці 14–30 років, в порівнянні з неопроміненим контролем того ж віку, становив 5,238, його довірчий інтервал – від 1,43 до 19,23 (дані представлені в табл. 1).

Таким чином, вже у віковій групі до 30 років у опромінених антенатально осіб з'являються макулярні дегенерації, що за клінічною картиною нагадують вікову макулярну дегенерацію, яка, всупереч звичним нормам, виникла надзвичайно рано.

Поширеність макулярної дегенерації достовірно вища в групі осіб, опромінених антенатально, в порівнянні з неопроміненим контролем того ж віку.

Statistical analysis of the survey results was carried out using the free trial version of «Open Epi 2.2.1» software package.

RESULTS

The examination of antenatally exposed persons showed same of them, even at the age of 16 developed flattening of fovea reflex in the macular area, in some cases – destruction of pigment epithelium, pointed hyperpigmentation, pigment loss and drusen occurrence. The diagnosis of macular degeneration was determined at the presence of the initial stage of the AMD – maculopathy – occurrence of pigment redistribution in the macular area, drusen and degenerative lesions. The incidence of macular degeneration of the retina in the exposed in utero in the age group of examined at the age of 14–30 reached 95.23 ± 32.03 in 1000.

It is important to emphasize that among the persons exposed in utero we have not found a single case of a family retinal dystrophies that have their clear clinical picture. The clinic changes of macular zone in all the cases were similar to the picture of AMD, which, however, developed very early.

In the age group control the initial changes in the macular area of the retina were observed much less frequently. The incidence of macular degeneration diagnosis was 17.86 ± 10.31 in 1000.

Statistical analysis made with the free trial version of the software package «Open Epi 2.2.1» showed the presence of significant difference in AMD prevalence between the group exposed in utero and the control ($\chi^2 = 7.83$, $p = 0.0026$).

The relative risk AMD in those exposed in utero as a result of Chornobyl disaster and who were examined aged 14–30, compared with non-irradiated control of the same age was 5.238, its confidence interval – from 1.43 to 19.23 (the data presented in Table 1).

Thus, in the under 30 age group of those who suffered antenatal exposure we can observe the occurrence of macular degenerations and their clinical picture resembles age-related macular degeneration which, however, develops very early, contrary to the usual standards.

The prevalence of macular degeneration was significantly higher in persons exposed antenatally group as compared with non-irradiated control of the same age.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 1

Відносний ризик для осіб, опромінених внутрішньоутробно внаслідок Чорнобильської катастрофи, в порівнянні з неопроміненим контролем у віковій групі 14-–30 років

Table 1

The relative risk for persons exposed in utero as a result of the Chornobyl disaster compared with non-irradiated control in the age group of 14–30)

Показник / Indicator	
Відносний ризик / RR	5,238
Довірчий інтервал відносного ризику / confidence limits of RR	1,43, 19,23*
χ^2 некорегований / uncorrected chi square	7,827 *
p	0,0026
χ^2 за Yates / Yates corrected chi square	6,109*
p за Yates / p Yates corrected	0,0067
χ^2 за Mantel-Haenszel / Mantel-Haenszel chi square	7,796*
p за Mantel-Haenszel / p Mantel-Haenszel corrected	0,0026

Примітка. * – Примітка. $p < 0,05$, різниця вірогідна.
Note. * – $p < 0.05$, significant difference.

ВИСНОВКИ

Вже у віковій групі до 30 років у опромінених антенатально осіб з'являються макулярні дегенерації, які за клінічною картиною нагадують вікову макулярну дегенерацію, але виникають надзвичайно рано.

Доведено, що поширеність макулярної дегенерації достовірно вища в групі опромінених антенатально осіб у порівнянні з неопроміненим контролем того ж віку.

CONCLUSIONS

In the under 30 age group of the antenatally exposed persons there already appear macular degenerations whose clinical picture resembles age-related macular degeneration, but develop extremely early.

It is proved that the prevalence of macular degeneration is significantly higher in the group of persons exposed antenatally compared with non-irradiated control of the same age.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабенко Т. Ф. Клинические особенности болезней глаза у облученных внутриутробно вследствие Чернобыльской катастрофы / Т. Ф. Бабенко, П. А. Федірко // Офтальмология. Восточная Европа. - 2013. - № 2. - С. 67-71.

2. Сердюченко В. И. Функциональное состояние органа зрения у детей из радиоактивно загрязненного района и его взаимосвязь с общим состоянием организма, возрастом и экологической характеристикой зоны обитания / В. И. Сердюченко, Е.И. Ностопырева // Международный журнал радиационной медицины. - 2001. - Т. 3, № 1-2. - С. 286-287.

3. Stepanova Ye. Genetic and somatic effects of intrauterine irradiation / Ye. Stepanova, V. Vdovenko, Zh. Misharina // Health effects of the Chornobyl accident. A Quarter of century aftermath / ed. by A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita. - Kyiv : DIA, 2011. - P. 563-572.

4. Loganovsky K. N. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation / K. N. Loganovsky, T. K. Loganovskaja, S. Y. Nechayev [et al.] // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc. ? 2008. ? Vol. 20, no. 3. ? P. 274?291.

5. Loganovsky K. Prenatal irradiation of the brain / K. Loganovsky, T. Loganovskaja, S. Nechayev [et al.] // Health effects of the Chornobyl accident. A Quarter of century aftermath / ed. by A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita. - Kyiv : DIA, 2011. - P. 573-581.

REFERENCES

1. Babenko TF, Fedirko PA. [Clinical features of eye diseases in the exposed in utero as a result of the Chornobyl disaster. Ophthalmology]. Eastern Europe. 2013;(2):67-71. Russian.

2. Serdyuchenko VI, Nostopyreva EI. [Functional state of the organ of vision in children from radioactively contaminated area and its relationship to the general state of the body, age and environmental characteristic habitats]. International Journal of Radiation Medicine. 2001;3(1-2):286-7. Russian.

3. Stepanova Ye, Vdovenko V, Misharina Zh. Genetic and somatic effects of intrauterine irradiation. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health effects of the Chornobyl accident - a quarter of century aftermath. Kyiv: DIA; 2011. p. 563-72.

4. Loganovsky KN, Loganovskaja TK, Nechayev SY, Antipchuk YY, Bomko MA. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. J Neuropsychiatry Clin Neurosc. 2008;20(3):274-91.

5. Loganovsky K, Loganovskaja T, Nechayev S, et al. Prenatal irradiation of the brain. Health effects of the Chornobyl accident - a quarter of century aftermath. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health effects of the Chornobyl accident - a quarter of century aftermath. Kyiv: DIA; 2011. p. 573-81.

6. Федірко П. А. Радіаційне опромінення і ризик розвитку центральної хоріоретинальної дистрофії / П. А. Федірко // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2004. - Вип. 13, Кн. 4. - С. 337-339.

7. Федірко П. А. Ризик розвитку хвороб ока в когорті радіаційно опромінених внутрішньоутробно осіб / П. А. Федірко, Т. Ф. Бабенко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ, Луганськ, 2013. - Вип. 1. - С. 22-29.

8. Babenko T. Relative risks of eye diseases of prenatally irradiated children in different age groups / T. Babenko, P. Fedirko // The Effects of low doses and very low doses of ionizing radiation on human health and biotopes : abstracts 10th International LOWRAD Conference. - Kyiv, 2011. - P. 20.

9. Репин В. С. Об эффективности мер по аварийной радиационной защите населения ближних зон Чернобыльской АЭС / В. С. Репин, В. С. Чумак // Проблемы радиационной медицины. - 1992. - Вип. 4. - С. 88-94.

10. Василенко В. В. Основні чинники формування внутрішнього опромінення населення радіоактивно забруднених територій на поточному етапі аварії на ЧАЕС (на прикладі Київської області) / В. В. Василенко, С. Ю. Нечаєв, М. Я. Циганков, Г. Г. Ратіа, В. Б. Берковський, В. О. Пікта, Д. І. Шпаченко, Г. М. Задорожна, Л. П. Міщенко // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2015. - Вип. 20. - С. 147-156.

6. Fedirko PA. [Radiation exposure and risk of central chorioretinal dystrophy]. Proceedings of staff KMAPE name P.L. Shupyk. 2004;13(book 4):337-9. Ukrainian.

7. Fedirko PA, Babenko TF. [Risk of eye disease in a cohort exposed to radiation in utero persons]. Problems of Environmental and Medical Genetics and Clinical Immunology. Kyiv, Lugansk; 2013. Vol. 1. p. 22-9. Ukrainian.

8. Babenko T, Fedirko P. Relative risks of eye diseases of prenatally irradiated children in different age groups. In: The effects of low doses and very low doses of ionizing radiation on human health and biotopes : abstracts of the 10th International LOWRAD Conference. Kyiv; 2011. p. 20.

9. Repin VS, Chumak V. [The effectiveness of measures for emergency radiation protection of the population areas near the Chernobyl nuclear power plant]. Probl Radiac Med. 1992;4:88-94. Russian.

10. Vasilenko VV, Nechayev S, Tsygankov MJ, Ratia GG, Berkovskiy VB, Picta VO, Shpachenko DI, Zadorozhna GM, Mishchenko LP. Main factors of the internal public exposure of contaminated areas at the current stage of the CNPP accident (for example, Kyiv region). Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:147-56.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2016 *Received: 15.06.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 616-0.53.2/616.1-41:612.04

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, Т. І. Пушкарьова, Н. М. Цвєткова, Л. О. Ляшенко, О. Є. Кузнєцова, В. Ф. Кузьменко, Л. О. Гончар, С. М. Яцемирський

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

СТАН ЕРИТРОЇДНОЇ, ГРАНУЛОЦИТАРНОЇ І ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНОК ГЕМОПОЕЗУ НА ЕТАПАХ ХІМІОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЛІМФОБЛАСТНИМИ ЛЕЙКЕМІЯМИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета. Вивчити процеси проліферації та диференціювання клітин-попередників кісткового мозку за складом елементів еритроїдної, гранулоцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоезу на етапах лікування дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ), які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Матеріали і методи. Обстежено 46 дітей, хворих на ГЛЛ, які проживали на територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей. Дослідження проведені перед початком хіміотерапії (ХТ), на 33-й день ХТ (I етап) та після закінчення курсу ХТ (II етап). Оцінювали дози опромінення хворих, показники гемограм і мієлограм та індекси дозрівання клітин-попередників. Аналізували ознаки дисплазії елементів ланок гемопоезу

Результати. Обстежено 46 хворих на В-ГЛЛ (5 – про-В-ГЛЛ, 36 – «загальний тип», 3 – пре-В-ГЛЛ) та 2 дитини з Т-ГЛЛ. В дебюті ГЛЛ кістковий мозок у хворих був представлений лімфобластами. При проведенні ХТ кістковомозкове кровотворення відновлювалось за такими типами: еритроїдним, гранулоцитарним, гранулоцитарним з моноцитами та рівномірним, коли число клітин всіх паростків було в межах нормативних величин. На II етапі ХТ зменшувалось число хворих, у яких відновлення кровотворення відбувалося за еритроїдним типом та збільшувалось число дітей з активацією гранулоцитарної ланки гемопоезу. За наявності у дітей про-В-ГЛЛ на обох етапах ХТ еритроїдні елементи були вищими за нормативні. Прямий кореляційний зв'язок встановлений між числом мієлокаріоцитів та мегакаріоцитів на I та II етапах лікування (Rs = +0,72; Rs = +0,56, відповідно). Кореляційного зв'язку між дозами опромінення хворих (3,73 ± 0,12 мЗв) і визначеними параметрами встановлено не було.

Висновки. Встановлені типи відновлення кісткового мозку у хворих на ГЛЛ після ХТ свідчать про різні механізми кінетики клітин-попередників гемопоезу. Вивчення причин превалювання окремих ланок кровотворення у хворих надасть змогу розкрити їх роль в лейкемогенезі та коригувати програми терапії.

Ключові слова: діти, гострі лімфобластні лейкемії, типи відновлення кісткового мозку, еритроїдна, гранулоцитарна, тромбоцитарна ланки кровотворення, іонізуюче випромінювання.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 178–190.

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: dr.bruslova@mail.ru

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, T. I. Pushkareva, N. M. Tsvyetkova, L. O. Lyashenko, O. Ye. Kuznyetsova, V. F. Kuzmenko, L. O. Gonchar, S. M. Yaatsemyrskyy

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

State of erythroid, granulocyte and platelet branches of hematopoiesis on stages of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia, who were exposed to ionizing radiation after the Chornobyl NPP accident

Objective. Evaluation of proliferation and differentiation processes of progenitor cells in bone marrow by the composition of elements of erythroid, granulocyte and platelet branches of hematopoiesis on treatment stages in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), who were exposed to radiation from the Chornobyl NPP accident.

Materials and methods. The 46 children with ALL were studied, who lived in Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions. Studies were conducted before the start of chemotherapy (ChT), on the 33-day ChT (I phase) and after the completion of ChT (II phase). Exposure doses of patients, hemogram and myelogram parameters and indices of maturation of progenitor cells were evaluated. Signs of hematopoietic branch elements dysplasia were revewed.

Results. The 46 patients were studied. They had B-ALL (5 –<None> pro-B-ALL, 36 – «common type», 3 - pre-B-ALL) and T-ALL (n=2). In a debut of ALL the bone marrow was represented by lymphoblasts. Along with ChT conduction the bone marrow hematopoiesis recovered by the following types: erythroid, granulocyte, granulocyte whith monocytes, and uniform, when the cells number of all branches was within a normal quantity. On the II phase of ChT the number of patients with hematopoiesis recovery by erythroid type decreased and number of children with activation of granulocyte branch of hematopoiesis increased. In children with pro-B-ALL the number of erythroid elements was higher than normative on both phases of ChT. A direct correlation was established between the number of myelokaryocytes (Mkc) and megakaryocytes (Mgkc) in both I and II phases of treatment (Rs = +0,72; Rs = +0,56, respectively). There was no correlation between the radiation dose in patients (3,73 ± 0,12 mSv) and studied parameters.

Conclusions. The types of bone marrow recovery were established in ALL patients after the ChT indicating to the different kinetic pathways of hematopoietic progenitor cells. Evaluation of reasons of prevalence of some hematopoietic branches will allow to reveal their role in leukemogenesis and to correct the treatment programs.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, types of recovery of bone marrow, erythroid, granulocyte, platelet branches of hematopoiesis, ionizing radiation.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:178–190.

ВСТУП

Стовбурові гемопоетичні клітини мають здатність до проліферації і диференціювання всіх ланок гемопоезу. Процеси регуляції клітин-попередників кровотворення залежать від багатьох факторів, до яких відносяться ростові фактори, стромальне мікрооточення, цитокіни [1]. Велику роль при цьому відіграють механізми взаємодії стромальних та гемопоетичних елементів [2, 3]. Функція стромального мікрооточення реалізується через стовбурові клітини, ростові фактори і міжклітинну взаємодію. Як доведено в останні роки, пухлинне мікрооточення має свої функціональні особливості [4, 5]. У дослідженнях з цієї тематики існують дані про те, що відновлення гемопоетичних стовбурових клітин у разі потреби відбувається завдяки мезенхімальному мікрооточенню [6]. Доведено, що стромальне мікрооточення, яке складається з тісно пов'язаних фібробластів,

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cells have the ability to for proliferation and differentiation of hematopoietic links. The processes regulating hematopoiesis progenitor cells depends on many factors, which include growth factors, stromal microenvironment, cytokines [1]. Important role is played mechanisms of interaction between stromals and hematopoietic elements [2, 3]. Function of stromal microenvironment realized through of stem cells, growth factors and intercellular interaction. As proven in recent years, the tumor microenvironment has functional features [4, 5]. There is evidence, that the recovery of hematopoietic stem cells in case of need is due to the mesenchymal microenvironment [6]. Proved, that the stromal microenvironment, which is consisting of closely associated fibroblasts, macrophages and endothe-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

макрофагів і ендотеліальних клітин, є фізіологічною нішею для оптимального функціонування елементів еритроїдної ланки гемопоезу, починаючи з ранніх їх етапів [7, 8].

В останні роки велике значення приділяється питанням функціонування кістковомозкових елементів та їх взаємодії з мікрооточенням у дітей з гострими лейкеміями [9]. Є низка наукових праць, присвячених вивченню кінетики різних ланок кровотворення, зокрема еритроїдної. Відомо, що еритробластні острівці є важливою живильною нішею для ефективного диференціювання еритропоезу. Функціонування їх залежить від взаємодії між еритроїдними клітинами-попередниками і макрофагами [10, 11]. Описані процеси відновлення гранулоцитарної ланки гемопоезу у хворих на онкогематологічні захворювання після медикаментозної мієлосупресії, механізми порушень гемостазу при редукції тромбоцитарної ланки. Однак переконлива інформація щодо характеру відновлення всіх паростків кровотворення та їх взаємодії у дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ) при проведенні хіміотерапії (ХТ) відсутня.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити процеси проліферації та диференціювання клітин-попередників кісткового мозку за складом елементів еритроїдної, гранулоцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоезу на етапах лікування дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ), які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛДЖЕННЯ

До групи увійшли 46 дітей, хворих на ГЛЛ (хлопчиків – 26, дівчат – 20). Діти проживали на територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей. Згідно з протоколом ХТ (ALLIC-BFM 2009) пацієнтів обстежували в наступні терміни: безпосередньо перед початком лікування, на 33-й день терапії (після закінчення І фази індукції ремісії; І етап ХТ) та після закінчення інтенсивної фази лікування перед початком підтримуючої хіміотерапії (ІІ етап ХТ). В динаміці лікування хворих проведено 138 досліджень мієлограм

Дози опромінення хворих розраховували згідно з матеріалами «Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії».

У дітей оцінювали клініко-гематологічні характеристики та показники гемограм. Кількісні показни-

lial cells, is a physiological niche for optimal physiological functioning elements of erythroid link of hematopoiesis, beginning with its early stages [7, 8].

In recent years great importance is given to the functioning of bone marrow cells and their interactions with the microenvironment in children with acute leukemia [9]. There is literature, that devoted to study of the kinetics of various of links hematopoiesis, in particular erythroid. We know that, erytroid island is an important nutrient of niche for the efficient differentiation of erythrooiesis. Their functioning depends of interaction between erythroid progenitor cells and macrophages [10, 11]. The described processes of recovery of links granulocyte hematopoiesis in patients with oncohematolodical diseases after of drug myelosuppression, mechanisms hemostasis disorders in the reduction of platelet links. However, no conclusive information about the nature of recovery of hematopoiesis links and their interaction in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), when carried chemotherapy (ChT).

OBJECTIVE

To study the processes of proliferation and differentiation of progenitor cells of the bone marrow composition elements erythroid, granulocute and platelet links of hematopoietic on stages of treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), who were exposed to radiation from the accident at Chornobyl.

MATERIALS AND METHODS

The group included 46 children with ALL (boys – 26 girls – 20). Children living on the territory of Kyiv, Zhytomyr and Chernigov areas. According to the protocol of ChT (ALLIC-BFM 2009) patients examined on the following dates: immediately before treatment at 33y day care (after the I phase of remission induction) (I phase ChT) and after the intensive phase of treatment before maintenance chemotherapy (II phase ChT). In the dynamics of treatment established an 138 investigations of myelograms.

Exposure doses in patients were calculated according to the «Total dosimetric certification of settlements of Ukraine, which suffered from radioactive contamination after the Chornobyl accident»

In children evaluated the clinical and hematologic characteristics and indices of hemograms. Several

ки елементів периферичної крові досліджували на гемоаналізаторі НЕ-7000 (Sysmex, Японія). Показники гемограм та мієлограм вивчали в мазках периферичної крові та кісткового мозку, забарвлених за Романовським-Гімзою, і оцінювали у світловому мікроскопі (збільшення n × 900). Параметри мієлограм підраховували згідно з прийнятими методами та представили у відсотках та індексах дозрівання клітин-попередників [12].

Діагноз лейкемії встановлювали на основі морфологічних особливостей та імунофенотипу бластних клітин кісткового мозку пацієнтів у відділі клінічної імунології ННЦРМ (керівник – чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор Д. А. Базика).

Ознаки дисплазії елементів кісткового мозку базувались на критеріях, визначених ВООЗ [13]. Зміни були представлені в градаціях, котрі означали ступінь порушень: 0 (ознаки відсутні), 1, 2, 3. Прояви дизеритропоезу, відповідно, в градаціях: 1-й ступінь – до 20 % клітин мали помірні ознаки мегалобластичного та макронормобластичного еритропоезу, двоядерні форми, зернисту структуру хроматину, між'ядерні та міжплазматичні клітинні містки; 2-й ступінь – 20-60 % клітин були з ознаками мегалобластний чи макронормобластний еритропоезу, мали двоядерні або багатоядерні форми з дисоціацією між дозріванням ядра і цитоплазми, зернисту структуру хроматину, фрагментацію ядер та метахромазію цитоплазми; 3-й ступінь – понад 60 % клітин мали мегалобластний еритропоез, двоядерні або багатоядерні клітини, фрагментацію ядер, гранулярну структуру хроматину, наявність метахромазії.

Прояви дисгранулоцитопоезу кісткового мозку були представлені в градаціях: 1-й ступінь – до 20 % клітин були з гіпо- та гіперсегментацією ядер, мали підвищену конденсацію хроматину в ядрах недозрілих клітин, гіпо- та гіпергрануляцію цитоплазми, 2-й ступінь – 20-60 % гранулоцитів були з гіпо- та гіперсегментацією ядер, псевдо-пельгерівською аномалією, підвищеною конденсацією хроматину в ядрах недозрілих гранулоцитарних клітин, базофільною цитоплазмою в зрілих нейтрофілах, атиповою грануляцією, вакуолізацією цитоплазми; 3-й ступінь – більше 60 % гранулоцитів мали перераховані вище ознаки дисплазії.

Прояви дисмегакаріоцитопоезу кісткового мозку в градаціях: 1-й ступінь – реєструвався помірний анізоцитоз мегакаріоцитів, гіпо- та гіперсегментовані ядра мегакаріоцитів; 2-й ступінь – виражений анізоцитоз мегакаріоцитів, гіпосегментовані (мононуклеарні/бінуклеарні) чи гіперсегментовані ме-

indicators of elements peripheral blood studied in hematology analyzer HE-7000 (Sysmex, Japan). Indices hemograms and myelograms were studied in peripheral blood smears and bone marrow stained with Romanovsky-Himza and assessed in the light microscope (n × 900). As for parameters of myelograms they were calculated in accordance with accepted methods and presented in percentages and of indices maturation of progenitor cells [12].

Leukemia was diagnosed according to morphological features and immunophenotype of bone marrow blast cells in the Department of Clinical Immunology of NRCRM (Head – D.A. Bazyka, Corresponding Member of NAMS of Ukraine).

Signs of elements dysplasia of bone marrow based on the criteria according to WHO [13]. Signs of change were presented in gradations , that means the degree of impairment : 0 (no signs), 1, 2, 3. Signs of dyserythropoiesis listed in gradations : 1 degree – to 20 % of the cells had moderate signs of megaloblastic and macronormoblastic erythropoiesis, dual forms, granular structure of chromatin, between nuclear and plasma cell the bridges; 2 degree – 20- 60 % of the cells were signs of megaloblastic or macronormoblastic erythropoiesis, have dual or multinucleus forms with dissociation between nucleus and cytoplasm maturation, the granular structure of chromatin, fragmentation of nucleus and cytoplasm of metachromasia; 3 degree – more than 60 % of cells had megaloblastic erythropoiesis, dual nucleus or multinucleus, fragmentation of nucleus granular structure of chromatin, the presence metachromasia.

Signs of dysgranulocytopoiesis of bone marrow in the gradations: 1 degree –to 20 % of the cells were hypo- and hypersegmentation nucleus, had increased condensation of chromatin in the nucleus of immature cells, hypo- and hypergranulation of cytoplasm; 2 degree – 20-60 % granulocytes have hypo- and hypersegmentation nucleus, pseudo Pelger anomaly, increased condensation of chromatin in the nucleus of immature granulocytic cells, basophilic cytoplasm in mature neutrophils, atypical granulation, vacuolation of cytoplasm; 3 degree – more than 60 % granulocytes were listed above signs of dysplasia.

Signs of dysmegakaryocytes of bone marrow in the gradations: 1 degree – recorded moderate anisocytosis megakaryocytes, hypo- and hypersegmentation nucleus megakaryocytes; 2 degree – was pronounced anisocytosis megakaryocytes, hyposegmentation (mononuclear/bi-nuklear) or

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

гакаріоцити, підвищена кількість недозрілих мегакаріоцитів; 3-й ступінь – відмічалась поява мікрочи мегаформ мегакаріоцитів, виражена гіпо- чи гіпердольчастість ядер, гіпогрануляція або аномально великі гранули у цитоплазмі мегакаріоцитів.

Зміни в моноцитах кісткового мозку в градаціях: 1-й ступінь характеризувався базофілією цитоплазми моноцитів, тонкогранулярною структурою ядерного хроматину в поодиноких моноцитах; 2-й ступінь – тонкогранулярна структура ядерного хроматину реєструвалась у більшості моноцитів, в ядрах моноцитів інколи реєструвались нуклеоли, з'являлись промоноцити; 3-й ступінь – визначався анізоцитоз елементів моноцитарного паростка, поліморфізм ядер, тонкогранулярна структура ядерного хроматину, нуклеоли в ядрах моноцитів, промоноцити.

Обробка отриманих матеріалів проводилась за методами математичної статистики (коефіцієнт кореляції Ст'юдента, Спірмена, U-критерій).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами імунофенотипового дослідження лімфобластів у 46 хворих були встановлені наступні варіанти В-ГЛЛ: про-В – у 5, «загальний тип» – у 36, пре-В – у 3 та Т- ГЛЛ – у 2 дітей. Показники гемограм у хворих в дебюті захворювання були представлені лімфобластами і залишками зрілих елементів гранулоцитарного ряду гемопоезу у відповідності до строків їх циркуляції в судинному руслі, реєструвались прояви анемії, гранулоцитопенії та тромбоцитопенії. До початку проведення ХТ відмічались зміни процесів проліферації та диференціювання елементів клітин-попередників кісткового мозку і це знайшло відображення у результатах мієлограм хворих, у яких кістковий мозок був представлений переважно бластними елементами та поодинокими зрілими гранулоцитарними клітинами. Тобто, нормальне кровотворення було витіснено пухлинним клоном (табл. 1). При проведенні ХТ на I та II етапах обстеження хворих процеси диференціювання елементів різних ланок гемопоезу відновлювались.

Підраховували наступні індекси мієлограми: індекс дозрівання нейтрофілів (сума промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів, яка ділилась на суму паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів); індекс дозрівання еритробластів (сума поліхроматофільних, оксифільних нормоцитів, яка ділилась на суму еритробластів, базофільних, поліхроматофільних та оксифільних нормоцитів; співвідношення суми клітин білого паростка до суми клітин червоного паростка (табл. 2).

hypersegmentation megakaryocytes, increased number of immature megakaryocytes; 3 degree – the appearance was observed micro- or megaforms megakaryocytes, was pronounced hypo- or hyperlobed nucleus hypogranulation or abnormally large granules in the cytoplasm of megakaryocytes.

Changes in bone marrow monocytes in gradations: 1 degree characterized by basophilia of the cytoplasm of monocytes, finely granular structure of nuclear chromatin in isolated monocytes; 2 degree – finely granular structure of nuclear chromatin been registered in most of monocytes, in the nucleus of monocytes sometimes registered nucleolis, appeared promonocytes. 3 degree – defined anisocytosis of monocytic elements of link, polymorphism of nucleus, finely granular structure of nuclear chromatin, the nuclei in nuclear monocytes, promonocytes.

Methods of mathematical statistics (coefficient of correlation of Student's, Spearman, U-criterion) were applied for data analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

The results mmunophenotype of lymphoblasts in 46 patients, the following variants were B-ALL: pro-B-ALL – 5, common – 36, pre-B – 3 and T-ALL – 2. Indices of hemograms in patients to debut of the disease were submitted of lymphoblasts and remains of mature granulocytic of hematopoietic elements in accordance with the terms of their circulation in the blood, and registered the evidences of anemia, granulocytopenia and thrombocytopenia. Before the start of ChT were recorded changes of proliferation and differentiation elements progenitor cells of the bone marrow and this is reflected in the results myelograms patients, whose bone marrow was represented mainly of blast elements and single mature of granulocytic cell. That is, normal hematopoiesis was replaced by tumor clone (Table 1). When conducting ChT on I and II phases examination of patients, processes of differentiation of hematopoietic elements of various links recover.

Counted the following indices of myelogram : index the maturation of neutrophils (sum promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes, which was divided on the sum of stab and segmented neutrophils); index maturing erythroblasts (sum polychromatic, oxyphilous normocytes, which was divided on the sum of erythroblasts, basophilic, and polychromatic and oxyphilous normocytes); ratio of white cells to total sum of cells red link (Table 2).

Таблиця 1
Показники мієлограм у дітей з ГЛЛ в динаміці ХТ

Table 1
Indices of myelograms in children with ALL in dynamic of ChT

Показники мієлограми (%) Indices (%)	Етапи ХТ / Phases ChT			Нормативні дані, n = 53
	до ХТ, n = 46 before ChT, n = 46	I етап ХТ, n = 46 I phase ChTn = 46	II етап ХТ, n = 46 II phase ChT,n = 46	Normative data, n = 53
Мієлокаріоцити, Г/л / Mkc, G/l	147,2 ± 3,1**	117,8 ± 4,14	150,2 ± 8,9	118,4 ± 38,5
Мегакаріоцити (в 1мкл) / Mgkc (in 1 mcl)	12,0 ± 3,6 **	68,5 ± 9,7*	68,8 ± 6,9*	100,0 ± 25,0
Лімфобласти / lymphoblasts	76,2 ± 3,3**	2,2 ± 0,27*,**	2,3 ± 0,2*,**	0,5 ± 0,1
Промієлоцити / promyelocytes	0,12 ± 0,02**	1,58 ± 0,15 *	1,93 ± 0,26 *	2,5 ± 0,8
Мієлоцити / myelocytes	1,0 ± 0,3**	7,0 ± 0,65*	11,19 ± 0,58*	9,6 ± 1,3
Метамієлоцити / metamyelocites	0,02 ± 0,01**	3,22 ± 0,24*,**	5,1 ± 0,31*,**	11,5 ± 1,8
Паличкоядерні / stab neutrophils	0,04 ± 0,01**	8,6 ± 0,6*,**	15,0 ± 0,76*	18,2 ± 2,8
Сегментоядерні / segmented neutrophils	3,41 ± 0,01**	20,55 ± 1,95*	19,1 ± 1,23*	18,6 ± 2,8
Еозинофіли / eosinophils	0,01 ± 0,0**	0,34 ± 0,10*,**	2,26 ± 0,13*	3,2 ± 1,3
Моноцити / monocytes	0,1 ± 0,01**	7,73 ± 0,48*,**	8,91 ± 0,55*,**	1,9 ± 0,6
Лімфоцити / lymphocytes	16,24 ± 1,13**	16,8 ± 1,3*,**	9,77 ± 0,65*	9,0 ± 2,4
Еритроїдні всі / erythroid all	2,40 ± 0,02**	30,58 ± 2,46*,**	25,6 ± 1,4*,**	20,4 ± 1,9
Еритробласти / erythroblasts	-	1,62 ± 0,20**	1,11 ± 0,13**	0,60 ± 0,25
Базофільні еритрокаріоцити / basophilic erkc	-	4,3 ± 0,46	3,23 ± 0,26	3,0 ± 0,8
Поліхроматофільні еритрокаріоцити / polychromatic erkc	1,20 ± 0,02**	11,4 ± 1,75*	7,8 ± 0,63*	12,8 ± 2,9
Оксифільні еритрокаріоцити / oxyphilous erkc	1,11 ± 0,03,**	13,44 ± 1,37*,**	13,13 ± 1,03*,**	3,2 ± 1,2

Примітка. * – різниця між показниками до ХТ та після ХТ; ** – різниця між показниками порівняно з нормативними даними ($p < 0,05$).
Note. * – difference between the indices before of ChT and after ChT; ** – difference between the indicators compared to the normative data ($p < 0,05$).

Таблиця 2
Індекси мієлограми у хворих на ГЛЛ залежно від етапу ХТ

Table 2
Indices of myelogram in patients with ALL depending on the phase of ChT

Етапи ХТ Phases of ChT	Індекс дозрівання нейтрофілів Indices of maturation neutrophils	Індекс дозрівання еритробластів Indices of maturation erythroblasts	Співвідношення суми клітин білого паростка до червоного Ratio of sum of cells white to red link
I етап ХТ / I phase ChT	0,77 ± 0,06	0,74 ± 0,07	2,4
II етап ХТ / II phase ChT	0,81 ± 0,09	0,82 ± 0,08	2,9
Нормативні дані / normative of data	06–08	08–09	2,1–4,1

Нами були проаналізовані показники мієлограм у хворих на ГЛЛ в період відновлення кістковомозкового кровотворення, та проведена порівняльна оцінка (зв'язок) з числом мієлокаріоцитів. Отримані результати показали, що клітинність кісткового мозку у хворих не корелювала з відсотком клітин-попередників у мієлограмі. В той час були визначені деякі кореляційні зв'язки між елементами мієлограми. Так, у хворих на ГЛЛ був встановлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю моноцитів, промієлоцитів і мієлоцитів (Rs = +0,38), що логічно витікає з фізіологічних процесів функціонування кістковомозкового кровотворення та впливу росто-

We analyzed myelograms of indicators in patients with ALL during the recover of bone marrow, and the comparative evaluation (connection) with the number of myelokaryocytes. The results showed that cellularity of bone marrow in patients not correlated with the percentage of progenitor cells in myelogram. While by some correlation between elements myelogram. Thus, in patients with ALL a direct correlation was established between the number of monocytes, promyelocytes and myelocytes (Rs = +0,38), that logically follows from the physiological processes of functioning of bone marrow hematopoiesis and influence

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

вих факторів, зокрема ГМ-КСФ [1]. Прямий кореляційний зв'язок також був визначений між загальною кількістю еритроїдних елементів у кістковому мозку та еритробластів, що має фізіологічну підставу щодо функції еритрону (Rs = +0,64) [1]. Прямий кореляційний зв'язок встановлений між числом еритробластів та моноцитів (Rs = +0,59). Це пояснюється взаємодією клітин-попередників червоного ряду, починаючи з еритроїдних острівців, які є початковим етапом розвитку еритрону, в центрі яких розташовуються моноцити, що містять запас заліза, необхідний для подальшого процесу проліферації і диференціювання елементів еритроцитарної ланки [14].

Відомо, що лікування гострих лейкемій у дітей та повна клініко-гематологічна ремісія, не можуть бути досягнені без ерадикації пухлинного клону та мієлосупресії кісткового мозку. Кількість мієлокаріоцитів в мієлограмі в період мієлосупресії (I та II етапи) у хворих становила (14,5 ± 2,8) Г/л, лейкоцитів – (0,6 ± 0,1) Г/л, гранулоцитів – (0,3 ± 0,1) Г/л.

Характер відновлення гемопоезу у хворих залежить від багатьох факторів. Оцінка складу та чисельності клітин-попередників еритроїдної, гранулоцитарної та мегакаріоцитарної ланок кісткового мозку в період відновлення кістковомозкового кровотворення після хіміотерапії можуть надати інформацію щодо прогнозування перебігу захворювання у хворих на ГЛЛ і встановлення додаткових критеріїв для стратифікації груп ризику. Нами були проаналізовані показники ланок гемопоезу на I етапі ХТ та після остаточного закінчення лікування (II етапі ХТ) і проведена порівняльна оцінка отриманих даних. Враховували відсоток елементів в кожному паростку, який був вищим за нормативний, і представили їх у вигляді градацій. Нижче наводимо визначені градації :
1 – еритроїдні клітини ↑ 30 %;
2 – гранулоцитарні клітини ↑ 50 %;
3 – гранулоцитарні клітини ↑ 50 % та моноцити ↑ 5 %;
4 – моноцити ↑ 5 %;
5 – рівномірним пропонується вважати таке відновлення кісткового мозку, при якому в жодному з паростків кровотворення не спостерігається перевищення відсотка клітин понад нормативний.

Слід підкреслити, що врахування сумарної кількості елементів еритроїдного та гранулоцитарного паростків кровотворення у хворих на ГЛЛ для оцінки механізмів відновлення кісткового мозку було правомірним у зв'язку з відсутністю статистичної різниці в індексах дозрівання клітин цих ланок. В табл. 3 наведено розподіл дітей з ГЛЛ залежно від характеру відновлення кістковомозкового

of growth factors, including GM-CSF [1]. The direct correlation was also determined between the total number of erythroid elements in bone marrow and erythroblasts, that has a physiological basis on the function of erythron (Rs = +0,64) [1]. The direct correlation established between the number of erythroblasts and monocytes (Rs = +0,59). This is due to the interaction of precursor cells red link since erythroid islands, which are the initial stage of erythron, in the center of which are monocytes, that containing iron stores needed for further pro process of proliferation and differentiation elements erythrocyte link [14].

Is known, that treatment of acute leukemia in children and full clinical hematological remission can not be achieved without eradication of the tumor clone and myelosuppression. Number myelokaryocytes in myelogram during of myelosuppression (I and II phase) in patients was (14,5 ± 2,8) G/l, leukocytes – (0,6 ± 0,1) G/l, granulocytes – (0,3 ± 0,1) G/l.

The nature of hematopoietic recovery in patients depend on many of factors. Evaluation of composition and number of progenitor cells of erythroid, granulocyte and megakaryocytes of links of the bone marrow in during the recover of bone marrow hematopoiesis after chemotherapy may provide information about prognosis of the disease in patients with ALL and establish of criteria for the stratification of risk groups. We analyzed indicators of links of hematopoiesis in I phase ChT and after the final treatment (II phase ChT) and compared these data. Take into account the percentage of each element in the link, which was higher than the normative, and presented them as gradations. Below is determined by gradations :
1 – erythroid cells ↑ 30 %;
2 – granulocytic cells ↑ 50 %;
3 – granulocytic cells ↑ 50 % and ↑ monocytes 5 %;
4 – monocytes ↑ 5 %;
5 – uniform offered to consider a recovery of the bone marrow, in which none of hematopoiesis of links not excess the percentage of cells, than normative.

It should be emphasized, that taking into account the total number of elements erythroid and granulocytic links of hematopoiesis in patients with ALL for evaluation of recovery mechanisms of bone marrow was legitimate in the absence of statistical difference in the indices of cell maturation links. In Table 3 shows the distribution of children with ALL depending on the nature of the recovery of bone

Таблиця 3

Розподіл хворих на ГЛЛ залежно від типу відновлення кісткового мозку на етапах ХТ

Table 3

Distribution of patients with ALL depending on the type recovery of bone marrow on phases of ChT

Елементи мієлограми Elements myelogram	I етап ХТ, n = 46 I phase XT n = 46	II етап ХТ, n = 46 II phase XT n = 46
1 - число еритроїдних клітин ↑ 30 % 1 - number of erythroid cells ↑ 30 %	17 *	7
2 - число гранулоцитарних клітин ↑ 50 % 2 - number of granulocytes cells ↑ 50 %	0 *	14
3 - число гранулоцитарних клітин ↑ 50%, моноцитів ^ 5% 3 - number of granulocytes cells ↑ 50%, monocytes ^ 5%	14	16
4 - число моноцитів ↑ 5 % 4 - number of monocytes ↑ 5 %	7	7
5 - число клітин всіх паростків в межах нормативних величин 5 - number of cells of links within the normative values	8 *	2

Примітка. * – різниця між показниками ($p < 0,05$).
Note. * – difference between the indices ($p < 0.05$).

кровотворення на I і II етапах ХТ. Тобто, на II етапі обстеження зменшувалась кількість хворих, у яких відновлення кровотворення було з переважанням еритроїдних елементів вищих за нормативні, і збільшувалось число дітей з активацією гранулоцитарної ланки гемопоезу порівняно з I етапом спостереження.

Нами були проаналізовані показники відновлювання кісткового мозку у хворих залежно від варіанту ГЛЛ (про-В, «загальний тип», пре-В та Т-ГЛЛ). Оцінка розподілу хворих на II етапі ХТ залежно від визначених варіантів захворювання і типів відновлення кісткового мозку (в градаціях) показала, що за наявності про-В-ГЛЛ у 4 пацієнтів з 5 превалювали еритроїдні елементи. У більшості хворих в мієлограмах відмічалися гранулоцитарні клітини-попередники та моноцити (30 з 46) (табл. 4). Слід зазначити, що нами не застосовувались колонієстимулюючі фактори у жодного хворого в періоді цитостатичної мієлосупресії.

marrow hematopoiesis on the I and II stages of ChT. That is, on the II phase examination decrease the number of patients, in which recovery of hematopoiesis was dominated erythroid elements higher, than the normative, and was increase the number of children with activation link granulocyte hematopoiesis compared to the observation I phase.

We analyzed of indices recover of bone marrow in patients depending on the variant ALL (pro-B, «common», pre-B and T-ALL). Evaluation of the distribution of patients with II phase of chemotherapy depend on the variant of disease and types of bone marrow recovery (in gradation) showed, that the presence of a variant of pro-B-ALL in 4 out of 5 patients prevailed erythroid elements. The majority of patients in indicators of myelogram were granulocytic progenitor cells and monocytes (30 of 46) (Table 4). It should be noted, that we have not used a single colony stimulating factor in patients in the period of cytostatic myelosuppression.

Таблиця 4

Розподіл хворих залежно від варіантів ГЛЛ і типів відновлення кісткового мозку на II етапі ХТ

Table 4

Distribution of patients depending on the variants ALL and types recovery of bone marrow on II phases of ChT

Варіанти ГЛЛ Variants ALL	Градації відновлення кісткового мозку на II етапі ХТ Graduations of recovery bone marrow in II phase of ChT					
	1	2	3	4	5	Всього / total
Про-В-ГЛЛ / pro-B-ALL	4	-	1	-	-	5
«Загальний тип» ГЛЛ / «common»	2	14	14	4	2	36
Пре-В-ГЛЛ / pre-B-ALL	1	-	1	1	-	3
Т-ГЛЛ / T-ALL	-	-	-	2	-	2
Всього / tolal	7	14	16	7	2	46

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Окремо зупинимось на відновленні показників мегакаріоцитарної ланки у хворих на ГЛЛ. Число мегакаріоцитів на І етапі ХТ у дітей коливалось від 5 до 200 в 1 мкл і становило в середньому 68,7 ± 4,5 в 1 мкл. Для детального аналізу матеріалу показники були розподілені на 4 градації (нормативні – 50–150 в 1 мкл; нижчі за нормативні – 50–25 в 1 мкл ; дуже низькі – за 25 в 1 мкл; вищі за нормативні – більші за 150 в 1 мкл). Так, у 6 пацієнтів число мегакаріоцитів було вищим за нормативне, у 18- нормативне, у 14 – в межах від 50 до 25, у 8 – нижче за 25 в 1 мкл. Після ХТ (ІІ етап ХТ) у дітей кількість мегакаріоцитів коливалась від 5 до 230 в 1 мкл і становила в середньому 76,7 ± 3,1 в 1 мкл. У 8 пацієнтів число мегакаріоцитів було вищим за нормативне, у 27 – нормативне, у 5 – в межах від 50 до 25, у 6 – нижчим за 25 в мкл. Тобто отримані дані, хоча й мали певні коливання, однак не розрізнялись між собою, що свідчить про відсутність різниці в процесах відновлення тромбоцитарної ланки у дітей з ГЛЛ в обидва періоди спостереження (1 : 0,23–0,14–0,08; 2 : 0,25–0,17–0,11) ($p > 0,05$).

Оцінюючи отримані дані за обидва періоди лікування, були встановлені наступні кореляційні зв'язки: прямий кореляційний зв'язок визначений між числом мієлокаріоцитів (Г/л) та мегакаріоцитів (в 1 мкл) на І та ІІ етапах обстеження (Rs = +0,72 та Rs = +0,56, відповідно).

Важливими, на нашу думку, є результати оцінки мієлодиспластичних проявів у елементах гемопоезу кісткового мозку на етапах лікування хворих на ГЛЛ (табл. 5). Так, після курсу ХТ зменшувалась кількість хворих з більш вираженими проявами в еритроїдних елементах (3-я градація: з 16 до 8 осіб). Аналогічна ситуація спостерігалась і у дітей з ознаками дисплазії гранулоцитарних елементів, у яких збільшувалась кількість функціонально нормальних клітин у кістковому мозку.

Порівняльна оцінка показників в обидва терміни лікування показала, що у хворих на ГЛЛ після курсу ХТ збільшується число осіб без ознак дисплазії в елементах еритроїдної та гранулоцитарної ланок гемопоезу ($p < 0,05$). Частота та характер цих змін в елементах мегакаріоцитарного ряду та моноцитах кісткового мозку у хворих практично не розрізнялись у зазначені строки лікування.

Нами були проаналізовані дози опромінення хворих з урахуванням їх віку на момент захворювання, статі, варіанту ГЛЛ, ініціальних показників гемограми, числа мієлокаріоцитів, мегакаріоцитів та градацій відновлення кісткового мозку (оцінено

Separately discuss on recovery indicators of megakaryocytes link in patients with ALL. The number of megakaryocytes in I phase ChT in children ranged from 5 to 200 in 1 mcl and averaged 68,7 ± 4,5 to 1 mcl. For a detailed analysis of material indicators were divided into 4 gradations (normative – 50–150 in 1 mcl; lower, than the normative – 50–25 in 1 mcl, very low – less than 25 in 1 mcl; higher, than the normative – more than 150 in 1 mcl). Thus, in 6 patients the number of megakaryocytes was higher, than the normative, in 18 – normative, in 14 – range from 50 to 25, in 8 – below 25 in 1 mcl. After ChT (II phase ChT) in children of the count megakaryocytes ranged from 5 to 230 in 1 mcl and averaged 76,7 ± 3,1 to 1 mcl. In 8 patients the number of megakaryocytes was higher, than the normative, in 27 – normative, in 5 – in the range from 50 to 25, in 6 – lower, than 25 mcl. That is, the data, although it had some fluctuations, but did not differ among ourselves, that indicates no difference in recovery of platelet link in children with ALL in both periods of observation (1: 0,23–0,14–0,08; 2: 0,25–0,17–0,11) ($p > 0,05$).

Evaluating the data for both periods of treatment were established the following correlations. The direct correlation between the number of myelokaryocytes (G/l) and megakaryocytes (1 mcl) in the I and II phases of the survey (Rs = +0,72 and Rs = +0,56 respectively).

Important in our opinion is the results of the evaluation of myelodysplastic signs of hematopoietic cells in the bone marrow on the phases of treatment of patients with ALL (Table 5).

So, after a course of ChT reduced the number of patients with more severe sings in erythroid cells (3 gradation: from 16 to 8). A similar situation was observed in children with signs of granulocyte dysplastic, in which increased the amount of a functionally normal cells in the bone marrow.

Comparative evaluation of both in phases of treatment showed that patients with ALL after a course of ChT increased the number of patients without signs of myelodysplasia in erythroid and granulocyte links of hematopoiesis ($p < 0.05$). The frequency and nature of dysplastic changes in elements megakaryocytic links and monocytes of bone marrow in patients practically did not differ in the dates of treatment.

We analyzed the radiation dose patients considering on their age at the time of disease, gender, variants ALL, of initial hemogram indicators, numbers myelokaryocytes, megakaryocytes and

Таблиця 5

Розподіл хворих на ГЛЛ за етапами ХТ та ознаками мієлодисплазії в елементах кісткового мозку (критерії градацій – 0, 1, 2, 3 див. «Матеріали та методи»)

Table 5

Distribution of patients with ALL for stages of ChT and signs of myelodysplasia in elements of bone marrow (Criteria gradations – 0, 1, 2, 3 see «Materials and methods»)

Елементи кісткового мозку	Градації	I етап ХТ, n = 46	II етап ХТ, n = 46
Elements of bone marrow	Gradations	I phase ChT, n = 46	II phase ChT, n = 46
Еритроїдні / erythroid	0	0 *	5
	1	6	9
	2	24	24
	3	16 *	8
Гранулоцитарні / granulocytes	0	1 *	15
	1	8	7
	2	19	15
	3	18 *	9
Мегакаріоцитарні / megakaryocytes	0	35	38
	1	2	2
	2	9	5
	3	0	1
Моноцити / monocytes	0	27	36
	1	6	5
	2	9 *	1
	3	4	4

Примітка. * – різниця між показниками ($p < 0,05$).
Note. * – difference between the indices ($p < 0,05$).

взаємозв'язок). Так, дози опромінення хворих знаходились в межах від 0,5 мЗв до 28,0 мЗв (середня – (3,73 ± 0,12) мЗв). Дози аналізували у двох градаціях: до 20 мЗв та вище. Розрахунок проводився за U-критерієм (Mann-Whitney). Кореляційного зв'язку між дозами опромінення хворих та жодним із визначених параметрів встановлено не було.

Таким чином, в дебюті гострих лейкемій відмічались порушення процесів проліферації та диференціювання елементів кісткового мозку. Нормальне кровотворення витіснялось пухлинним клоном. Після ерадикації бластних елементів та періоду мієлосупресії спостерігалось відновлення паростків кровотворення та нормалізація процесів проліферації і диференціювання кістковомозкових елементів за показниками еритроїдної, гранулоцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоезу. Оцінка результатів мієлограми за відсотком елементів у кожному паростку кровотворення у хворих на ГЛЛ на I етапі терапії і після закінчення повного курсу ХТ (II етапі ХТ) встановила 5 типів відновлення гемопоезу після ерадикації пухлинного клону. Так, відновлення паростків кровотворення відбувалось за рахунок клітин-попередників еритроїдної ланки гемопоезу та/або гранулоцитарної, а також рівномірного відсотка елементів у кожному з па-

gradation recovery of bone marrow (estimated relationship). Thus, the exposure dose of patients were in the range from 0,5 mSv to 28,0 mSv (average 3,73 ± 0,12 mSv). Doses were analyzed in two gradations: up to 20 mSv or higher. The calculation was performed for the U-criterion (Mann-Whitney). Correlation between exposure dose of patients and none of the identified parameters not installed.

So, at the debut of acute leukemia were recorded violations of proliferation and differentiation of bone marrow elements. Normal hematopoiesis displaced by neoplastic clone.

After eradication blast elements and the period of myelosuppression observed recovery of hematopoiesis and normalization of proliferation and differentiation of bone marrow elements in the indices of erythroid, granulocyte and platelet links of hematopoiesis. Evaluation of the results myelogram by percentage elements in of each links of hematopoiesis in patients with ALL in the I phase of therapy and after the full course of ChT (II phase ChT) to establish 5 types of hematopoiesis recovery after eradication of the tumor clone. Thus, the recovery of hematopoiesis links was due erythroid progenitor cells of hematopoietic links and / or granulocyte,

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ростків. Показано, що у більшості пацієнтів відновлення клітин-попередників в зазначені терміни спостереження відбувалось за рахунок гранулоцитів та моноцитів.

Оцінка показників відновлювання кісткового мозку у хворих залежно від варіантів В- ГЛЛ (про-В, «загальний тип», пре-В) та Т-ГЛЛ показала, що за наявності прогностично несприятливого варіанту захворювання про-В-ГЛЛ у мієлограмі була підвищена кількість еритроїдних елементів, тоді як у інших хворих превалювали гранулоцитарні клітини-попередники і моноцити.

Аналіз мієлодиспластичних ознак в елементах гемопоезу кісткового мозку у хворих на ГЛЛ на етапах лікування показав, що число осіб зі змінами в клітинах-попередниках після повного курсу ХТ зменшувалось порівняно з І етапом лікування. Отримані дані є науковим підґрунтям для подальшого визначення прогнозу перебігу ГЛЛ у дітей на підставі визначення механізмів відновлення гемопоезу після цитостатичної мієлосупресії.

Зв'язку між показниками еритро-, грануло- і тромбоцитогенезу кісткового мозку та дозами опромінення у хворих на ГЛЛ (3,73 ± 0,12 мЗв) не встановлено. Крім того, ці дози не впливали на показники гемопоезу на етапах лікування дітей.

ВИСНОВКИ

1. До початку проведення ХТ у хворих на ГЛЛ відмічались зміни процесів проліферації та диференціювання елементів клітин-попередників кісткового мозку за рахунок клітин пухлинного клону. При проведенні ХТ на І і ІІ етапах лікування, процеси диференціювання елементів всіх ланок гемопоезу відновлювались.
2. В період відновлення кістковомозкового кровотворення у хворих на ГЛЛ був встановлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю моноцитів та промієлоцитів і мієлоцитів (Rs = +0,38), кількістю еритроїдних елементів та еритробластів (Rs = +0, 64); числом еритробластів та числом моноцитів (Rs = +0,59); числом мієлокаріоцитів (Г/л) та мегакаріоцитів (в1мкл), як на І, так і ІІ етапі обстеження (Rs = +0,72 та Rs = +0,56, відповідно).
3. Після закінчення повного курсу ХТ (ІІ етап) зменшувалась кількість хворих, у яких відновлення кровотворення відбувалось по еритроїдному типу та збільшувалось число дітей з активацією гранулоцитарної ланки гемопоезу порівняно з І етапом спостереження. За наявності про-В-ГЛЛ у хворих відновлення клітин-попередників в зазначені терміни спостереження відбувалось за рахунок гранулоцитів та моноцитів.

Evaluation of the indices of the bone marrow in patients depending on the variants B-ALL (pro-B, common, pre-B) and T-ALL has shown, that in the presence prognostically unfavorable of variant disease pro-B-ALL in myelogram was increased number of erythroid elements, while in other patients prevail granulocytic progenitor cells and monocytes.

Analysis myelodysplastic of sings in elements of hematopoietic bone marrow cells in patients with ALL on the phases of treatment showed, that the number of chidren with changes in progenitor cells after a full course of chemotherapy decreases vs. I phase treatment. The data is a scientific basis for determining further prognosis of ALL in children based on the definition of pathwys of hematopoietic recovery after cytostatic myelosuppression.

Communication between indices erythroid, granulocete and trombocytogenesis of the bone marrow and radiation doses of patients with ALL (3,73 ± 0,12 mSv) is not established. In addition, these doses did not affect the performance of hematopoiesis on the phases of treatment of children.

CONCLUSIONS

1. Before the beginning of ChT in patients with ALL were recorded changes of proliferation and differentiation elements progenitor cells in the bone marrow due to cells of tumor clone. When conducting ChT on the I and II phases of treatment, of the processes of differentiation of hematopoietic elements all links recovered.
2. During the recovery period of bone marrow hematopoiesis in ALL patients was a direct correlation between the number of monocytes and promyelocytes and myelocytes (Rs = +0,38), number of erythroid cells and erythroblasts (Rs = + 0, 64), number of erythroblasts and monocytes (Rs = +0,59), number of myelokaryocytes (G / l) and megakaryocytes (in 1 mcl) in the I and II phase of examination (Rs =+0,72 and Rs = +0,56, respectively).
3. After the full course of ChT (II phase) decreased the number of patients in which recovery of hematopoiesis occurred on erythroid of type and increased number of children with activation of granulocyte link hematopoiesis compared to the I phase of observation. In the presence of pro-B-

лення кровотворення здійснювалось за рахунок еритроїдних елементів, в той час як у решти пацієнтів превалювали гранулоцитарні клітини-попе-редники та моноцити.

4. Оцінка мієлодиспластичних змін в клітинах-попередниках кісткового мозку на етапах лікування хворих на ГЛЛ показала, що після нормалізації процесів диференціювання зменшувалась кількість хворих з якісними проявами в еритроїдних, гранулоцитарних та тромбоцитарних паростках кровотворення.

5. Дози опромінення хворих на ГЛЛ знаходились в межах від 0,5 мЗв до 28,0 мЗв, середні значення становили 3,73 ± 0,12 мЗв, і вони не корелювали з віком дитини на момент захворювання, її статтю, варіантом хвороби, ініціальними показниками гемограми, числом мієлокаріоцитів, мегакаріоцитів та градаціями відновлення всіх клітинних елементів кісткового мозку.

ALL in patients the recovery of hematopoiesis carried out by erythroid elements, while the remaining patients prevail granulocytic progenitor cells and monocytes.

4. Evaluation of myelodysplastic changes in bone marrow progenitor cells on the phase of treatment for ALL has shown, that after the normalization of differentiation processes the number of patients with quality signs of displays in erythroid, granulocyte and platelet links of hematopoiesis reduced.

5. Radiation doses of patients with ALL were in the range from 0,5 mSv to 28,0 mSv, average values were (3,73 ± 0,12) mSv, and they are not correlated with the age of the child at the time of illness, sex, variant of the disease, initial hemogram indices, the number myelokariocytes, megakaryocytes and the gradations of recovery all of cellular elements of the bone marrow.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Владимирская Е. Б. Нормальное кроветворение и его регуляция / Е. Б. Владимирская // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. - Т. 8. № 2. - С. 109-119.

2. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance / A. Greenbaum, Y. M. Hsu, R. B. Day, L. G. Schuettpelz, M. J. Christopher, J. N. Borgerding [et al.] // Nature. - 2013. - Vol. 495, no. 7440. - P. 227-230.

3. Matrix-embedded osteocytes regulate mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells / N. Asada, Y. Katayama, M. Sato, K. Minagawa, K. Wakahashi, H. Kawano [et al.] // Cell. Stem Cell. - 2013. - Vol. 12, no. 6. - P. 737-747.

4. Raffaghello L. Cancer associated fibroblasts in hematological malignancies / L. Raffaghello, D. Ribatti, V. Pistoia // Oncotarget. - 2015. - Vol. 6, Iss . 5. - P. 2589-2603.

5. Паюшина О. В. Кроветворное микроокружение и роль мезенхимальных стромальных клеток в его организации / О. В. Паюшина // Успехи современной биологии. - 2015. - № 1. - С. 52-63.

6. Self-renewing human bone marrow mesenspheres promote hematopoietic stem cell expansion / J. Isern, B. Martin-Antonio, R. Ghazanfari, A. M. Martin, J. A. Lopez, R. Del Toro [et al.] // Cell Rep. - 2013. - Vol. 3, no. 5. - P. 1714-1724.

7. Kaushansky K. Hematopoietic stem cells, progenitors and cytokines / K. Kaushansky // Williams Hematology. Eighth Edition / K. Kaushansky, M. A. Lichtman, editors. - Mc Graw Hill Education, 2010. - P. 231-250. - ISBN-13: 978-0071621519.

8. Intra-subject variability in human bone marrow stromal cell (BMSC) replicative senescence: Molecular changes associated with BMSC senescence / J. Ren, D. F. Stroncek, Y. Zhao, P. Jin, L. Castiello, S. Civini [et al.] // Stem Cell Res. - 2013. - Vol. 11, no. 3. - P. 1060-1073.

1. Metabolomics of the tumor microenvironment in pediatric acute lymphoblastic leukemia / S. Tiziani, Y. Kang, R. Harjanto, J. Axelrod , C. Piermarocchi // PLosOne. - 2013. - Vol. 8, Iss. 12. - P. 82859.

REFERENCES

1. Vladimirskaya EV. [Normal hematopoiesis and its regulation]. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2015;8(2):109-19. Russian.

2. Greenbaum A, Hsu YM, Day RB, Schuettpelz LG, Christopher MJ, Borgerding JN, et al. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance. Nature. 2013;495(7440):227-30.

3. Asada N, Katayama Y, Sato M, Minagawa K, Wakahashi K, Kawano H, et al. Matrix-embedded osteocytes regulate mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells. Cell Stem Cell. 2013;12(6):737-47.

4. Raffaghello L, Ribatti D, Pistoia V. Cancer associated fibroblasts in hematological malignancies. Oncotarget. 2015;6(5):2589-603.

5. Paiushina OV. [Hematopoietic microenvironment and the role of mesenchymal stromal cells in his organization]. Uspekhi sovremennoi biologii. 2015;(1):52-63. Russian.

6. Isern J, Martin-Antonio B, Ghazanfari R, Martin AM, Lopez JA, Del Toro R, et al. Self-renewing human bone marrow mesenspheres promote hematopoietic stem cell expansion. Cell Rep. 2013;3(5):1714-24.

7. Kaushansky K. Hematopoietic stem cells, progenitors and cytokines. In: Kaushansky K, Lichtman MA, editors. Williams Hematology. Eighth edition. Mc Graw Hill Education; 2010. p. 231-50. ISBN: 978-0071621519.

8. Ren J, Stroncek DF, Zhao Y, Jin P, Castiello L, Civini S, et al. Intra-subject variability in human bone marrow stromal cell (BMSC) replicative senescence: Molecular changes associated with BMSC senescence. Stem Cell Res. 2013;11(3):1060-73.

9. Tiziani S, Kang Y, Harjanto R, Axelrod J, Piermarocchi C. Metabolomics of the tumor microenvironment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. PLosOne. 2013;8(12):82859.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

10. CD169 macrophages provide a niche promoting erythropoiesis under homeostasis and stress / M. Huggins, J. Ahmed, D. Hashimoto [et al.] // Nat. Med. - 2013. - Vol. 19, no. 4. - P. 429-436.

11. Extrinsic and intrinsic control by EKLF (KLF1) within a specialized erythroid niche / L. Xue, M. Galdass , M. Gnanapragasam, D. Manwani, J. Bieker // Development. - 2014.- Vol. 141, no. 11. - P. 2245-2254.

1. Воробьев А. И. Руководство по гематологии / А. И. Воробьев- М. : Медицина, 1985. - Т. 1. - 280 с.

13. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues / G. Gupta, R. Singh, D. S. Kotasthane, V. D. Kotasthane // J. Blood Med. - 2010. - No. 1. - P. 171-182.

14. Back D. Of macrophages and red blood cells; a complex love story/ D. Back, E. Kostova , M. Kraaij // Front. Physiol. - 2014. - Vol. 5, no. 30. - P. 5-9.

10. Huggins M., Ahmed J., Hashimoto D, Hashimoto D, Lucas D, Kunisaki Y, et al. CD169 macrophages provide a niche promoting erythropoiesis under homeostasis and stress. Nature Medicine. 2013;(19):429-36.

11. Xue L, Galdass M, Gnanapragasam M, Manwani D, Bieker J. Extrinsic and intrinsic control by EKLF (KLF1) within a specialized erythroid niche. Development. 2014;141(11):2245-54.

12. Vorobyov AI. [Guide to Hematology]. Vol. 1. Moscow: Medicine; 1985. 280 p. Russian.

13. Gupta G, Singh R, Kotasthane DS, Kotasthane VD. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues. J Blood Med. 2010;(1):171-82.

14. Back D, Kostova E, Kraaij M. Of macrophages and red blood cells; a complex love story. Front Physiol. 2014;5(30):5-9.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2016 *Received: 12.07.2016*

УДК 616.155.332.2:616.233/24-06

В. Г. Бебешко[1], К. М. Бруслова[1]✉, В. В. Станкевич[2], Н. М. Цвєткова[1], Л. О. Ляшенко[1], С. Г. Галкіна[1], Т. І. Пушкарьова[1], В. І. Колос[1], О. Є. Кузнєцова[1], Л. О. Гончар[1], С. М. Яцемирський[1], Ю. М. Самсон[1]

[1]Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна
[2]ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України» 02000, Київ, вул. Попудренка, 50

ВПЛИВ РАДІАЦІЙНИХ ТА НЕРАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ НА СТАН СИСТЕМИ КРОВОТВОРЕННЯ ДІТЕЙ

Мета. Визначити вплив радіаційних та нерадіаційних чинників довкілля на розвиток змін в гемопоезі у дітей та обґрунтувати критерії формування групи підвищеного ризику розвитку гематологічної патології.

Матеріали і методи. Представлені результати клініко-гематологічного обстеження 1465 дітей, жителів Київської, Житомирської та Чернігівської областей за період з 2008 р. по 2014 р. З них: 777 дітей з анеміями, 466 – зі змінами в гемограмах, 191 – з гострими лейкеміями. Оцінювали дози опромінення дітей, зв'язок ступеня інтегрального забруднення територій з показниками гемопоезу та перебігом гематологічної патології. У 121 дитини визначали вміст металів у волоссі, нігтях і крові.

Результати. Встановлені найбільш часті причини розвитку анемій у дітей, особливості перебігу гострих лейкемій залежно від ступеня інтегрального забруднення території. Доля дітей, жителів дуже забруднених територій з про-В-ГЛЛ та Т-ГЛЛ з ініціальним лейкоцитозом та несприятливим перебігом захворювання, була більшою порівняно з долею хворих помірно забруднених регіонів ($r = -0,47$). Встановлений прямий кореляційний зв'язок між відсотком дітей з моноцитозами та ступенем забруднення території: на дуже забруднених територіях проживало 20,2 % таких дітей, на помірно забруднених – 10,3 % ($p < 0,05$). Вміст Pb, Cu, Cr, Mn, Zn у біологічних тканинах дітей не перевищував допустимі відносно ГДК. Рівень Zn в усіх дітей знаходився на нижній межі нормативного. Індивідуальні рівні металів у волоссі, нігтях та крові не залежали від статі хворих та дози опромінення. Обгрунтовані критерії формування групи підвищеного ризику розвитку онкогематологічної патології у дітей, які проживають в екологічно несприятливих регіонах.

Висновки. Радіаційні та нерадіаційні чинники довкілля впливають на розвиток змін в гемопоезі та особливості перебігу захворювань системи крові у дітей, вони відіграють роль в механізмах лейкозогенезу. Отримані дані є підґрунтям для подальших досліджень у сфері радіобіології та екології.

Ключові слова: діти, гемопоез, анемії, лейкемії, моноцитози, дози опромінення, ступінь інтегрального забруднення території, важкі метали.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 191–203.

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: dr.bruslova@mail.ru

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

V. G. Bebeshko[1], K. M. Bruslova[1]✉, V. V. Stankevych[2], N. M. Tsvietkova[1], L. O. Lyashenko[1], S. G. Galkina[1], T. I. Pushkaryova[1], V. I. Kolos[1], O. Ye. Kuznetsova[1], L. O. Honchar[1], S. M. Yatsemyrskii[1], Y. M. Samson[1]

[1]State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine
[2]State Institution «O. M. Marzeiev Institute of Public Health National Academy of Medical Sciences of Ukraine» 02000, Kyiv, str. Popudrenko 50

Effect of radiation and non-radiation environmental factors on children hematopoietic system

Objective. The impact of radiation and non-radiation environmental factors on the development of changes in children hematopoiesis should be determined and the criteria for increased risk of hematologic diseases will be justified.
Materials and methods. The results of clinical and hematological survey of 1465 children, residents of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions for the period from 2008 to 2014 were presented. There were 777 children with anemia, 466 with changes in hemogram, 191 with acute leukemia. Children irradiation doses, correlation of areas integrated pollution degree with hematopoietic parameters and hematologic diseases were estimated. In 121 children metal content in hair, nails and blood determined.
Results. We found most common cause of anemias in children, peculiarities of acute leukemia depending on the area integrated contamination. The amount of children, residents of contaminated areas with a pro-B-ALL and T-ALL with the initial leukocytosis and unfavorable course of the disease was higher compared to the amount of patients from moderately polluted regions ($r = -0,47$). There is direct correlation between the percentage of children with monocytosis and degree of territory contamination: in the very polluted areas 20,2 % of such children lived, in moderately contaminated – 10,3 % ($p < 0.05$). The contents of Pb, Cu, Cr, Mn, Zn in biological tissues of children did not exceed the permissible MAC. The level of Zn in all children was at the lower limit of standard. Individual levels of metals in hair, nails and blood does not depend on the gender of patients and their doses. Criteria of increased risk of hematologic diseases in children living in ecologically unfavorable regions were grounded.
Conclusions. Radiation and non-radiation environmental factors influencing the development of changes in hematopoiesis and characteristics of the blood system diseases in children, they plays a role in the leukeima development processes. These findings are basis for further research in the field of radiobiology and ecology.
Key words: children, hematopoiesis, anemia, leukemia, monocytosis, radiation dose, integral degree of territory contamination, heavy metals.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:191–203.

ВСТУП

Канцерогенні ефекти у дітей, зокрема лейкемії, можуть виникати при впливі малих доз радіації, і при цьому необхідно враховувати гетерогенність дитячого контингенту, серед якого наявні особи з різною чутливістю до репарації ушкоджених структур [1]. На стан здоров'я дитячого населення впливають також фактори оточуючого середовища, до яких належать природно-кліматичні умови, екологічна ситуація в місцях проживання людей, особливості житлового та професійного середовища тощо [2, 3].

Після аварії на ЧАЕС відмічається погіршення стану здоров'я дітей, що може бути пов'язано з впливом радіаційних та нерадіаційних чинників (нераціональне харчування, дефіцит вітамінів, дисбаланс макро- та мікроелементів, надлишок важких

INTRODUCTION

Carcinogenic effects in children, including leukemia, may occur when exposed to low doses of radiation, and the heterogeneity of children contingent should be taken into account where persons with different posibility to repair damaged structures are available [1]. Environmental factors which include climatic conditions and ecological situation in places of human habitation, especially the residential and professional environment etc., also affecting children's health [2, 3].

After the Chornobyl accident the worsening of children health, which may be associated with exposure to radiation and non-radiation factors (poor nutrition, lack of vitamins, macro- and microelements imbalance, excess heavy metals in

металів в організмі тощо). Нами виявлені зміни показників еритроцитарної ланки гемопоезу у дітей залежно від етіології анемічних станів, біотопу місцевості, статі та віку [4, 5]. Тому, вивчення порушень гемопоезу у дітей залежно від впливу несприятливих факторів довкілля, є актуальним.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити вплив радіаційних та нерадіаційних чинників довкілля на розвиток змін в гемопоезі у дітей та обґрунтувати критерії формування групи підвищеного ризику розвитку гематологічної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Представлені результати обстеження 1465 дітей, жителів Київської, Житомирської та Чернігівської областей за період з 2008 по 2014 рр., які лікувались у відділенні радіаційної гематології дитячого віку ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Серед них 45,4 % склали жителі Київської, 33,7 % – Житомирської та 20,9 % – Чернігівської областей (табл. 1). До 6 років було 402 дитини, старших за 6 років – 1061 особа. Хлопчиків та дівчат було майже порівну (745 та 720, відповідно).

Радіоекологічну ситуацію оцінювали на підставі клініко-гематологічних показників у дітей Київської, Житомирської, Чернігівської областей України з урахуванням доз опромінення згідно з матеріалами «Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії», впливу негативних факторів оточуючого середовища за ступенем інтегрального забруднення територій: атмосферного повітря, поверхневих вод, ґрунтів (пестицидами, важкими металами: Pb, Cu, Ni, Cr, Mn, Zn, Fe та ізотопом цезію ^{137}Cs). Території ранжирувалися на помірно забруднену, забруднену та дуже забруднену (матеріали Національної доповіді про стан навколишнього природного середовища в Україні, 2010 р.). Проведена ретроспективна оцінка клініко-гематологічних показників у 191 хворого на гострі лейкемії (ГЛ), які були жителями тих же областей (1996–2014 рр.).

У 777 дітей діагностували анемічні стани. За анемію вважався стан, при якому вміст гемоглобіну для дітей до 6 років був нижчий за 110 г/л, для осіб старшого віку – нижчий за 120 г/л. Розподіл дітей з анеміями був проведений за вмістом заліза та феритину в сироватці крові. У 167 (21,5 %) дітей був дефіцит заліза (ЗДА), у 610 (78,5 %) осіб вміст сироваткового заліза та феритину був нормативний або підвищений, але відмічався дефіцит інших факторів

the body etc.) also noted. We found changes in children red cell lineage indexes depending on the etiology of anemic state, habitat areas, sex and age [4, 5]. Therefore, the study of hematopoietic disorders in children, depending on the impact of adverse environmental factors are important.

OBJECTIVE

To define the impact of radiation and non-radiation environmental factors on development of hematopoietic changes in children and justify the criteria for high-risk groups of hematologic diseases.

MATERIALS AND METHODS

The results of the survey of 1465 children, residents of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions for the period from 2008 to 2014, who were treated in the Children Radiation Hematology Department of SI «NRCRM NAMS of Ukraine» Among them, 45.4 % were residents of Kyiv, 33.7 % – Zhytomyr and 20.9 % – Chernihiv regions (Table 1). Up to 6 years were 402 child, older than 6 years – 1061 person. Boys and girls were almost equal rate (745 and 720 respectively).

Radiological situation was assessed on the basis of investigation of clinical and hematological parameters in children from Kyiv, Zhytomyr, Chernihiv regions of Ukraine, taking into account the exposure doses according to the materials of «Total certification of settlements of Ukraine, which contaminated after the Chornobyl accident», influence of negative environmental factors by integrated degree of areas contamination: air, surface water, soil (pesticides, heavy metals: Pb, Cu, Ni, Cr, Mn, Zn, Fe and ^{137}Cs). The territories ranked as moderately polluted area, polluted area and very polluted area (Materials of the National Report About the Environment Status of Ukraine, 2010). It was retrospective evaluation of clinical and hematological parameters in 191 patients with acute leukemia (AL) who were residents of the same regions (1996–2014).

In 777 children the anemic status diagnosed. Anemia was considered when the hemoglobin for children under 6 years was lower than 110 G/l, for older children – lower than 120 G/l. Distribution of children with anemias was made by the iron and ferritin content in blood serum. 167 (21.5 %) children had iron deficiency (IDA), 610 (78.5 %) patients had normative or increased serum iron and ferritin, but deficiency of other factors (DA) noted [6]. In the

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

(ДА) [6]. В Київській області проживало 45,0 % , Житомирській – 37,5 %, Чернігівській – 17,5 % дітей.

У 466 осіб з соматичною патологією спостерігались кількісні зміни в гемограмах (лейкоцитоз – число лейкоцитів ↑ за 10,0 Г/л , лейкопенія – число лейкоцитів v за 4,0 Г/л, еозинофілія – число еозинофілів ↑ за 0,8 Г/л, лімфоцитоз – число лімфоцитів ↑ за 3,5 Г/л , моноцитоз – число моноцитів ↑ за 0,6 Г /л).

До групи порівняння увійшла 31 дитина, жителі тих же областей, без змін у показниках крові. За 6 місяців до обстеження у цих дітей не було гострих інфекцій або загострення хронічних інфекцій і вони не вживали медикаменти.

Kyiv region inhabited 45.0 %, Zhytomyr – 37.5 %, Chernihiv – 17.5 % of children.

In 466 people with somatic pathology the quantitative changes in hemogram was found (leukocytosis – white blood cells count ↑ 10.0 G/l, leukopenia – white blood cells count v 4.0 G/l, eosinophilia – eosinophils count ↑ 0.8 G/l, lymphocytosis – lymphocytes count ↑ 3.5 G/l, monocytosis – monocytes count ↑ 0.6 G/l).

Comparison group included 31 children, residents of the same areas without changes in blood tests. At 6 months prior to the survey these children have neither acute nor activity of chronic infection and they did not use any medicines.

Таблиця 1
Розподіл дітей за патологією та місцем проживання

Table 1
Distribution of children by disease and place of residence

Патологія / pathology	Назви областей України / name of the regions of Ukraine		
	Київська / Kyiv	Житомирська / Zhytomyr	Чернігівська / Chernihiv
Гострі лейкемії / AL, n = 191	90	23	78
ДА / DA, n = 610	281	225	104
ЖДА / IDA, n = 167	69	66	32
Кількісні зміни в гемограмі / quantitively abnormal hemogram, n = 466	214	170	82
Діти без патології / children without pathology, n = 31	11	10	10
Всього / total, n = 1465	665	494	306

У 121 дитини (старших за 12 років) вивчали вміст важких металів (Pb, Cu, Ni, Cr, Mn, Zn, Fe) у волоссі (n = 62), нігтях (n = 15) та крові (n = 44). Середній вік обстежених складав (13,4 ± 1,2) роки.

Показники периферичної крові визначали на гемоаналізаторі HE-7000 Sysmex, (Японія). Стан еритроцитарної ланки оцінювали за морфометричними характеристиками еритроцитів (середній об'єм еритроцита – MCV, середній вміст гемоглобіну в еритроциті – MCH). Морфологію клітин досліджували в мазках периферичної крові, забарвлених за Романовським-Гімзою. Біохімічні параметри досліджували на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Німеччина), рівень сироваткового феритину оцінювали за допомогою радіоімунного методу. За необхідності вивчали показники синтезу порфіринів (вміст копропорфірину в сечі визначали за методом Soulsby і Smith (1974), дельта-амінолевулінової кислоти – за методом Mauzerall (1975). Вивчали рівні гормонів, які характеризують стан тиреоїдного статусу дитини та гіпофізу (вільний тироксин, тиреотропний гормон гіпофізу).

In 121 children (older than 12 years) heavy metals (Pb, Cu, Ni, Cr, Mn, Zn, Fe) content investigated in hair (n = 62), nails (n = 15) and blood (n = 44). The average age of the patients was 13.4 ± 1,2 years.

Peripheral blood indexes were determined on automatic blood analyzer HE-7000 Sysmex, (Japan). Red cells lineage status also evaluated by morphometric characteristics of erythrocytes (mean erythrocyte volume erythrocyte – MCV, average content of hemoglobin in erythrocyte- MCH). The morphology of cells investigated in peripheral blood smears stained by Romanovsky-Himza. Biochemical parameters were tested on biochemical analyzer Humostar-600 (Germany), serum ferritin level was assessed using radioimmunoassay method. If necessary, porphyrins synthesis parameters (coproporphyrin content in urine by Soulsby and Smith, 1974), delta – aminolevulinic acids (by Mauzerall,1975) also studied. Hormones levels which characterize the child thyroid and pituitary status (free thyroxine, thyroid-stimulating hormone) also investigated.

Діагноз ГЛ встановлювали на підставі морфологічної оцінки бластних клітин кісткового мозку за ФАБ-класифікацією, субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин і екпресії поверхневого фенотипу. Дослідження проводили в лабораторії клінічної імунології ІКР (керівник відділу, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф. Д.А. Базика).

Дослідження вмісту важких металів у волоссі, нігтях та крові дітей проводили в Інституті громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України, в лабораторії грунту та відходів (керівник д-р мед. наук, проф. В. В. Станкевич).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням кореляційного аналізу: коефіцієнтів кореляції Спірмена та Ст'юдента, критерію Манна-Уітні, методу інтервального оцінювання. Використовувався пакет MS Excel.

AL diagnosis established on the basis of bone marrow blast cells morphological assessment according to FAB-classification, immune cells subpopulations of and their surface phenotype expression. The assay executed in the laboratory of clinical immunology IKR (head, Corr. NAMS of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor D.A. Bazyka).

The study of heavy metals in hair, nails and blood of children occured at the SI « O.M. Marzeiev Institute of Public Health NAMS of Ukraine», Laboratory of Soil and Waste (chief Dr. Medical Sciences, Prof. V.V.Stankevych).

Statistical analysis of the data was performed using correlation analysis: Spearman and Student's correlation coefficients, Mann-Whitney criterion, method of interval estimation. MS Excel package was used.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середні величини показників периферичної крові у дітей Київської, Житомирської та Чернігівської областей відповідали нормативним. У хворих на ЗДА Київської та Житомирської областей число еритроцитів було вірогідно вищим порівняно з дітьми Чернігівської області (табл. 2). Решта показників периферичної крові у дітей трьох областей не розрізнялись. Щодо показників обміну заліза, то вони були нижчими за нормативні, що відповідає дефіциту заліза в організмі.

Порівняльна оцінка показників еритроцитарої ланки та обміну заліза у дітей з ДА не визначила

RESULTS AND DISCUSSION

Averages of peripheral blood in children from Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions matched normative. In IDA patients from Kyiv and Zhytomyr regions the RBC number was significantly higher compared with children of Chernihiv region (Table 2). Other blood indices in children of the three regions are not different. Regarding parameters of iron metabolism, they were lower than normative and it is corresponding deficiency of iron in the body.

Comparative analysis of erythrocyte lineage and iron metabolism in children with DA did not iden-

Таблиця 2

Показники еритроцитарної ланки периферичної крові, СЗ та СФ у дітей з ЗДА Київської, Житомирської та Чернігівської областей (M ± m)

Table 2

Indicators of erythrocyte lineage in peripheral blood, SI and SF in children with IDA of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions (M ± m)

Показники	Назви областей України / name of the regions of Ukraine			Група порівняння
	Київська / Kyiv	Житомирська / Zhytomyr	Чернігівська / Chernihiv	Comparison group
	n = 69	n = 66	n = 32	n = 31
Еритроцити, Т/л / erythrocytes, T/l	4,17 ± 0,09*	4,19 ± 0,08*	3,83 ± 0,10 **	4,32 ± 0,11
Гемоглобін, г/л / hemoglobin, g/l	102,2 ± 0,9 **	102,9 ± 1,1**	99,2 ± 1,1**	130,4 ± 3,8
Гематокрит / hematocrit	0,35 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,34 ± 0,02	0,38 ± 0,02
MCH, пг / MCH, pg	24,5 ± 0,4**	24,6 ± 1,2**	25,9 ± 1,2**	30,3 ± 1,9
MCV, фл / MCV, fl	78,5 ± 1,8**	80,9 ± 1,1**	80,9 ± 1, 4**	86,9 ± 1,3
СЗ, мкмоль/л / SI, mkmol/l	4,9 ± 0,5**	5,9 ± 0,4**	3,8 ± 0,4**	14,1 ± 1,2
СФ, нг/мл / CF, ng/ml	18,6 ± 3,6**	15,6 ± 1,5**	18,8 ± 1,7**	89,5 ± 10,5

Примітка. * – різниця між показниками у дітей Київської та Житомирської областей порівняно з Чернігівською областю; ** – різниця між показниками у хворих на ЗДА з групою порівняння ($p < 0,05$).

Note. * – difference between the indicators in children of Kyiv and Zhytomyr regions and compared with the Chernihiv region; ** – difference between the indicators in patients with IDA and group comparison ($p < 0.05$).

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

суттєвої різниці залежно від місця їхнього проживання. Число еритроцитів в крові та величина гематокриту у них були достовірно нижчі, ніж в групі порівняння. Показники, що характеризують насичення еритроцита залізом, не відрізнялись від величин у практично здорових дітей (табл. 3).

tify significant differences depending on patients place of residence. Number erythrocytes and hematocrit value were significantly lower than in the comparison group. Erythrocyte iron saturation coefficients no different from the values in healthy children (Table. 3).

Таблиця 3

Показники еритроцитарної ланки периферичної крові, СЗ та СФ у дітей з ДА Київської, Житомирської та Чернігівської областей (M ± m)

Table 3

Indicators of erythrocyte lineage in peripheral blood, SI and SF in children with DA of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions (M ± m)

Показники	Назви областей України / name of the regions of Ukraine			Група порівняння
	Київська / Kyiv	Житомирська / Zhytomyr	Чернігівська / Chernihiv	Comparison group
	n = 281	n = 225	n = 104	n = 31
Еритроцити, Т/л / erythrocytes, T/l	3,70 ± 0,02*	3,68 ± 0,05*	3,69 ± 0,01*	4,32 ± 0,01
Гемоглобін, г/л / hemoglobin, g/l	104,5 ± 1,1*	102,5 ± 0,9*	102,0 ± 0,8*	130,4 ± 3,8
Гематокрит / hematocrit	0,32 ± 0,01*	0,30 ± 0,01*	0,32 ± 0,01*	0,38 ± 0,02
МСН, пг / MCH, pg	28,2 ± 1,2	27,8 ± 1,1	27,6 ± 1,3	30,1 ± 1,9
MCV, фл / MCV, fl	85,3 ± 1,6	85,6 ± 1,1	85,7 ± 1,2	86,9 ± 1,3
СЗ, мкмоль/л / SI, mkmol/l	14,7 ± 0,6	13,2 ± 0,4	12,2 ± 0,5	14,1 ± 1,2
СФ, нг/мл / CF, ng/ml	71,8 ± 10,4	83,2 ± 10,2	77,4 ± 9,1	89,5 ± 10,5

Примітка. * – різниця між показниками у хворих на ДА з групою порівняння ($p < 0,05$).
Note. * – difference between the indicators in patients with DA and group comparison ($p < 0.05$).

Нами не було встановлено кореляційного зв'язку між етіологічним фактором у хворих на анемії та місцем їх проживання. Однак, коморбідний стан у них дещо розрізнявся (табл. 4). Так, у хворих на ДА частіше реєстрували хвороби шлунково-кишкового тракту та ендокринну патологію. Нераціональне харчування мало місце частіше у дітей з ЗДА, ніж у пацієнтів з ДА.

У вибірці було 466 дітей зі змінами в гемограмах. Як видно з табл. 5, розподіл дітей не залежав від

We have not fixed correlation between etiological factor in patients with anemia and their residence. However, these children comorbid state was differed slightly (Table 4). Thus, in DA patients gastrointestinal tract diseases and endocrine pathology often registered . Irrational nutrition occurred more frequently in children with IDA, than in patients with DA.

There were 466 children in the sample with changes in hemogram. Distribution of children not depended

Таблиця 4

Причини розвитку анемічних станів у дітей

Table 4

Causes of anemic states in children

Захворювання / diseases	ЗДА / IDA, n = 167		ДА / DA, n = 610		Всього / total, n = 777	
	абс. ч. / abs. n.	%	абс. ч. / abs. n.	%	абс. ч. / abs. n.	%
Нераціональне харчування / irrational nutrition	101*	60,5	214	35,1	315	49,5
ЛОР-органів / otolaryngology	34	20,4	165	27,0	199	25,6
ШКТ / gastrointestinal tract	27*	16,2	213	34,9	240	30,9
Гельмінтози / helminthes	25	15,0	112	18,4	137	17,6
Менорагії / menorrhagia	29*	17,4	37	6,1	66	8,5
Ендокринна патологія / endocrine pathology	2 *	1,2	102	16,7	104	13,4
Спадкова порфірия / hereditary porphyria	6	3,6	-	-	6	0,8

Примітка. * – різниця між показниками у хворих на ДА з групою порівняння ($p < 0,05$).
Note. * – difference between the indicators in IDA and DA ($p < 0.05$).

регіону проживання. Частіше у дітей спостерігались моноцитози (33,7 %) та еозинофілії (26,2 %). Діти з лейкопеніями та лімфоцитозами розподілились майже порівну – 16,3 % та 15,2 % відповідно, менше було дітей з лейкоцитозами (8,6 %).

on region of residence (Table 5). More often children had monosytosis (33.7 %), and eosinophilia (26.2 %). Children with leukopenia and lymphocytosis almost equally distributed – 16.3 % and 15.2 % respectively, there were less children with leukocytosis (8.6 %).

Таблиця 5

Розподіл дітей за кількісними змінами в гемограмі та місцем проживання

Table 5

Distribution of children by quantitative changes in hemogram and place of residence

Зміни в гемограмі Abnormal hemogram	Назви областей України / name of the regions of Ukraine						Всього / total	
	Київська / Kyiv		Житомирська / Zhytomyr		Чернігівська / Chernihiv		абс. ч. / abs. n.	%
	абс. ч. / abs. n.	%	абс. ч. / abs. n.	%	абс. ч. / abs. n.	%		
Лейкоцитоз / leukocytosis	17	7,9	13	8,2	10	12,2	40	8,6
Лейкопенія / leukopenia	41	19,2	26	15,3	9	11,0	76	16,3
Еозинофілія / eosinophilia	46	21,5	55	32,4	21	25,6	122	26,2
Лімфоцитоз / lymphocytosis	35	16,4	24	14,1	12	14,6	71	15,2
Моноцитоз / monosytosis	75	35,0	52	30,6	30	36,6	157	33,7
Всього / total	214	100,0	170	100,0	82	100,0	466	100,0

Причинами розвитку цих змін були гострі та хронічні бактеріальні інфекції (41,0 %), гельмінти (21,7 %), конституційний лімфатизм та алергічні реакції (15,5 %), вживання медикаментозних заходів та вакцинація (9,2 %), персистуючі вірусні інфекції (7,2 %), перевантаження організму залізом (5,4 %). В табл. 6 представлена соматична патологія, яка сприяла розвитку кількісних змін показників в гемограмах у дітей зазначених регіонів.

Серед 191 дитини з ГЛ (156 – з ГЛЛ, 35 – ГМЛ) в Київській області проживало 47,1 %, Житомирській – 12,1 % та Чернігівській – 40,8 %. До 6 років було 98 (51,3 %) хворих, старшого віку (старших за 12 років) – 93 особи (48,7 %). Розподіл дітей з ГЛЛ за імунофенотиповими варіантами показав, що у 136 хворих був В-ГЛЛ (87,2 %), у 20 – Т-ГЛЛ (12,8

The causes of these changes were acute and chronic bacterial infections (41.0 %), worms (21.7 %), constitutional lymphatism and allergic reactions (15.5 %), use of medication and vaccination (9.2 %), persistent viral infections (7.2 %), body iron overload (5.4 %). Table. 6 shows somatic pathology has contributed to the changes of hemogram quantitative parameters in children from investigated regions.

Among all 191 child with acute leukemia (156 – with ALL, 35 – AML) in the Kyiv region inhabited 47.1 %, Zhytomyr – 12.1 % , Chernihiv – 40.8 % of pataiebts. Up to 6 years old were 98 (51.3 %) patients, older age (more than 12 years) – 93 persons (48.7 %). Distribution of children with ALL according to imunofenotype variant showed, that 136 patients had

Таблиця 6

Можливі причини кількісних змін в гемограмі дітей

Table 6

Possible causes quantitative changes in hemogram of children

Зміни в гемограмі Changes in hemogram	Причини / число дітей Causes / number of children
Лейкоцитоз / leukocytosis, n = 40	Загострення хронічної інфекції (тонзиліт, отит, періодонтит) – 28; гострі запальні процеси – 12.
Лейкопенія / leukopenia, n = 76	Після перенесених вірусних інфекцій – 42; застосування медикаментозних засобів – 34.
Еозинофілія / eosinophilia, n = 122	Гельмінти – 101; алергічні реакції – 21.
Лімфоцитоз / lymphocytosis, n = 71	Конституційний лімфатичний діатез – 43; після респіраторних інфекцій – 11; після профілактичної вакцинації – 9; алергічні реакції – 8.
Моноцитоз / monosytosis, n = 157	Хронічні вогнища інфекції – 72; тубінфікованість, токсоплазмоз – 26; персистуючі вірусні інфекції –34; перевантаження залізом – 25.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

%). У 110 хворих на В-ГЛЛ був загальний варіант (80,9 %), у 12 – (8,8 %) про-В-ГЛЛ, у 14 (10,2 %) пре-В-ГЛЛ. У хворих на ГМЛ були наступні варіанти М1 (n = 12), М2 (n = 18) та М4 (n = 5). У 67,5 % хворих на ГЛ, незалежно від їх віку та місця проживання, діагностувались анемії середнього та важкого ступеня. Причому це були анемії з нормативним вмістом заліза та феритину в сироватці крові – (28,6 ± 1,4) мкмоль/л та (168,5 ± 12,5) нг/мл, відповідно.

Дози опромінення дітей трьох областей України знаходились в межах від 0,05 мЗв до 14,6 мЗв. У жителів Житомирської області вони були дещо вищими, ніж у дітей інших регіонів ($p < 0,05$) (табл. 7). Не встановлено кореляційного зв'язку між величиною дози опромінення дитини та варіантами ГЛ (ГЛЛ, ГМЛ).

B-ALL (87.2 %), 20 – T-ALL (12.8 %). In 110 patients were B-ALL common variant (80.9 %) in 12 (8.8 %) pro-B-ALL, in 14 (10.2 %) – pre-B-ALL. Patients with AML have the following variants: M1 (n = 12), M2 (n = 18) and M4 (n = 5). In 67,5 % of patients with AL, regardless of their age and place of residence, moderate and severe degree anemia diagnosed. Moreover, it was anemia with normative content of iron and ferritin in serum (28.6 ± 1.4 mmol / L and 168.5 ± 12, ng/mL respectively).

Exposure doses of three regions of Ukraine children fluctuated from 0.05 mSv to 14.6 mSv. In inhabitants of Zhytomyr region they were slightly higher, than in children from other regions ($p < 0.05$) (Table 7). There was no correlation between the children exposure doses and AL variants (ALL, AML).

Таблиця 7

Дози опромінення дітей Київської, Житомирської та Чернігівської областей України (M ± m)

Table 7

Exposure doses of children Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions of Ukraine (M ± m)

Області	Дози опромінення, (мін/, макс/), мЗв	Середня доза опромінення, мЗв
Regions	**Exposure doses (min., max.), mSv**	**Average exposure doses, mSv**
Київська / Kyiv	0,05–11,5	4,3 ± 1,0
Житомирська / Zhytomyr	2,4–14,6	8,8 ± 1,6 *
Чернігівська / Chernihiv	2,0–7,7	4,0 ± 0,4

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 ($p < 0,05$).

Нами не виявлено зв'язку між показниками гемограми у дітей, які проживають на територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей, дозами їх опромінення та ступенем інтегрального забруднення довкілля. Однак доведено, що на дуже забруднених територіях доля хворих на про-В-ГЛЛ та Т-ГЛЛ з ініціальним числом лейкоцитів вищим за 50 Г/л і несприятливим перебігом хвороби була більша, ніж на помірно забруднених (r = -0,47) (I градація: 0,42–0,31–0,21; II градація: 0,77–0,72–0,66). Нами також встановлена залежність між числом еритроцитів у периферичній крові як у хлопчиків, так і дівчат старших за 6 років із ДА, які мешкали на дуже забруднених територіях зазначених областей, порівняно з особами того ж віку та статі, які були жителями помірно забруднених регіонів. Так, у дітей з ДА, жителів дуже забруднених територій, число еритроцитів становило (3,44 ± 0,02) Т/л, у жителів помірно забруднених – (3,63 ± 0,01) Т/л ($p < 0,05$). Цієї залежності не виявлено у дітей до 6 років і хворих на ЗДА.

Ми виявили також прямий кореляційний зв'язок між ступенем інтегрального забруднення території і

We have not found correlation between hemogram parameters in children living in Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions, exposure doses and integrated pollution degree. However, in very polluted areas the quota of patients with B-ALL and T-ALL with initial WBC count more than 50 G/l and unfavorable course of leukemia was higher than in moderately polluted ones (r = -0.47) (I grad.: 0.42–0.31–0.21; II grad.: 0.77–0.72–0.66). We also established a relationship between the number of peripheral blood RBC both boys and girls older than 6 years with the DA, who lived in very polluted areas, compared with persons of the same age and gender, who were residents of moderately polluted regions. Thus, in children with DA, residents of very polluted areas, the number of red blood cells was (3.44 ± 0.02) T/L, in residents of moderately polluted area – (3.63 ± 0.01) T/L, $p < 0.05$. This dependence is not found as in children younger 6 years old, so in patients with IDA.

We also found the direct correlation between the degree of territory integral contamination and the

Таблиця 8

Розподіл дітей з моноцитозами Київської, Житомирської та Чернігівської областей за ступенем інтегрального забруднення територій

Table 8

Distribution of children with monosytosis of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions by the integral degree pollution

Ступінь забруднення території / Degree of pollution region	Число обстежених / Number of children	Діти з моноцитозами / children with monosytosis	
		абс. ч. / abs. n.	%
Помірно забруднена / moderately polluted	290	30*	10,3
Забруднена / polluted	378	45*	11,9
Дуже забруднена / very polluted	406	82	20,2
Всього / total	1074	157	14,6

Примітка. * – різниця показників порівняно з дуже забрудненою територією ($p < 0,05$).
Note. * – difference between indicators compared with very polluted ($p < 0.05$).

відсотком дітей з моноцитозами, які проживають в цій місцевості (r = +0,45) (табл. 8).

Однією з причин, що може спричиняти підвищення числа моноцитів у дітей в периферичній крові, є перевантаження організму залізом як наслідок порушення ферокінетичних процесів. Збільшення кількості моноцитів в крові у дітей є відображенням процесів макрофагальної ланки імунітету. Це може відбуватись за наявності хронізації бактеріальних інфекцій у дітей, порушення контролю за елімінацією клонів злоякісних клітин тощо. Наявність моноцитозу у дитини з надлишком заліза може бути одним із ранніх діагностичних критеріїв розвитку мієлодиспластичного синдрому.

Окрім вивчення впливу забруднення території на розвиток гематологічної патології, нами досліджувався вміст важких металів у волоссі 30 дітей Київської області (мм. Бровари, Буча, Боярка), 15 осіб – Житомирської (мм. Коростень, Малин) та 17 хворих на ГЛ, які проживали в м. Чернігові (табл. 9). Нормативні значення в таблицях 9, 10, 11 надані за А. В. Скальним [7]. Незважаючи на коливання рівнів визначених металів у волоссі дітей, вони не перевищували нормативні відносно гранично допустимої концентрації (ГДК).

Вміст металів у нігтях вивчався у 15 дітей (табл. 10). Рівень Cu, Cr та Mn був максимальний у дівчини з м. Бровари, яка страждала на ендокринну патологію (ожиріння II ст., аутоімунний тиреоїдит) та ДА. Підвищений вміст Cu був у двох дітей з м. Малина. Вміст Mn у нігтях перевищував нормативні значення у всіх дітей, особливо з м. Малина. Вміст Zn у всіх дітей був знижений. У дітей, хворих на ГЛ, які проживали в м. Чернігові, рівень Pb, Cr та Zn був найнижчий.

percentage of children with monosytosis in this area (r = +0.45) (Table 8).

One of the reasons that may cause the increase of monocytes number in peripheral blood of these children is body iron overloade as a result of ferrokinetic processes mulfunction. Gain the monocytes number in the children blood is a reflection of macrophage immunity processes. This can occur in the presence of chronic bacterial infections in children, violation of the control for of of malignant cells clones elimination, ets. The existence of monosytosis in a child with iron excess can be one of early diagnostic criteria of myelodysplastic syndrome.

In addition to studying the impact of contamination on the development of hematologic pathology, we investigated heavy metals in the hair of 30 children of Kiev region (cc. Brovary, Bucha, Boyarka), 15 people – Zhytomyr (cc. Korosten, Malyn) and 17 patients with AL, who lived in c.Chernihiv (Table 9). Normative values provided by A. V. Skalnyj [7] are in Tables 9, 10, 11. Despite fluctuations of the levels specified metals in the hair of children, they do not exceed the normative regarding maximum allowable concentration (MAC).

The content of metals studied in the nails of 15 children (Table 10). The maximum level of Cu, Cr and Mn had the girl from c. Brovary, who had the endocrine pathology (obesity II degree, autoimmune thyroiditis) and DA. Elevated levels of Cu were in two children c. Malyn. Mn content in nails exceed normative values all children, especially from c. Malyn. The content of Zn in all children was reduced. Children with AL, who lived in c. Chernihiv, had the lowest level of Pb, Cr, and Zn.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 9
Вміст металів у волоссі дітей залежно від місця проживання

Table 9
The content of metals in the hair of children depending on place of residence

Області	Pb, мг/кг	Cu, Мг/кг	Ni, мг/кг	Cr, Мг/кг	Mn, мг/кг	Zn, мг/кг
Regions	Pb, mg/kg	Cu, mg/kg	Ni, mg/kg	Cr, mg/kg	Mn, mg/kg	Zn, mg/kg
Київська, м. Бровари / Kyiv, c. Brovary, n = 9	0,21 ± 0,01	3,38 ± 0,08	0,98 ± 0,08	2,4 ± 0,4	3,97 ± 0,73	0,59 ± 0,11
Київська, м.Буча / Kyiv, c. Bucha, n = 12	0,06 ± 0,01	4,4 ± 0,6	0,49 ± 0,11	0,9 ± 0,2	3,34 ± 0,95	0,06 ± 0,01
Київська, м.Боярка / Kyiv, c. Boyarka, n = 9	0,058 ± 0,004	3,6 ± 0,9	0,38 ± 0,09	0,7 ± 0,1	4,21 ± 0,53	0,53 ± 0,01
Житомирська, м. Малин / Zhytomyr, c. Malyn, n = 8	0,08 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,4 ± 0,1	3,77 ± 0,46	0,01 ± 0,002
Житомирська, м. Коростень / Zhytomyr, c. Korosten, n = 7	0,67 ± 0, 11	8,01 ± 0,41	0,72 ± 0,12	0,5 ± 0,1	4,96 ± 0,58	0,69 ± 0,13
Чернігівська, м.Чернігів / c. Chernihiv, n = 17	0,14 ± 0,02	4,45 ± 0,83	0,45 ± 0,08	0,6 ± 0,1	2,52 ± 0,47	0,16 ± 0,03
Нормативні дані / normative data	0,1–5,0	6,8–39,0	0,1–2,0	0,1–4,1	0,1–4,4	100–320

Примітка. * – різниця порівняно з нормативними даними ($p < 0,05$).
Note. * – difference between compared to normative data ($p < 0.05$).

Таблиця 10
Вміст металів у нігтях дітей залежно від місця проживання

Table 10
Content of metal in nails of children depending on place of residence

Області	Pb, мг/кг	Cu, мг/кг	Cr, мг/кг	Mn, мг/кг	Zn, мг/кг
Regions	Pb, mg / kg	Cu, mg / kg	Cr, mg / kg	Mn, mg / kg	Zn, mg / kg
Київська, м. Бровари / Kyiv, c. Brovary, n = 1	16,7	140,0*	73,3*	456,7*	143,3
Житомирська, м. Малин / Zhytomyr, c. Malyn, n = 2	7,6 ± 1,9	14,1 ± 2,8*	4,7 ± 1,3	144,1 ± 9,1*	11,8 ± 2,2
Київська, м. Буча / Kyiv, c. Bucha, n = 5	3,3 ± 0,9	4,2 ± 1,3	6,0 ± 1,7	10,3 ± 1,6 *	12,6 ± 2,7
Чернігівська, м. Чернігів / c. Chernihiv, n = 7	0,05 ± 0,01	5,1 ± 0,8	2,5 ± 0,5	10,6 ± 2,4 *	2,2 ± 0,9
Нормативні дані / normative data	14–40	6,2	6,2	0,04–2,1	73–304

Примітка. * – різниця порівняно з нормативними даними ($p < 0,05$).
Note. * – difference between compared to normative data ($p < 0.05$).

Щодо вмісту металів у крові дітей як з ГЛ, так і в групі порівняння, вміст Pb та Cu не розрізнявся (табл. 11). Не було різниці між вмістом цих металів в крові обстежених порівняно з нормативними. В той же час рівень Ni, Cr та Mn був вищий порівняно з нормативним, особливо у хворих на ГЛ. У дітей обох груп вміст Zn знаходився на нижній межі нормативних значень. Звертає на себе увагу підвищений вміст Fe у дітей без гематологічної патології (в 3,8 раза). Індивідуальні коливання рівнів металів не залежали від статі хворих, стадії лейкемічного процесу, місця їх проживання та дози опромінення.

Серед хворих на ГЛ та осіб без онкогематологічної патології були дві пари дітей-близнюків. Однак, незважаючи на однаковий вік дітей, характер харчування та біотоп місцевості, у них визначені розбіжності в концентрації Cu в крові (0,53 мг/кг та 0,18 мг/кг) і Ni (3,31 мг/кг та 1,81 мг/кг) при високому рівні Fe, який був вищим за нормативний майже в 6 разів.

The content of Pb and Cu in the blood of children with AL and comparison group did not differ (Table 11). There was not difference between amount these metals in the blood of examined persons vs. normative values. At the same time the level of Ni, Cr and Mn was higher vs. normative, especially in AL patients. In children from both groups Zn content was at the lower limit of normative values. Note the high content of Fe in children without hematologic disease (3.8 times). Individual fluctuations in metal content not depended on sex, stage of leukemic process, place of residence and exposure doses.

Among patients with AL and persons without oncohematological pathology were two pairs of twin children. However, despite the same children age, nutrition and habitat areas, they have identified differences in Cu concentrations in blood (0.53 mg/kg and 0.18 mg/kg) and Ni (3.31 mg/kg and 1.81 mg/kg) at high Fe level, which was higher than the normative almost 6 times.

Таблиця 11
Вміст деяких металів у крові дітей з гострими лейкеміями та групі порівняння (M ± m)

Table 11
Content of some metals in the blood of children with AL and comparison group (M ± m)

Групи дітей Groups	Pb, мг/кг Pb, mg / l	Cu, мг/кг Cu, mg / l	Ni, мг/кг Ni, mg / l	Cr, Мг/кг Cr, mg / l	Mn, мг/кг Mn, mg / l	Zn, мг/кг Zn, mg / l	Fe, мг/кг Fe, mg / l
Хворі на лейкемії, n = 13 Children with AL	0,053 ± 0,011*	0,60 ± 0,09	3,04 ± 0,23*,**	0,51 ± 0,05*,**	0,43 ± 0,05*,**	1,89 ± 0,01*	1,39 ± 0,18*
Діти без лейкемій, n = 31 Group comparison	0,096 ± 0,014	0,80 ± 0,13	1,81 ± 0,21**	0,33 ± 0,05 **	0,24 ± 0,02**	0,91 ± 0,09 **	6,65 ± 0,97 **
Нормативні дані / normative data	0,05–0,2	0,7–1,7	0,02–0,33	0,03–0,12	0,03–0,16	1,6–8,0	0,65–1,75

Примітка. * – різниця між дітьми обох груп; ** – різниця, порівняно з нормативними даними ($p < 0,05$).
Note. * – difference between the two groups of children; ** – difference between compared to normative data ($p < 0.05$).

Підсумовуючи отримані результати, можна сказати, що, незважаючи на коливання показників вмісту металів у волоссі дітей, їх рівні не перевищували допустимі відносно ГДК і були максимальними у дітей промислових міст. Вміст Zn був різко знижений у всіх дітей. Причинами цього явища можуть бути патологія шлунково-кишкового тракту, дисбаланс вмісту вільних та зв'язаних у пептидах амінокислот, що здійснюють транспорт металів у складі металопротеїнів, зміни в ключових ферментах, метаболіти оксидативного та інших стресів тощо. Підвищений вміст деяких металів у хворих на ГЛ можна пояснити конкурентною дією заліза з іншими мікроелементами в організмі.

Тобто, нам не вдалося встановити ізольованої дії радіації у малих дозах на показники крові у дітей, хоча чітко простежується вплив поєднаної дії комплексу несприятливих факторів навколишнього середовища, в тому числі й іонізуючого випромінювання, на стан гемопоезу. Інтерпретація отриманих даних дещо складна через відсутність певних нормативних даних щодо вмісту металів у волоссі, нігтях та крові людей і, особливо дітей, залежно від віку.

Отримані результати надали можливості обгрунтувати критерії формування групи підвищеного ризику розвитку онкогематологічної патології у дітей, залежно від впливу факторів довкілля, до яких віднесені: вік дітей, старших за 12 років, анемії з підвищеним вмістом заліза в організмі, моноцитоз, наявність шлунково-кишкової та ендокринної патології, підвищений вміст важких металів в організмі, а також проживання в екологічно несприятливих регіонах.

Summarizing the results, we can say that, despite the fluctuations in metals levels in children hair, their amountation do not exceed the allowable MAC and were maximum in children of industrial cities. Zn content was very reduced in all children. The reasons for this phenomenon may be pathology of the gastrointestinal tract, the imbalance content of free and bound amino acids in peptides carrying out metals transportation in metalloproteins, changes in key enzymes, metabolites of oxidative and other stress etc. Elevated levels of some metals in patients with AL can be explained by the competitive action of iron and other microelements in the body.

That is, we did not detect the action of radiation in small doses on blood parameters in children, although clearly shows the influence of complex combined action of unfavorable environmental factors, including ionizing radiation, on the status of hematopoiesis. Interpretation of the data is somewhat complicated by the lack of specific normative data about content of metals in hair, nails and blood of people, especially children, depending on age.

The results have provided opportunities to prove criteria for the formation of increased risk group of oncohematologic pathology in children, depending on the impact of environmental factors, which include: children age more than 12 years, anemia with a high content of iron in the body, monocytosis, the presence of gastrointestinal and endocrine pathology, high content of heavy metals in the body and living in ecologically unfavorable regions.

ВИСНОВКИ

1. У дітей з ДА, жителів Київської, Житомирської і Чернігівської областей України, частіше, ніж при ЗДА, реєструвались ендокринні хвороби та патологія

CONCLUSIONS

1.In children with DA, residents of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions of Ukraine, more, than IDA, registered endocrine diseases and pathology of the

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

шлунково-кишкового тракту. Кількісні зміни в лейкограмі виникали за наявності бактеріальних інфекцій (41,0 %), гельмінтів (21,7 %) та конституційного лімфатизму (15,5 %).

2. Дози опромінення дітей знаходились в межах від 0,05 мЗв до 14,6 мЗв. У жителів Житомирської області вони були дещо вищими, ніж у інших ($p < 0,05$). Не встановлено кореляційного зв'язку між величиною дози опромінення дітей, показниками гемограм та варіантами ГЛ.

3. Доля дітей з про-В-ГЛЛ та Т-ГЛЛ варіантами лейкемій, які проживають на дуже забруднених територіях з ініціальним лейкоцитозом за 50,0 Г/л та несприятливим перебігом захворювання, була більшою ($r = -0,47$) порівняно з долею хворих, які мешкали в помірно забруднених регіонах.

4. У дітей пубертатного віку з ДА, жителів дуже забруднених регіонів України, число еритроцитів у периферичній крові було нижчим – ($3,44 \pm 0,02$) Т/л, ніж у жителів помірно забруднених територій – ($3,63 \pm 0,01$) Т/л, $p<0,05$. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між відсотком дітей з моноцитозами залежно від ступеня інтегрального забруднення території: найменша кількість дітей з моноцитозами (10,3 %) проживала на помірно забруднених територіях, найбільша (20,2 %) – на дуже забруднених ($p < 0,05$).

5. Вміст Pb, Cu, Cr, Mn, Zn у волоссі дітей не перевищував допустимий відносно ГДК. Вміст Pb та Cu у крові дітей як з ГЛ, так і в групі порівняння, не розрізнявся. Рівень Ni, Cr та Mn був вищий порівняно з нормативним, особливо у хворих на ГЛ. Вміст Zn в усіх біологічних тканинах дітей знаходився на нижній межі нормативного. Індивідуальні рівні металів у волоссі, нігтях і крові не залежали від статі хворих та дози опромінення.

6. До критеріїв формування групи підвищеного ризику розвитку онкогематологічної патології у дітей віднесені наступні: вік дітей, старших за 12 років, наявність анемії з підвищеним вмістом заліза в організмі, шлунково-кишкової і ендокринної патології та проживання в екологічно несприятливих регіонах.

7. Радіаційні і нерадіаційні чинники довкілля сприяють розвитку функціональних змін в системі кровотворення дітей та погіршують перебіг коморбідної і гематологічної патології. Отримані результати можуть бути підґрунтям для подальших розгорнутих досліджень у сфері радіобіології та екології.

gastrointestinal tract. Quantitative changes in leucogram occurred in the presence of bacterial infections (41.0 %), helminths (21.7 %) and constitutional lymphatism (15.5 %).

2. Exposure doses of children were ranging from 0.05 mSv to 14.6 mSv. In the inhabitants of Zhytomyr region doses slightly higher, than in the other ($p < 0.05$). Correlation between the exposure doses of children, hemogram indexes and variants of AL not found.

3. The quota of children with B-ALL and T-ALL leukemia variants, residing very polluted area, with initial leukocytosis at 50.0 G/l and unfavorable course of the disease was higher ($r = -0.47$) compared with the quota of patients living in moderately polluted regions.

4. In pubertal children with DA, residents of very polluted areas of Ukraine, the number of red blood cells in peripheral blood was lower (3.44 ± 0.02 T/L), than the residents of moderately contaminated areas (3.63 ± 0.01 T/ l) ($p < 0.05$). Direct correlation between the percentage of children with monocytosis depending on the degree of integral contamination was found: the smallest number of children with monocytosis lived in moderately contaminated areas(10.3 %), most (20.2 %) – on the very polluted area ($p < 0.05$).

5. The contents of Pb, Cu, Cr, Mn, Zn in hair of children did not exceed the permissible amount, regarding MAC. The content of Pb and Cu in the blood of children both with AL and the comparison group was not differ. The content of Ni, Cr and Mn was higher compared to the normative, especially in patients with AL. The content of Zn in all biological tissues of children was at the lower normative limit. Individual levels of metals in hair, nails and blood not depend on gender of patients and their exposure doses.

6. The criteria for formation of increased risk group of hematologic pathology in children are the following: age children more than 12 years, presence of anemia with high content of iron in the body, gastrointestinal and endocrine diseases and living in ecologically unfavorable regions.

7. Radiation and non-radiation environmental factors contribute to the development of functional changes in the hematopoiesis of children and worsen the course of comorbid and hematologic diseases. These results can be the basis for further detailed research in radiobiology and ecology.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wakeford R. Chernobyl and Fukushima-where are we now? / R.Wakeford // J. Radiol. Prot. - 2016. - Vol. 36, no. 2. - P. 1-5.

2. Залата О. А. Содержание химических єлементов (кальций, стронций, свинец) в волосах детей 12-13 лет из разных регионов Украины / О. А. Залата, Е. В. Евстафьева, А. Е. Слюсаренко // Здоровье ребенка. - 2010. - № 4. - С. 58-62.

3. Сердюк А. М. Укрепление и сохранение здоровья человека - общее дело ученых разных стран / А. М. Сердюк, В. Н. Корзун, М. Н. Калинкин // Довкілля та здоров'я. - 2010. - № 1. - С. 3-8.

4. Результати обстеження дітей Київської, Житомирської та Чернігівської областей з анеміями та лейкемоїдними реакціями з урахуванням впливу забруднення довкілля / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, І. П. Лубянова [та ін.] // Соврем. педиатрия. - 2009. - № 5. - С. 124-128.

5. Бебешко В. Г. Залізодефіцитні стани у підлітків / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова // Укр. журнал гематології та трансфузіології. - 2003. - № 2. - С. 10-16.

6. Стан гемопоезу у дітей з гематологічною патологією з урахуванням впливу забруднення довкілля / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, Н. М. Цвєткова [та ін.] // Укр. журнал гематології та трансфузіології. 2012. - № 5. - С. 17- 23.

7. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. - Москва : Мир, 2004. - 216 с.

REFERENCES

1. Wakeford R. Chernobyl and Fukushima - where are we now? J Radiol Prot. 2016 Mar;36(2):1-5.

2. Zalata OA, Evstafieva EB, Slyusarenko AE, Slyusarenko AB, Kozlov KP. [The content of chemical elements (calcium, strontium, lead) in the hair of children 12-13 years old from different regions of Ukraine.]. Child Health. 2010;4:58-62. Russian.

3. Serdyuk AM, Korzun VN, Kalinkin MN. [Strengthening and preservation of human health - a common cause of scientists from different countries]. Environment and Health. 2010;1:3-8. Russian.

4. Bebeshko VG, Bruslova KM, Lubyanova IP, Tsvietkova NM, Kuznetsova OE, Mochanova NJu, et al. [Results of examination of children from Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions with anemia and leukemoid reactions taking into account contamination of environment]. Modern pediatry. 2009;5(27):124-28. Ukrainian.

5. Bebeshko VG, Bruslova KM. [Iron deficiency of states in adolescents]. Ukrainian Journal of Hematology and Transfusion. 2003;2:10-6. Ukrainian.

6. Bebeshko VG, Bruslova KM, Tsvietkova NM. [State of hematopoiesis in children with hematological disorders for the effects of pollution]. Ukrainian Journal of Hematology and Transfusion. 2012;5:17-23. Ukrainian.

7. Skalny AV. [Chemical elements in physiology and ecology]. Moscow: Mir; 2004. 216 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2016 *Received: 14.06.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК: 616.12-008/009.72:575.174.015.3:616-001.26

Д. О. Білий✉, Г. В. Плескач, О. М. Настіна, Г. В. Сидоренко, Н. В. Курсина, О. Д. Базика, О. С. Ковальов, А. А. Чумак, І. В. Абраменко

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

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДІЇ РАДІАЦІЙНИХ І НЕРАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА НОСІЙСТВА ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ *RS966221* ГЕНУ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ *4D*

Мета дослідження полягала у визначені особливостей розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) на основі аналізу взаємодії радіаційних та нерадіаційних факторів ризику, поліморфізмів *rs966221* гену фосфодіестерази *(PDE) 4D*.

Матеріали і методи. Обстежено 397 чоловіків з ІХС, із яких 274 – УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. та 123 неопромінені особи, вік яких складав (66 ± 10) та (69 ± 11) років відповідно. В програму дослідження входили клінічне обстеження, електрокардіографія (ЕКГ), добове моніторування ЕКГ, ЕКГ з навантажувальним тестуванням, еходопплеркардіографія, аналіз ліпідного спектру сироватки крові, полімеразна ланцюгова реакція з рестрикцією продуктів реакції, ретроспективний аналіз медичної документації. Діагноз ІХС або його підтвердження здійснювалось у відповідності зі стандартами діагностики, прийнятими в Україні. Всі УЛНА до участі в аварійних роботах не хворіли на ІХС.

Результати. Згідно з аналізом таблиць спряженості, в УЛНА і неопромінених осіб носійство генотипу ТТ збільшувало ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) в 2,5 раза порівняно з носіями генотипів СС та СТ. Застосування методу Каплана–Мейера показало, що половина УЛНА с генотипом ТТ захворіла на ІМ до досягнення 64 років, тоді як с іншими генотипами – до 78,7 року. В контрольній групі за умови носійства генотипу ТТ вірогідне збільшення накопиченої частки пацієнтів з ІМ починалося з 60-річного віку. В порівнянні з неопроміненими пацієнтами УЛНА в середньому захворювали на ІХС на 9,4 року раніше. За допомогою аналізу пропорційних ризиків (регресія Кокса) було встановлено, що в УЛНА ризик розвитку ІХС був в 3,9 раза вищим, ніж у неопромінених осіб. Тютюнокуріння і надлишкова маса тіла мали в три рази менший, але вірогідний ризик – 1,4 і 1,3, відповідно. Носійство генотипу ТТ в порівнянні з генотипами СС та СТ гена *PDE4D* в 1,8 раза підвищувало ризик розвитку інфаркту міокарда як в УЛНА, так і в контролі.

Висновки. На ризик розвитку ІХС впливали радіаційний чинник – факт участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, а також нерадіаційні фактори – тютюнопаління та надлишкова маса тіла. На ризик розвитку ІМ в УЛНА та неопроміненому контролі впливав тільки один фактор – носійство генотипу ТТ гену *PDE4D*. В післяаварійному періоді в УЛНА із генотипом ТТ ІХС розвивалася на 6 років раніше, ніж у пацієнтів с генотипами СС та СТ.

Ключові слова: учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, іонізуюче випромінювання, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, поліморфізм *rs966221* гену *PDE4D*.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 204–217.

✉ Білий Давид Олександрович, e-mail: dbelyi_2000@yahoo.com

D. Belyi✉, G. Pleskach, O. Nastina, G. Sidorenko, N. Kursina, O. Bazyka, O. Kovalev, A. Chumak, I. Abramenko

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

Features of coronary heart disease development in emergency workers of the Chornobyl accident depending on the action of radiation and non-radiation risk factors and genotypes of single nucleotide polymorphism *rs966221* of phosphodiesterase *4D* gene

Objective. This study devoted to specific features of coronary heart disease (CHD) development in emergency workers (EW) of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) based on analysis the interaction between radiation and non-radiation risk factors and single nucleotide polymorphism (SNP) *rs966221* of phosphodiesterase *(PDE) 4D* gene.

Methods. It was examined 397 men with CHD, including 274 EW of 1986–1987 and 123 non-irradiated persons (control group) who were 66±10 and 69±11 years old relatively. The program studies included clinical examination, electrocardiography (ECG), ECG daily monitoring, ECG stress testing, echo-doppler-cardiography, analysis of serum lipid spectrum, polymerase chain reaction with restriction of reaction products, retrospective analysis of case histories. Diagnosis of CHD or its approval was carried out in accordance with the standards of diagnosis, accepted in Ukraine. All EW before their taking part in cleaning ChNPP territory did not suffered from CHD.

Results. According to the analysis of contingency tables, carriers of the TT genotype of *rs966221* increased the risk of myocardial infarction (MI) in 2.538 times compared with carriers of genotypes CC and CT. The use of Kaplan-Meier method showed that a half of EW with the TT genotype developed MI before 64 years old, while with the other genotypes up to 78.7 years old. In the control group statistically significant increase of cumulative proportion of patients with MI, carriers of the TT genotype, began from 60 years old. Compared to the non-irradiated patients EW fell ill with CHD on 9.4 years earlier. Using proportional hazards analysis (Cox regression), it was found that EW had 3.9 times higher risk of CHD than in non-irradiated individuals. Smoking and overweight brought three times less but significant risk – 1.37 and 1.33 respectively. The TT genotype unlike genotypes CC and CT gene *PDE4D* increased risk of MI in 1.757 times more both in EW and control group.

Conclusions. The risk of CHD development was determined by radiation factor, such as the involvement in the emergency works of the accident consequences, as well as non-radiation factors, namely smoking and overweight. Only one factor, the TT genotype of *rs966221 PDE4D* gene, determined the risk of MI occurrence in EW and non-irradiated controls. In the post-emergency period, CHD developed 6 years earlier in EW with the TT genotype than in patients with genotypes CC and CT.

Key words: emergency workers of the accident at the Chernobyl nuclear power plant, ionizing radiation, coronary heart disease, myocardial infarction, SNP *rs966221* of phosphodiesterase *4D* gene.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:204–217.

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання, серед яких провідну роль відіграє ішемічна хвороба серця (ІХС), мають високу поширеність і є однією з основних причин смертності населення України, включаючи осіб, які брали участь в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) [1–4]. Хоча в сучасної кардіології іонізуюче випромінювання (ІВ) не розглядається в якості доведеного фактору ризику ІХС, епідеміологічні дослідження виявили наявність достовірних відносних ризиків смерті від ІХС у постраждалих в результаті атомного бомбарду-

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases, including coronary heart disease (CHD) playing the leading role, have a high prevalence and are a major cause of Ukrainian population mortality, including those who took part in emergency works after the accident at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) [1–4]. Although modern cardiology is not considered ionizing radiation (IR) as a proven risk factor for CHD, epidemiological studies have revealed the significant relative risk of death from CHD in the victims of the atomic bombing of

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

вання Хіросіми і Нагасакі та учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС [4–6].

Очевидно, що дію ІВ на серцево-судинну систему не можна розглядати ізольовано від впливу інших нерадіаційних чинників, тим більше, що ІХС вважається захворюванням, розвиток якого обумовлюють зовнішні впливи, спосіб життя та внутрішні фактори. До останніх відноситься генетична схильність, яка визначається поліморфними варіантами багатьох генів, що беруть участь у метаболізмі міокарду та клітин судинної стінки. Останнім часом все більший інтерес дослідників привертає поліморфізм SNP83 гена фосфодіестерази 4D *(PDE4D)*, яка бере участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу та визначає життєдіяльність кардіоміоцитів [7].

Встановлена кореляція між наявністю поліморфізмів *PDE4D* та розвитком ішемічного інсульту [8, 9], однак кількість досліджень, в яких проводилось вивчення асоціативних зв'язків з ризиком розвитку інфаркту міокарда (ІМ), незначна [10, 11]. Крім того, не досліджувались фенотипові прояви поліморфізмів *PDE4D* в умовах впливу на людину ІВ. Тому метою даної роботи було визначити особливості розвитку ІХС в УЛНА на ЧАЕС на основі аналізу взаємодії радіаційних та нерадіаційних факторів ризику, поліморфізмів *rs966221* гену *PDE4D*.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За період з 2013 по 2015 рр. обстежено 397 чоловіків, хворих на ІХС, з яких 274 – УЛНА 1986–1987 рр., 123 – особи, які не зазнали впливу ІВ (контрольна група – КГ). Окремо в програму дослідження включили 47 УЛНА, у яких не було ознак серцево-судинної патології. Встановлення діагнозу ІХС або його підтвердження-відхилення (у тому разі, якщо ІХС було діагностовано раніше в інших медичних закладах країни) здійснювали у відповідності зі стандартами діагностики, прийнятими в Україні [12], на основі клінічного обстеження, електрокардіографії (ЕКГ), добового моніторування ЕКГ, ЕКГ з навантажувальним тестуванням, еходопплеркардіографії, аналізу ліпідного спектру сироватки крові та ретроспективного аналізу медичної документації. Клінічна характеристика обстежених з ІХС наведена в таблиці 1.

УЛНА і хворі КГ вірогідно не розрізнялися за більшістю показників: віком, супутньою ГХ та ГПМК в анамнезі, СН різного ступеня тяжкості, наявністю кардіохірургічних втручань. Однак, у КГ була вірогідно більша частка пацієнтів з перенесеним гострим ІМ, тоді як в УЛНА частіше зустрічався ЦД

Hiroshima and Nagasaki and the emergency workers (EW) of the accident at ChNPP [4–6].

Obviously, the effect of IR on the cardiovascular system cannot be considered separately from the effects of other non-radiation factors, the more that CHD is considered a disease whose development causing external influences, lifestyle and external factors. The latter include genetic predisposition, which determined by polymorphic variants of many genes involved in the metabolism of myocardial cells and vascular wall. Recently, single nuclear polymorphism (SNP) rs966221 (SNP83) of phosphodiesterase 4D *(PDE4D)* gene began to acquire more and more interest, because *PDE4D* is involved in intracellular signaling and determines the livelihoods of cardiomyocytes [7].

The correlation between the presence of *PDE4D* polymorphisms and the development of ischemic stroke was revealed [8, 9], but the number of studies that conducted the same associative links with risk of myocardial infarction (MI) is small [10, 11]. In addition, a phenotypic manifestation of rs966221 genotypes in terms of human exposure to IR was not investigated. The purpose of this study was to determine the features of CHD in the EW based on analysis of the interaction between radiation and non-radiation risk factors and *rs966221* of *PDE4D* gene.

MATERIALS AND METHODS

During the period from 2013 to 2015 it was examined 397 men with CHD, including 274 EW of 1986-1987 and 123 persons who have not been exposed to IR (control group – CG). Separately, a research program included 47 EW who had no symptoms of cardiovascular diseases. Diagnosis of CHD or its approval or rejection (in the case if CHD were diagnosed before in other medical institutions of the country) was carried out in accordance with the standards of diagnosis accepted in Ukraine [12] on the basis of clinical examination, electrocardiography (ECG), daily ECG monitoring, ECG stress testing, echo-doppler-cardiography, analysis of lipid spectrum in blood serum and retrospective analysis of medical records. Clinical characteristics of the patients with CHD are presented in Table 1.

EW and CG patients did not differ significantly on most indicators: age, concomitant EH and stroke, FH of varying severity, presence of cardiac surgery. However, the CG had significantly greater proportion of patients with history of acute MI, while the EW had more common DM of the sec-

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених з ІХС, абс. (%)

Table 1
Clinical characteristics of the patients with CHD, abs. (%)

Показники / indexes		УЛНА / EW (n = 274)	КГ / CG (n = 123)	p
Середній вік, роки (M ± SD) на момент обстеження Mean age, years (M±SD) at the moment of examination		66,1 ± 9,5	68,9 ± 11,2	> 0,05
Супутня гіпертонічна хвороба (ГХ) Concomitant essential hypertension (EH)		251 (91,6)	106 (86,2)	> 0,05
Серцева недостатність Heart failure	(CH)1 (HF)2A 2Б	131 (47,8) 68 (24,8) 8 (2,9)	57 (46,3) 26 (21,1) 7 (5,7)	> 0,05 > 0,05 > 0,05
Перенесений ІМ MI in anamnesis		90 (32,8)	66 (53,7)	< 0,001
Стентування коронарних артерій Coronary artery stenting		13 (4,7)	14 (5,1)	> 0,05
Аорто-коронарне шунтування Coronary artery bypass grafting		5 (4,1)	9 (7,3)	> 0,05
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі Stroke		35 (12,8)	9 (7,3)	> 0,05
Супутній цукровий діабет (ЦД) тип 2 Concomitant diabetes mellitus (DM) type 2		75 (27,4)	16 (13,0)	< 0,001

другого типу. Доза зовнішнього опромінення була визначена тільки в 104 УЛНА і складала (22,1 ± 27,3) сГр. Середній вік УЛНА без ознак серцево-судинної патології був (56,9 ± 8,4) років, тобто особи контрольної групи були вірогідно молодшими за хворих на ІХС УЛНА (p < 0,001).

Для проведення молекулярно-генетичних досліджень зразки периферичної крові збирали у пробірки з антикоагулянтом. ДНК отримували за допомогою наборів QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Велика Британія) згідно з інструкцією виробника. Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) щодо виявлення *SNP83 (rs966221)* гена *PDE4D* (T > C) проводили за D. Saleheen та співавторами [13] на термоциклері 2720 Thermal cycler («Applied Biosystems», США). Продукти реакції візуалізували у 5 % агарозному гелі з пропідієм йодидом, після чого проводили рестрикцію рестриктазою TaiI («Fermentas», Латвія; сайт рестрикції ACGT) за температури 65 °С протягом 30 хв. Поліморфні варіанти гена визначали шляхом повторного електрофорезу: за наявності алеля Т рестрикція продукту реакції не відбувалася (продукт 492 пари основ (п.о.)), за наявності поліморфного алеля С — виявляли 2 фрагменти (204 п.о. та 288 п.о.) (рис. 1).

Статистична обробка всіх результатів досліджень проведена за допомогою комп'ютерної програми SPSS 19 (ознайомлювальна тріал-версія). Використовувались методи описової статистики, аналіз таблиць спряженості, порівняння середніх (t-критерій, одно-

ond type. The dose of irradiation was defined only in 104 EW and was 22.1±27.3 cGy. The average age of EW without evidence of cardiovascular disease was 56.9±8.4 years, so that persons were significantly younger than EW with CHD (p <0.001).

For the molecular genetic studies, samples of peripheral blood were collected in tubes with anticoagulant. DNA was obtained using kits QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, UK) according to manufacturer's instructions. Polymerase chain reaction (PCR) to detect *SNP83 (rs966221) PDE4D* gene (T> C) was carried out by D. Saleheen et al. [13] on 2720 Thermal cycler («Applied Biosystems», United States). The reaction products were visualized in 5% agarose gel with propidium iodide and then used restriction by restrictase TaiI («Fermentas», Latvia; restriction site ACGT) with 65 °C temperature for 30 minutes. Polymorphic variants of the gene were determined by repeated electrophoresis: if the T allele took place product restriction reaction not occurred (a product of 492 base pairs (bp)), in the presence of polymorphic alleles C two fragments were revealed (204 bp and 288 bp) (Fig. 1).

Statistical analysis was carried out by a computer program SPSS 19 (trial version). There were used methods of descriptive statistics, analysis of contingency tables, comparison of average (t-test, one-way ANOVA), correlation

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

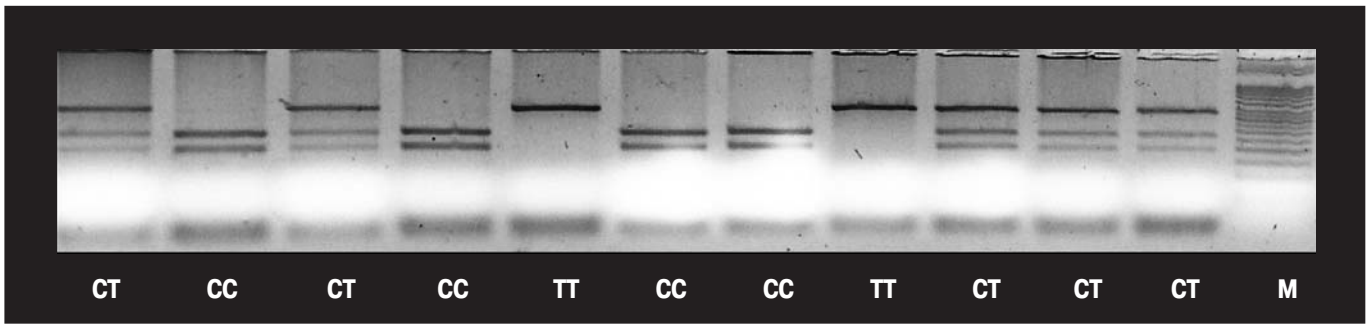


Рисунок 1. Результати визначення поліморфізму *rs966221* гена *PDE4D* методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною рестрикцією отриманих продуктів рестриктазою TaiI. М – маркери молекулярної маси.

Figure 1. The results of polymorphism rs966221 of gene PDE4D determination by PCR with subsequent restriction of products by restrictase TaiI. M - molecular weight markers.

факторний дисперсійний аналіз), кореляційний та регресійний аналіз, аналіз виживання (таблиці виживання, метод Каплан–Майєра, регресія Кокса).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення генотипу *PDE4D* було здійснено у 206 УЛНА, включаючи осіб без кардіальної патології. Розподіл генотипів був наступним: СС – 74 особи (35,9 %), СТ – 92 особи (44,7 %), ТТ – 40 осіб (19,4 %). Частота поліморфного алеля С склала 0,58, а домінантного алеля, відповідно, 0,42. Розподіл підпорядковувався закону Харді–Вайнберга, оскільки показник χ^2 дорівнював 1,38 і не перевищував граничну межу 3,85. Це свідчить про відсутність спеціального відбору пацієнтів за генотипами даного гену.

В КГ розподіл генотипів не відрізнявся суттєво від основної групи: СС генотип – 42 осіб (42 %), СТ генотип – 40 осіб (40 %), ТТ генотип – 18 особи (18 %). Частота поліморфного алеля С склала 0,62, домінантного алеля – 0,38.

Серед хворих на ІХС УЛНА і пацієнтів групи контролю частка осіб з генотипом ТТ була вірогідно менше ($p < 0,001$), ніж з СС і СТ (рис. 2). Така ж закономірність була характерна для хворих на ІХС, але без ІМ в анамнезі. Порівняння цієї підгрупи з даними у пацієнтів, які перенесли в минулому ІМ, показало, що в КГ відносне число осіб з генотипом ТТ зростало ($p < 0,05$), а з генотипами СС і СТ знижувалося ($p > 0,05$). Серед УЛНА було вірогідно більше пацієнтів з генотипами СС і ТТ, але менше з генотипом СТ. В УЛНА без кардіальної патології генотип ТТ зустрічався рідше, ніж у пацієнтів з ІХС.

Аналіз таблиць спряженості виявів взаємозв'язок носійства генотипу ТТ з перенесеним ІМ порівняно з носіями двох інших генотипів: χ^2 Пірсона = 10,227, $p = 0,001$ при відсутності клітинок з очікуваним зна-

RESULTS

Determination of genotype of *rs966221* was conducted in 206 EW, including people without cardiac diseases. The distribution of genotypes was as follows: CC – 74 persons (35.9%), CT – 92 persons (44.7%), TT – 40 persons (19.4%). The frequency of C allele was 0.58 and the frequency of T allele was 0.42. The distribution of genotypes were in Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2 = 1.38$). This shows the lack of a special selection of patients for this gene genotypes.

In the control group genotype distribution did not differ significantly from the main group: CC – 42 persons (42%), CT – 40 (40%), TT- 18 persons (18%). The frequency of C allele was 0.62 and the frequency of T allele was 0.38.

Among EW with CHD and the control group patients the proportion of persons with the TT genotype was significantly less ($p < 0.001$) than with CC and CT (Fig. 2). The same pattern was typical for patients with CHD but without history of MI. Comparison of this subgroup data with patients who had a previous MI, showed that in the CG relative number of people with genotype TT was higher ($p<0.05$), but with genotypes CC and CT was less ($p>0.05$). Among EW there were significantly more patients with CC and TT genotypes, but less than with CT genotype. In EW without cardiac pathology TT genotype met less frequently than in CHD patients.

The analysis of contingency tables revealed the relationship between TT genotype carriers and history of MI compared with carriers of the other two genotypes: $\chi^2 = 10.227$, $p = 0.001$ (in the absence

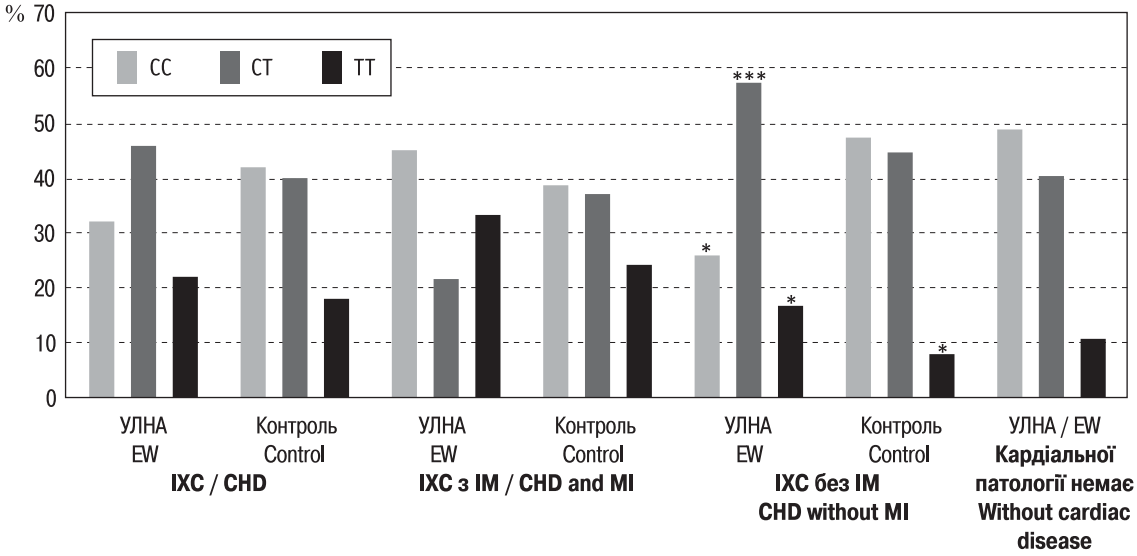


Рисунок 2. Розподіл генотипів rs966221 гена *PDE4D* у обстежених осіб залежно від наявності кардіальної патології (* – p < 0,05 та * – p < 0,001 при порівнянні генотипів з аналогічним показником у пацієнтів з ІМ в анамнезі)**

Figure 2. The distribution of genotypes *PDE4D* in the examined persons depending on the presence of cardiac disease (* – p <0.05 and * – p <0.001 when compared to the same genotypes in patients with a history of MI)**

ченням менше 5. Носійство генотипу ТТ збільшувало ризик розвитку ІМ (співвідношення шансів – СШ дорівнювало 2,538; 95 % довірчий інтервал – ДІ: 1,419–4,539).

Аналіз наявності того ж зв'язку окремо в УЛНА і групі неопромінених осіб показав, що у перших χ^2 Пірсона = 8,389 при p = 0,004 (із застосуванням точного критерію Фішера p = 0,007), а СШ було 2,870 (95 %ДІ: 1,381–5,963), тоді як в інших – χ^2 = 4,240 при p = 0,039 (з критерієм Фішера p = 0,059), з СШ = 3,723 (95 %ДІ: 1,0–13,863). Таким чином, можна припускати, що існує більш тісний і достовірний статистичний зв'язок носійства генотипу ТТ з розвитком ІМ в УЛНА, порівняно з даними пацієнтів, які не зазнали впливу ІВ.

Аналіз виживаності за методом Каплана–Мейєра, де в якості часової шкали використовувався вік пацієнта на момент здійснення події, тобто появи у нього перших клінічних ознак ІХС, показав, що основні статистичні параметри, які характеризують криві виживаності, вірогідно не відрізнялись у осіб з генотипами СС і СТ, але мали суттєві кількісні розбіжності з генотипом ТТ. Враховуючи цей факт, в подальшому аналізі генотип ТТ порівнювали з носійством відразу двох генотипів – СС і СТ.

При вивченні динаміки накопиченої частки пацієнтів з ІХС було виявлено, що це захворювання

of cells with expected value of less than 5). The presence of TT genotype increased the risk of MI (odds ratio – OR = 2.538; 95% confidence interval – CI: 1.419-4.539).

Analysis of presence the same relation in EW and non-irradiated patients showed that in EW χ^2 = 8.389 (p = 0.004 by Pearson test; p = 0.007 by Fisher's exact test), and the OR was 2.870 (95% CI: 1.381-5.963), while in non-irradiated patients χ^2 = 4.240 (p = 0.039 by Pearson test; p = 0.059 by Fisher criterion), with OR = 3.723 (95% CI: 1.0–13.863). Thus, we can assume a closed and reliable statistical relationship between the TT genotype and MI occurrence in EW compared with the patients who were not exposed to IR.

Analysis of survival by Kaplan-Meier method, where the patient's age at the time of CHD appearance first clinical signs was used as the time scale, showed that the basic statistical parameters that characterize the survival curves din not differ significantly in patients with genotype CC and CT, but had significant quantitative differences in cacciers of the TT genotype. Given this fact, in further analysis the TT genotype compared with carriers of two genotypes – CC and CT.

Studying the dynamics of accumulated proportion of patients with CHD it was found that the

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

в УЛНА з генотипом ТТ розвивалося в більш молодому віці: медіана виживання (коли занедужало 50 % складу групи) склала (56,3 ± 3,0) року (95 % ДІ: 50,4–62,2), а при генотипах СС і СТ – (58 ± 0,9) років (95 % ДІ: 56,2–59,8), однак лог-ранговий тест не виявив статистичної значущості відмінностей: χ^2=0,288 при p = 0,591 (рис. 3, А).

У неопромінених пацієнтів криві виживання перетиналися в точці, яка припадала на вік 67–68 років (рис. 3, Б). Даний факт свідчив про те, що до цього віку накопичення частки захворілих на ІХС відбувалося швидше у носіїв генотипів СС і СТ, а після – у осіб з генотипом ТТ. Медіани виживання практично не відрізнялися залежно від генотипу: ТТ – (67,2 ± 1,2) років, СС і СТ – (67,8 ± 1,9) років, лог-ранговий тест: χ^2=0,747 при p = 0,387.

Аналогічний аналіз, проведений відносно випадків розвитку гострого ІМ, показав, що медіана виживання в УЛНА складала (64 ± 4,5 років, 95 % ДІ: 65,6–72,4) при носійстві генотипу ТТ і (78,7 ± 4,5 років, 95 % ДІ: 69,9–87,6) у пацієнтів з генотипами СС або СТ (лог-ранговий тест: χ^2=8,768; p = 0,003), тобто ІМ у перших розвивався в середньому на 14,7 року раніше. Починаючи з перших випадків захворювання на гострий ІМ (генотип ТТ – 34,1 і СТ – 36,7 року), криві накопиченої частки захворілих на ІМ мали істотну розбіжність до 73-го року на шкалі часу. До цього віку число захворілих носіїв генотипу ТТ складало 58,6 % проти 36 % при генотипі СС та СТ. В подальшому останні «наздоганяли» перших за числом захворілих.

disease in EW with the TT genotype developed at a younger age: median age (when 50% of the group fell in ill) was 56.3±3.0 years (95% CI: 50.4–62.2), while under genotypes CC and CT – 58±0,9 years (95% CI: 56.2–59.8), but the log-rank test revealed no statistically significant differences: χ^2 = 0.288 with p = 0.591 (Fig. 3 A).

In non-irradiated patients survival curves intersect at a point which corresponded to age 67–68 years at X axis (Fig. 3, B). This fact testified that before this age accumulation of patients with CHD proceeded more quickly in carriers of genotypes CC and CT, but after this point in patients with genotype TT. Median survival almost did not differ according to genotype: TT – 67.2±1.2 years, CC and CT – 67.8± 1.9 years, the log-rank test: χ^2 = 0.747, p = 0.387.

A similar analysis, conducted regarding cases of MI, showed that the median survival in EW was 64±4.5 years (95% CI: 65.6-72.4) in TT genotype carriers and 78.7±4.5 years (95% CI: 69.9-87.6) in patients with genotypes CC or CT (log-rank test: χ^2 = 8.768, p = 0.003), that is the carriers of TT genotype developed MI by an average of 14.7 years earlier. Since the first cases of MI (for genotype TT it was 34.1 and CC+CT 36.7 years), the cumulative survival curves had a significant difference to 73 year on timeline. By this age, the number of TT genotype carriers, who developed MI, accounted for 58.6% against 36% for genotype CC and CT. During subsequent years, the genotype CC+CT carriers gradually became equal to the genotype NN carriers by the number of CHD cases.

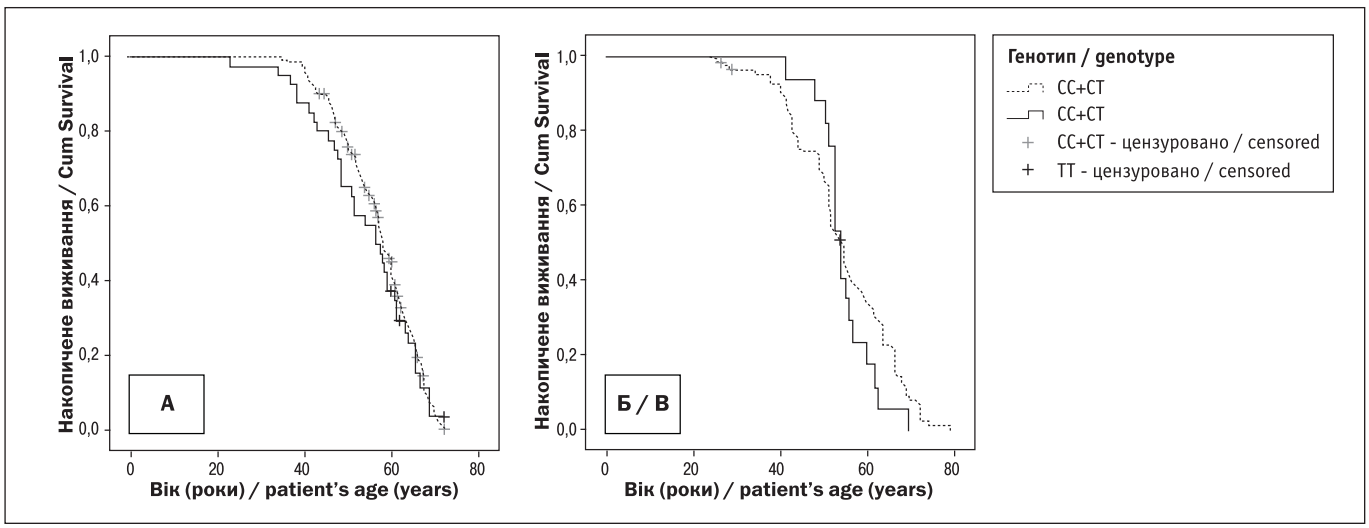


Рисунок 3. Динаміка накопиченої частки в УЛНА (А) та у неопромінених осіб (Б), яка залишались без ознак захворювання на ІХС у процесі старіння

Figure 3. Dynamics of cumulative survival in EW (A) and non-irradiated persons (B), which remained without CHD during aging

В КГ динаміка кривих виживання хворих на ІМ, в цілому, нагадувала таку при ІХС (рис 4, Б). Медіана виживання для носіїв генотипу ТТ і СС + СТ складала відповідно (69 ± 1,7) і (71 ± 3) років (95 % ДІ, відповідно, 65,6–72,4 і 65,1–76,9 років) при невірогідності відмінностей за лог-ранговим тестом. Однак, той же аналіз, проведений у осіб старше 60 років, дозволив виявити вірогідні розбіжності накопиченої частки хворих з ІМ у носіїв генотипу ТТ в порівнянні з носіями інших генотипів: медіана виживання дорівнювала (69 ± 2) та (76,7 ± 3) років, відповідно (χ^2 = 4,318; p = 0,038). Аналіз таблиць спряженості показав статистично значущий зв'язок носійства генотипу ТТ з ризиком ІМ після 60 років (χ^2 Пірсона = 4,806, p = 0,028, СШ = 4,133 при 95 % ДІ: 1,085–15,711).

Враховуючи те, що до участі в аварійних роботах на ЧАЕС всі обстежені не мали ознак хвороб системи кровообігу, доцільно було провести аналіз таблиць виживання, де в якості часової шкали використано час після аварії на ЧАЕС. Лог-ранговий тест показав (рис. 5) наявність статистично значущих відмінностей між динамікою накопиченої частки УЛНА з генотипом ТТ і генотипами СС + СТ хворих на ІХС (χ^2 = 4,353 і p = 0,037), включаючи тих, хто мав ІМ в анамнезі (χ^2 = 10,728 і p = 0,001).

Медіана виживання на ІХС, склала (20,7 ± 1,3) років після опромінення для носіїв генотипів СС і СТ та (14,7 ± 3,2) років для генотипу ТТ. Через 25 післяаварійних років ІМ перенесли 16,4 % УЛНА з генотипом СС і СТ та 40,2 % з генотипом ТТ.

In CG the dynamics of survival curves for MI in general looked like this in CHD (Fig. 4, B). Median survival for carriers of genotype TT and CC + CT was respectively 69±1.7 (95% CI: 65.6-72.4) and 71±3 (95% CI: 65.1-76.9) years at insignificant differences by log-rank test. However, the same analysis conducted in patients older than 60 years, revealed the statistically significant differences in cumulative proportion of patients with MI in TT genotype carriers compared to carriers of other genotypes. Median age was 69±2 and 76.7±3 years respectively (χ^2 = 4.318, p = 0.038). The analysis of contingency tables showed a statistically significant association of the TT genotype with the risk of MI after 60 years (χ^2 = 4.806, p = 0.028, OR = 4.133, 95% CI: 1.085–15.711).

Taking in account that everyone examined EW had no evidence of cardiovascular diseases it makes sense to analyze the survival tables, where the timeline used years pasted after the Chernobyl accident. The log-rank test showed (Fig. 5) presence of statistically significant differences between the dynamics of cumulated curves in EW with the TT genotype and genotype CC + CT who developed CHD (χ^2 = 4.353, p = 0.037), including those with MI history (χ^2 = 10.728, p = 0.001).

Median age for CHD was 20.7±1.3 years in carriers of genotypes CC and CT and 14.7±3.2 years in carrires of the TT genotype. After 25 post-accidental years MI was found in 16.4% EW with genotypes CC and CT and 40.2% with the TT genotype.

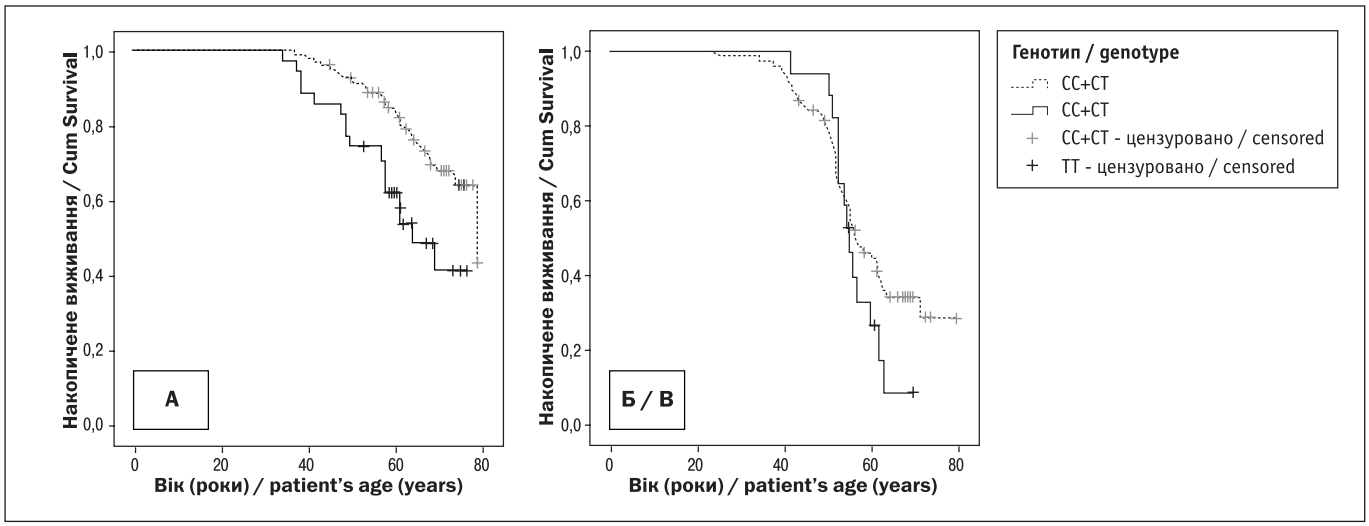


Рисунок 4. Динаміка накопиченої частки УЛНА (А) та неопромінених осіб (Б), які не захворіли на ІМ в процесі старіння

Figure 4. Dynamics of cumulative survival of EW (A) and non-irradiated persons (B), who remained without MI development during aging

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

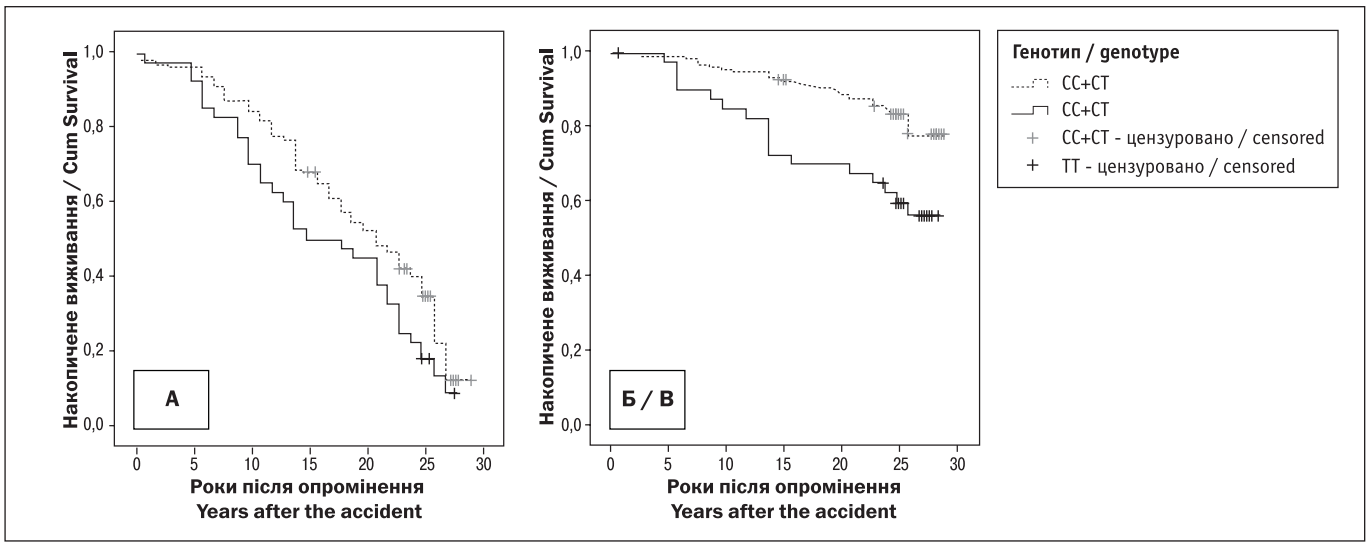


Рисунок 5. Динаміка накопиченої частки УЛНА, які залишались без ознак захворювання на ІХС (А) та ІМ (Б), в післяаварійному періоді

Figure 5. Dynamics of cumulative survival of EW, who remained without CHD (A) MI (B) development during post-accidental period

Для оцінки впливу різних негативних чинників на розвиток ІХС та ІМ використовували модель пропорційних ризиків – регресію Кокса з методом оцінки регресії «покроковий вперед». Медіана виживання при ІХС складала 57,8 року в УЛНА і 67,2 року в КГ. Це означало, що половина пацієнтів кожної з груп захворіла на ІХС, будучи молодшими наведеного віку. Як показав лог-ранговий тест, захворювання в УЛНА розвивалося у вірогідно більш молодому віці, ніж у неопромінених осіб (χ^2 = 56,766; p = 0). Коли УЛНА досягали віку 67 років, частка пацієнтів з ІХС серед них складала 86 %. Таким чином, отримані дані дозволяли у статистичних розрахунках використовувати факт радіаційної дії на людину як чинник, що впливає на розвиток ІХС.

В якості інших факторів ризику аналізували артеріальну гіпертензію та ЦД, які передували розвитку ІХС, тютюнокуріння, надлишкову масу тіла (НМТ), гіперхолестеринемію, вік пацієнта та поліморфізми rs966221 гену *PDE4D*.

Метод регресії Кокса відібрав три показника, що вірогідно впливали на розвиток ІХС (табл. 2): факт участі в ліквідації наслідків аварії, тютюнокуріння і НМТ. В УЛНА ризик занедужати на ІХС був в 3,9 раза вищим, ніж у неопромінених осіб. У осіб, які палять, ризик захворіти на ІХС був вищим в 1,4 раза, а підвищення індексу маси тіла на 1 одиницю збільшує цій ризик на 32,9 %.

На розвиток ІМ в УЛНА та неопромінених осіб впливав тільки один фактор – носійство генотипу ТТ (p = 0,011), яке в порівнянні з генотипами СС та СТ, підвищувало ризик ІМ в 1,8 раза (95 % ДІ: 1,1–2,7).

To assess the impact of various negative factors on CHD and MI development was used the proportional hazards model – the Cox regression with regression estimation method as «step forward». Median survival for CHD was 57.8 in EW and 67.2 in CG. This meant that a half of the patients in each group became ill with CHD, being under the above age. As the log-rank test showed the disease in EW developed in significantly younger age than in non-irradiated individuals (χ^2 = 56.766; p = 0). When EW reached the age of 67 years, the proportion of patients with CHD among them was 86%. Thus, in statistical calculations this data allows to use the fact of radiation exposure as an indicator that affects the development of CHD.

Other risk factors as hypertension and diabetes, which preceded the development of CHD, smoking, overweight, hypercholesterolemia, age of the patient and rs966221 gene *PDE4D* were also analyzed.

Cox regression method took three parameters that significantly influenced the development of CHD (Tabl. 2): the involvement in aftermath, body mass index and smoking. In EW risk to be sick with CHD was 3.9 times higher vs. non-irradiated individuals. In smokers, the CHD risk was in 1.373 times higher vs. non-smokers, and the increase of body mass index by one unit elevates this risk on 32.9%.

The development of MI in EW and non-irradiated individuals depended on the only factor – the TT genotype of rs966221 (p = 0.011), which increased risk of MI in 1.757 times (95% CI: 1.141–2.707) in comparison with genotypes CC and CT.

Таблиця 2
Влив різних факторів ризику на розвиток ІХС в УЛНА та у групі контролю

Table 2
Effect of different risk factors on the developing of CHD in EW and control group

Фактори впливу Factor of influence	Коефіцієнт регресії Coefficient of regression	Помилка коефіцієнта регресії Coefficient of regression error	p	СШ OR	95 % ДІ / 95% CI нижня lower bound	 верхня upper bound
Участь в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС The involvement in aftermath	1,365	0,17	0	3,917	2,805	5,471
Тютюнокуріння Smoking	0,317	0,137	0,021	1,373	1,049	1,798
ІМТ Body mass index	0,284	0,079	0	1,329	1,138	1,551

ОБГОВОРЕННЯ

Багаторічні дослідження показали, що захворювання серцево-судинної системи відносяться до найбільш розповсюджених у структурі непухлинної патології УЛНА на ЧАЕС [2, 14]. Встановлено підвищення частоти ІМ та інсультів серед УЛНА, які знаходяться на обліку в Державному реєстрі України [15]. Підвищення частоти ІМ та смертності від нього виявлено не тільки в УЛНА на ЧАЕС, але й у когорті чоловіків, працівників підприємства атомної енергетики «Маяк», з накопиченою дозою опромінення вище 1 Гр [16, 17].

Ці дані свідчать про те, що ІВ безперечно впливає на розвиток захворювань системи кровообігу, однак, біологічні механізми цього впливу дотепер залишаються нерозкритими [5]. Існують дослідження [18], в яких виникнення патології серцево-судинної системи пояснюється сукупним впливом факторів ризику (ФР) радіаційної і нерадіаційної природи, причому відносний ризик останніх коливається від 1,2 до 6,15, а внесок ІВ починається з діапазону доз 0,25–1 Гр. Інші автори вплив ІВ при радіаційних аваріях не розглядали як ізольований ФР, оскільки на людей, які знаходяться в зоні підвищеної радіації, впливають різні хімічні речовини, в тому числі ті, що містять важкі метали, а також стрес, ультрафіолетове випромінювання, гіпертермія та інші шкідливі фактори [19]. Тому, аналізуючи зміни стану здоров'я в УЛНА на ЧАЕС, слід оцінювати негативні ефекти не тільки залежно від дози зовнішнього опромінення, але й від самого факту участі в ліквідації наслідків аварії зі всім різноманіттям ефектів вищезгаданих шкідливих факторів.

Серед нерадіаційних ФР генетична схильність до ІХС є одним із найбільш важливих та найменш вивчених чинників. В окремих дослідженнях було пока-

DISCUSSION

Multiple of researches have shown that diseases of cardiovascular system are the most common in the structure of non-tumor pathology among EW of ChNPP [2, 14]. It was revealed the increasing frequency of MI and stroke in EW who had been included in the State Register of Ukraine [15]. Increased frequency of MI and mortality from it was found not only in EW of ChNPP, but in a male cohort who was employees of nuclear industrial «Mayak», whose accumulated radiation dose exceed 1 Gy [16, 17].

These data suggests that the IR undoubtedly influences the development of cardiovascular diseases, however, the biological mechanisms of this effect remains unsolved [5]. There are studies [18], in which the occurrence of cardiovascular system pathology is explained by the combined influence of risk factors having radiation and non-radiation nature, at that the relative risk of the last ones ranging from 1.2 to 6.15, but the IR contribution begins with doses of 0.25–1 Gy. Other authors did not consider IR as isolated risk factor, because people exposed to increased levels of radiation in accidental zone were under the influence of various chemicals, including those containing heavy metals, as well as stress, ultraviolet radiation, hyperthermia and other harmful factors [19]. Therefore, analyzing the changes in health status of EW of ChNPP it is necessary to estimate negative effects depending not only on the dose of external radiation, but also on the fact of participation in the aftermath with the variety of effects of all the above hazards.

Among the non-radiation risk factors the genetic predisposition to CHD is one of the most important and least studied factors. Some studies

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

зано, що пряме визначення генетичного ризику за 27 і 50 однонуклеотидними поліморфізмами (single nucleotide polymorphism – SNP) дозволяє з більшою імовірністю визначити ризик розвитку ІХС у людини, ніж вивчення його сімейного анамнезу [20].

В цьому аспекті все більшого значення набувають роботи з вивчення поліморфізму *SNP83* гена *PDE4D*, який локалізований у першому інтроні промотора гена і належить до групи поліморфізмів *(SNP41–SNP89)*. В їх присутності знижується експресія довгої ізоформи ферменту фосфодіестерази – PDE4D7 [21]. Ці дані дають підставу вважати, що у носіїв генотипу CC (гомозиготи за поліморфним алелем SNP83) активність PDE4D7 знижена і, навпаки, у носіїв генотипу TT (гомозиготи за домінантним алелем *SNP83*) активність ферменту підвищена. Ізоформа *PDE4D7* має в своєму складі домени *UCR1* і *UCR2*, за допомогою яких вона взаємодіє з різними білками та контролює концентрацію вторинного месенджера циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в окремих ділянках клітини [22]. Саме цим зумовлений вплив активності фосфодіестерази на перебіг багатьох внутрішньоклітинних процесів.

При зниженій активності *PDE4D* збільшується активність цАМФ, що пригнічує запальний процес в ендотелії і захищає клітини від апоптозу через кілька механізмів [23]. Навпаки, при підвищеній активності *PDE4D* концентрація цАМФ знижена, що призводить через низку біохімічних реакції до дисфункції ендотелію.

Відомо, що ключовими подіями атеросклеротичного процесу є ендотеліальна дисфункція, запалення і проліферація гладеньком'язових клітин судин (VSMC – vascular smooth muscle cell) [24, 25]. Було показано, що при зниженій активності фосфодіестераз, насамперед ізоформ *PDE4D*, в клітинах накопичується цАМФ, який пригнічує проліферацію VSMC [26].

В нашому дослідженні носійство генотипу TT гена *PDE4D* вірогідно асоціювало з ризиком розвитку ІМ в УЛНА, причому у тих, які були більш молодого віку, в порівнянні з генотипами CC і CT. У осіб, які брали участь в аварійних роботах, незалежно від поліморфізму гена, спостерігався більш ранній прояв ІХС і, особливо, ІМ. У неопромінених осіб ризик ІМ ставав статистично значущим тільки у тих, хто був старше 60 років. Даний факт дозволяє припустити, що вплив ІВ може бути тим фактором, який прискорює розвиток коронарного атеросклерозу через складний і поки що цілком незрозумілий каскад метаболічних процесів. Носійство генотипу TT, впливаючи на

have shown that the direct determination of genetic risk for 27 and 50 SNPs allows more likely to determine risk of CHD in humans than studying his family history [20].

In this respect, the study of polymorphism *SNP83* gene *PDE4D*, which is localized in the first intron promoter of gene and belongs to the group of SNPs (SNP41–SNP89), is gotten the most importance. In the presence of these SNPs the expression of the long isoforms of the enzyme phosphodiesterase *(PDE4D7)* is reduced [21]. These data give reason to believe that *PDE4D7* activity decreased in the CC genotype carriers and, conversely, enzyme activity increased in the TT genotype carriers. Isoforms of *PDE4D7* included domains *UCR1* and *UCR2*, which interact with various proteins and control the concentration of second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in some parts of cells [22]. That is what caused phosphodiesterase activity impact on the course of many intracellular processes.

At low *PDE4D* activity increased activity of cAMP suppresses inflammation in the endothelium and protects cells from apoptosis through multiple mechanisms [23]. On the contrary, at increased activity of *PDE4D* cAMP concentration is reduced, which leads to endothelial dysfunction through a series of biochemical reactions.

Well known that the key events of the atherosclerotic process is endothelial dysfunction, inflammation and proliferation of smooth muscle cells of blood vessels (VSMC – vascular smooth muscle cell) [24, 25]. It was shown that under the low activity of phosphodiesterases, especially *PDE4D* isoforms, cAMP accumulates in cells that inhibits the proliferation of VSMC [26].

In our study, the TT genotype of rs966221 *PDE4D* gene was likely associated with the risk of MI in EW and the age of MI in carriers of the TT genotype was lower compared with carriers of CC and CT genotypes. In individuals who participated in emergency work there was an earlier manifestation of CHD and, especially, MI regardless of rs966221 genotypes. In non-irradiated individuals the risk of MI became statistically significant only in those who were older than 60 years. This fact suggests that the impact of IR can be the factor that accelerates the development of coronary atherosclerosis through a difficult and yet quite incomprehensible cascade of metabolic processes. The TT genotype of rs966221,

активність фосфодіестерази, вносить додатковий вклад у механізм ішемії міокарда і виникнення інфаркту.

affecting the activity of phosphodiesterase, making additional contributions to the mechanism of myocardial ischemia and infarction occurrence.

ВИСНОВКИ

1. На ризик розвитку ІХС вірогідно впливали наступні фактори: факт участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, тютюнокуріння та надлишкова маса тіла. В УЛНА на ЧАЕС ризик розвитку ІХС був в 3,9 раза вище, ніж у неопромінених осіб. Два інших фактори впливу мали в 3 рази менший ризик – 1,37 і 1,33 відповідно.
2. На ризик розвитку ІМ в УЛНА та неопроміненому контролі впливав тільки один фактор – носійство генотипу ТТ гена фосфодіестерази *4D*. Його носії мали ризик в 1,8 раза вищий, ніж носії генотипів СС та СТ.
3. У осіб, які не зазнали впливу іонізуючого опромінення, ризик розвитку ІМ проявлявся тільки серед хворих-носіїв генотипу ТТ старше 60 років і складав 4,13.
4. В післяаварійному періоді в УЛНА з генотипом ТТ ІХС розвивалася на 6 років раніше, ніж у пацієнтів с генотипами СС та СТ (медіана виживання дорівнювала 14,7 ± 3,2 та 20,7 ± 1,3 відповідно). Через 25 післяаварійних років ІМ перенесли 16,4 % УЛНА з генотипом СС і СТ та 40,2 % з генотипом ТТ.

CONCLUSIONS

1. The risk of CHD had the significant influence of the following factors: the involvement in an aftermath of the accident, smoking and overweight. In the Chernobyl EW risk of CHD was 3.9 times higher than in non-irradiated individuals. Two other factors increased the risk of CHD in 1.37 and 1.33 times respectively.
2. In EW and non-irradiated control the risk of MI was influenced by the only factor, namely the TT genotype rs966221 of *PHE4D* gene. Its carriers had 1.757 times higher risk than the ones with CC and CT genotypes.
3. In persons, who have not been exposed to IR, the risk of MI was equal to 4.133 and revealed only among patients with the TT genotype over 60 years old.
4. In the post-emergency period CHD developed 6 years earlier in EW with the TT genotype than with CC and CT genotypes (median ages were 14.7±3.2 and 20.7±1.3 respectively). In 25 years after the accident the history of MI had 16.4% EW with CC and CT genotypes and 40.2% with the TT genotype.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. European health for all database (HFA-DB), WHO/Europe, July 2016 [Internet]. – Available from: http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db/offline-version

2. Cardiovascular diseases in Chornobyl accident clean-up workers 25 years upon / I. Khomazuk, Zh. Gabulavichene, O. Nastina, N. Kursina, G. Sidorenko, O. Kovalov // Health effects of the Chorbobyl accident – a quarter of century aftermath / ed. by A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka [et al.]. – Kyiv : DIA, 2011. – P. 371–391.

3. Заболеваемость и смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков, период наблюдения 1992–2008 гг. / В. К. Иванов, В. В. Кащеев, С. Ю. Чекин [и др.] // Радиационная гигиена. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 40–49.

4. Смертность ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дозовая зависимость и группы потенциального риска / В. К. Иванов, С. Ю. Чекин, В. В. Кащеев [и др.] // Радиац. биология. Радиоэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 41–48.

5. Nagataki S. Latest knowledge of radiological effects: radiation health effects of atomic bomb explosions and nuclear power plant accidents / S. Nagataki // Jpn. J. Health Phys. – 2011. – Vol. 45. – P. 370–378.

6. Епідеміологія непухлинних захворювань. Учасники ЛНА / В. О. Бузунов, В. М. Терещенко, Л. І. Краснікова [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986–2011 : монографія / за ред. А. М.

REFERENCES

1. European health for all database (HFA-DB), WHO/Europe, July 2016 [Internet]. Offline version available from: http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db/offline-version

2. Khomazuk I, Gabulavichene Zh, Nastina O, Kursina N, Sidorenko G, Kovalov O. Cardiovascular diseases in Chornobyl accident clean-up workers 25 years upon In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, et al., editors. Health effects of the Chorbobyl accident - a quarter of century aftermath.- Kyiv : DIA; 2011. p. 371-91.

3. Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SYu, Maksioutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, et al. [Morbidity and mortality among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1992-2008]. Radiation hygiene. 2011; 4 (2):40-9. Russian.

4. Ivanov VK, Chekin SYu, Kashcheev VV, Maksioutov MA, Tumanov KA, Tsyb AF. [Mortality of the Chernobyl emergency workers: dose dependences and groups of the potential risk]. Radiats Biol Radioecol. 2011; 51 (1): 41-8. Russian.

5. Nagataki S. Latest knowledge of radiological effects: radiation health effects of atomic bomb explosions and nuclear power plant accidents. Jpn. J. Health Phys. 2011; 45: 370-78.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 367–379.

7. β_2-adrenergic receptor-coupled phosphoinositide 3-kinase constrains cAMP-dependent increases in cardiac inotropy through phosphodiesterase 4 / C. J. Gregg, J. Steppan, D. R. Gonzalez [et al.] // Anesth. Analg. – 2010. – Vol. 111, no. 4. – P. 870–877.

8. Phosphodiesterase 4D gene polymorphism in relation to intracracial and extracranial atherosclerosis in ischemic stroke / J. Kalita, B. I. Somarajan, B. Kumar [et al.] // Dis. Markers. – 2011. – Vol. 31, no. 4. – P. 191–197.

9. Association of the phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene and cardioembolic stroke in an Australian cohort / A. G. Milton, V. M. Aykanat, M. A. Hamilton-Bruce [et al.] // Int. J. Stroke. – 2011. – Vol. 6, no. 6. – P. 480–486.

10. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of coronary heart disease among those randomized to antihypertensive treatment: the GenHAT study / A. I. Lynch, J. H. Eckfeldt, B. R. Davis [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. – 2012. – Vol. 22, no. 5. – P. 355–366.

11. PDE4D gene polymorphisms and coronary heart disease: a case-control study in a north Indian population / E. Sinha, S. Y. Meitei, P. R. Garg, K. N. Saraswathy // J. Clin. Lab. Anal. – 2013. – Vol. 27, no. 4. – P.297–300.

12. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. – Київ : МОРІОН, 2016. – 192 с.

13. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistan population / D. Saleheen, S. Bukhari, S. R. Haider [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2270–2277.

14. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: A review of epidemiological studies / C. Metz-Flamant, A. Bonaventure, F. Milliat [et al.] / Rev. Epidemiol. Sante Publique. – 2009. – Vol. 57, no. 5. – P. 347–359.

15. Войчулене Ю. С. Ризики розвитку гострих форм цереброваскулярних хвороб в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Результати аналітичного епідеміологічного дослідження / Ю. С. Войчулене // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2012. – Вип. 17. – С. 36–45.

16. Показатели заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда в когорте рабочих ПО «Маяк» / Е. В. Власенко, Т. В. Азизова, М. Б. Мосеева [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 8. – С. 28–33.

17. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of a Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation / A. B. Karpov, Y. V. Semenova, R. M. Takhauov [et al.] // Health Phys. – 2012. – Vol. 103. – P. 15–23.

18. Красникова Л. И. Влияние радиационного и нерадиационных факторов на развитие цереброваскулярных заболеваний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Результаты эпидемиологических исследований / Л. И. Красникова, В. А. Бузунов, С. И. Солонович // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2013. – Вип. 18. – С. 89–101.

19. Петин В. Г. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды (науч-

6. Buzunov VO, Tereshenko VM, Krasnikova LI, Voychulene YuS, Tsyprikov VA. Epidemiology of non-tumor diseases. Emergency workers. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, editors. Medical consequences of Chernobyl catastrophe: 1986-2011. Ternopil: TDMU, Ukrmed kniga; 2011. p. 367-79. [Ukrainian].

7. Gregg CJ, Steppan J, Gonzalez DR, Champion HC, Phan AC, Nyhan D, at al. β_2-adrenergic receptor-coupled phosphoinositide 3-kinase constrains cAMP-dependent increases in cardiac inotropy through phosphodiesterase 4. Anesth Analg. 2010; 111 (4): 870-7.

8. Kalita J, Somarajan BI, Kumar B, Kumar S, Mittal B, Misra UK. Phosphodiesterase 4D gene polymorphism in relation to intracracial and extracranial atherosclerosis in ischemic stroke. Dis Markers. 2011; 31 (4): 191-7.

9. Milton AG, Aykanat VM, Hamilton-Bruce MA, Nezic M, Jannes J, Koblar SA. Association of the phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene and cardioembolic stroke in an Australian cohort. Int J Stroke. 2011; 6 (6): 480-6.

10. Lynch AI, Eckfeldt JH, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leiendecker-Foster C, et al. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of coronary heart disease among those randomized to antihypertensive treatment: the GenHAT study. Pharmacogenet Genomics. 2012; 22 (5): 355-66.

11. Sinha E, Meitei SY, Garg PR, Saraswathy KN. PDE4D gene polymorphisms and coronary heart disease: a case-control study in a north Indian population. J Clin Lab Anal. 2013; 27 (4): 297-300.

12. Cardiovascular diseases. Classification, standards for diagnosis and treatment. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YuM, et al., editors. Kyiv: MORION; 2016. 192 p. Ukrainian.

13. Saleheen D, Bukhari S, Haider SR, Nazir A, Khanum S, Shafqat S, et al. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistan population. Stroke. 2005; 36: 2270-77.

14. Metz-Flamant C, Bonaventure A, Milliat F, Tirmarche M, Laurier D, Bernier MO. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: A review of epidemiological studies. Rev Epidemiol Sante Publique.2009; 57 (5): 347-59.

15. Voychulene YuS. [Risks of development the acute forms of cerebrovascular diseases in emergency workers of the accident at ChNPP]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2012; 17: 36-45. Ukrainian.

16. Vlasenko EV, Azizova TV, Moiseeva MB, Grigorieva ES, Osovets SV, Gergenreider SH. [Morbidity and mortality from acute myocardial infarction in a cohort of «Mayak» workers]. Occupational medicine and industrial ecology. 2012; 8: 28-33. Russian.

17. Karpov AB, Semenova YV, Takhauov RM, Litvinenko TM, Kalinkin DE. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of a Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation. Health Phys. 2012; 103: 15-23.

18. Krasnikova LI, Buzunov VO, Solonovitch SI. Radiation and non-radiation factors impact on development of cerebrovascular diseases in the Chornobyl clean-up workers. The epidemiological study results. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013; 18: 89-101.

ный обзор) / В. Г. Петин, И. П. Дергачева, Г. П. Жураковская // Радиация и риск. – 2001. – Вып. 12. – С. 117–134.

20. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history [Electronic resource] / H. Tada, O. Melander, J. Z. Louie [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – pii: ehv462. – Available from : http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/09/19/eurheartj.ehv462.full.pdf.

21. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke / S. Gretarsdottir, G. Thorleifsson, S. T. Reynisdottir [et al.] // Nat. Genet. – 2003. – Vol. 35, no. 2. – P. 131–138.

22. Protein kinase A and phosphodiesterase-4D3 binding to coding polymorphisms of cardiac muscle anchoring protein (mAKAP) / A. Rababa'h, J. W. Jr. Craft, C. S. Wijaya [et al.] // J. Mol. Biol. – 2013. –Vol. 425, no. 18. – P. 3277–3288.

23. Regulation of the inflammatory response of vascular endothelial cells by EPAC1 / E. Parnell, B. O. Smith, T. M. Palmer [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 166, no. 2. P. 434–446.

24. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids [Electronic source] / M. Dessi, A. Noce, P. Bertucci [et al.] // ISRN Inflamm. – 2013. Vol. 2013. – P. 191823. – Available from : http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/191823.pdf.

25. Wildgruber M. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis / M. Wildgruber, F. K. Swirski, A. Zernecke // Theranostics. – 2013. – Vol. 3, no. 11. – P. 865–884.

26. Inhibitory effects of cilostazol on proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) through suppression of the ERK 1/2 pathway / A. R. Yoo., S-H. Koh, G. W. Cho, S. H. Kim // J. Athroscler. Thromb. – 2010. – Vol. 17, no. 10. – P. 1009–1018.

19. Petin VG, Dergacheva IP, Zhurakovskaya GP. [Combined biological effect of ionizing radiation and other hazardous environmental factors (scientific review)]. Radiation and risk. 2001; 12: 117-34. Russian.

20. Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history [Internet]. Eur Heart J. 2015 [cited 2016 Nov 15]; pii: ehv462. Available from: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/09/19/eurheartj.ehv462.full.pdf.

21. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, Manolescu A, Jonsdottir S, Jonsdottir T, et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. Nat Genet. 2003; 35 (2): 131-8.

22. Rababa'h A, Craft JW Jr, Wijaya CS, Atrooz F, Fan Q, Singh S, et al. Protein kinase A and phosphodiesterase-4D3 binding to coding polymorphisms of cardiac muscle anchoring protein (mAKAP). J Mol Biol. 2013; 425 (18): 3277-88.

23. Parnell E, Smith BO, Palmer TM, Terrin A, Zaccolo M, Yarwood SJ. Regulation of the inflammatory response of vascular endothelial cells by EPAC1. Br J Pharmacol. 2012; 166 (2): 434-46.

24. Dessi M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, et al. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated fatty acids [Internet]. ISRN Inflamm. 2013 [cited 2016 Nov 15]; 2013:191823. Available from: http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/191823.pdf.

25. Wildgruber M, Swirski FK, Zernecke A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. Theranostics. 2013; 3 (11): 865-84.

26. Yoo AR., Koh S-H, Cho GW, Kim SH. Inhibitory effects of cilostazol on proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) through suppression of the ERK 1/2 pathway. J Athroscler Thromb. 2010; 17: 1009-18.

Стаття надійшла до редакції 18.05.2016 *Received: 18.05.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 614.8:616.281-008,55;534.292.001.8

Д. І. Заболотний, Н. С. Міщанчук[1]✉

Державна установа «Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», вул. Зоологічна, 3, Київ, 03057, Україна

ВЕСТИБУЛЯРНА ТА АКУСТИЧНА ДИСФУНКЦІЇ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ – 30 РОКІВ ПО ТОМУ

Мета – вивчити клініко-електрофізіологічні порушення при вестибулярній та акустичній дисфункціях в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції в залежності від дози та тривалості дії іонізуючої радіації, особливості детермінованих ефектів впродовж 30 років після аварії.

Матеріал та методи. У 7812 учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА на ЧАЕС) чоловічої статі, у тому числі у 325 осіб, відібраних для пролонгованих досліджень, у 1986-2015 рр. проведені стандартні клініко-електрофізіологічні обстеження функцій вестибулярного та акустичного аналізаторів. Виконані математичні методи аналізу із застосуванням програмних пакетів SYSTAT, EPICURE та EGRET.

Результати. Встановлені вестибулярна та акустична дисфункції за центральним типом з прогресуючим розвитком гальмівних процесів у стовбуромозкових, підкорково-коркових структурах вестибулярного та акустичного аналізаторів. Визначена залежність змін у цих структурах від величини дози та тривалості дії іонізуючої радіації. Встановлені закономірності детермінованих радіаційних ефектів у взаємозв'язку з формуванням органічної цереброваскулярної патології в УЛНА на ЧАЕС у віддалені післяаварійні роки, які узгоджуються з нейрофізіологічними, МРТ та іншими обстеженнями, що підтверджено при кореляційному аналізі.

Висновки. Відзначено, що вестибулярна та акустична дисфункції в УЛНА на ЧАЕС проявляються клініко-електрофізіологічними змінами на рівні центральних структур досліджуваних аналізаторів, які вказують на паралелізм спільного механізму детермінованих радіаційних ефектів при дозі 0,20 Гр,а також їх дозозалежність у динаміці 30 післяаварійних років. Встановлено, що вестибулярна дисфункція в УЛНА на ЧАЕС проявляється клінічно раніше, а електроакустичні та електрофізіологічні зміни при нормальному слуху свідчать про доклінічні гальмівні процеси у стовбуромозкових та підкорково-коркових структурах акустичного аналізатора у ранні післяаварійні роки. Виявлені особливості клінічного перебігу вестибулярної та акустичної дисфункцій при довготривалому моніторингу при короткочасній дії іонізуючої радіації у великих дозах в групі УЛНА на ЧАЕС, які перенесли гостру променеву хворобу, а при аналогічних малих дозах у віддалені роки прояв змін більший та прискорений у часі при тривалій дії ІР, ніж при відносно короткочасній. В УЛНА на ЧАЕС виявлено вірогідне зростання слухових порушень за типом передчасного вікового зниження (presbyacuzis precox) у відповідних вікових категоріях, яке є одним із симптомів передчасного старіння їхнього організму.

Ключові слова: вестибулярна та акустична дисфункції, статико-кінетична рівновага,спонтанний та експериментальний ністагми, аудіометрія тональна та мовна, слухові викликані потенціали (коротколатентні або стовбуромозкові, довголатентні або коркові), динамічна імпедансометрія, отоакустична емісія продуктів спотворення.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 218–237.

✉ Міщанчук Ніна Сергіївна, e-mail: nsmisch@i.ua

D. I. Zabolotnyi, N. S. Mishchanchuk✉

State Institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Zoolohichna str., 3, Kyiv, 03057, Ukraine

Vestibular and acustic dysfunctions in clean-up workers of Chornobyl accident (30 years of follow-up)

Objective. The objective of the work was to study the clinical and electrophysiological disorders in vestibular and acustic dysfunctions in clean-up workers of Chornobyl accident depending on the dose and duration of action of ionizing radiation, the peculiarities of determined effects for 30 years after the accident.

Materials and methods. The standard clinical and electrophysiological examinations of vestibular and acoustic analyzers functions were conducted in 7812 males' clean-up workers including 325 persons selected for prolonged studies in 1986-2015. The mathematical methods of analysis were carried out using the software package SYSTAT, EPICURE and EGRET.

Results. Vestibular dysfunction and acoustic dysfunction according the central type of progressive development of inhibitory processes in the brain stem, subcortical and cortical structures of vestibular and acoustic analyzers were determined. The dependence of changes in these structures on the dose and duration of ionizing radiation effect was defined. The regularities of determined radiation effects in correlation with the formation of organic cerebrovascular pathology in the clean-up workers in remote post-accident years that are consistent with neurophysiological, MRI and other examinations confirmed with correlation analysis were established.

Conclusions. It was registered that the vestibular and acoustic dysfunctions in the clean-up workers were manifested by the clinical and electrophysiological changes at the level of central structures in the studied analyzers, which indicate the parallelism of common mechanism of determined radiation effects already at a dose of 0.20 Gy, and also their dose dependency in dynamics of 30 post-accidental years. It was established that vestibular dysfunction in the clean-up workers is clinically early manifested, and the electroacoustic and electrophysiological changes in a case of normal hearing are evidence of preclinical inhibitory processes in the brain stem, subcortical and cortical structures of acoustic analyzer in the early post-accident years. The features of the clinical course of vestibular and acoustic dysfunctions in long-term monitoring of short-term effects of ionizing radiation in high doses in the group of the clean-up workers who have acute radiation sickness, and the manifestation of change is greater and accelerated in time under long-term IR effect, than the relatively short-term ones in similar small doses in distant years. Significant increase of hearing disorders by type of presbyacuzis precox in the respective age categories, which is one of the symptoms of their premature their aging was studied in clean-up workers.

Key words: acoustic and vestibular dysfunctions, static and kinetic equilibrium, spontaneous and experimental nystagmus, tone and speech audiometry, auditory induced potentials: (short-time latent or brain stem, long-latent or cortical ones), dynamic impedancemetry, otoacoustic emissions of distored products.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:218–237.

ВСТУП

Одним із важливих напрямків вивчення медичних наслідків іонізуючої радіації (ІР) після Чорнобильської катастрофи є дослідження її впливу на сенсорні системи, зокрема, на вестибулярний та акустичний аналізатори, що продовжує бути однією з актуальних проблем на державному та світовому рівнях у сьогоденні, а також у майбутньому.

Дослідники [1, 2] вважають, що об'єктивне визначення порушень вищеназваних аналізаторів після цієї катастрофи можливе тільки на основі аналізу клініко-електрофізіологічних обстежень при довготривалому моніторингу, а також проведенні епідеміологічних досліджень. Вони можуть вирішити багато

INTRODUCTION

One of the important areas of studying the medical consequences of ionizing radiation (IR) after the Chornobyl disaster is the study of its effect on sensory systems, particularly on the vestibular and acoustic analyzers, which continues to be one of actual problems at the national and international levels at the present and in the future.

The researchers [1, 2] are believed that an objective determination of disorders of the above mentioned analyzers after this disaster is only possible on the basis of analyzing the clinical and electrophysiological investigations at the long-term monitoring and conducting the epidemiological stud-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

питань, пов'язаних з величиною дози та тривалістю дії ІР при виявленні прямої, опосередкованої, ранньої та віддаленої патології.

Показники функціонального стану вестибулярного та акустичного аналізаторів є одними з надійних критеріїв оцінки стану здоров'я людини. Порушення їх функцій часто призводить до втрати професійної придатності, зниження працездатності та переходу на інвалідність. Ці два аналізатори анатомічно, фізіологічно, функціонально тісно пов'язані між собою й різними відділами центральної нервової системи, системи кровообігу, інших систем та органів, що зумовлює їх високу чутливість до змін умов зовнішнього і внутрішнього середовищ [3–5].

МЕТА

Мета досліджень – вивчити клініко-електрофізіологічні порушення при вестибулярній та акустичній дисфункціях в учасників ліквідації наслідків аварії в залежності від дози та тривалості дії іонізуючої, особливості детермінованих ефектів впродовж 30 років після аварії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 1986-2015 рр. обстежено 7812 учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (УЛНА на ЧАЕС) чоловічої статі, які були направлені для клінічного обстеження та оцінки функціонального стану вестибулярного та акустичного аналізаторів в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» із ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Індивідуальні дози ІР використані з інформаційної бази цієї установи.

Із загальної кількості первинно обстежених 1200 УЛНА на ЧАЕС у 1986–1987 рр. відібрано 325 осіб для пролонгованого дослідження. Залежно від дози та тривалості дії ІР вони були розподілені на три групи.

У 1-шу групу включено 57 УЛНА на ЧАЕС, які зазнали короткочасної дії ІР у великих дозах і перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ) I–II ст. Серед них 31 особа перенесла ГПХ I ст., їх віднесено до 1-А групи; а 26 осіб, які перенесли ГПХ II ст., включені до 1-Б групи. Ретроспективні дози ІР в осіб 1-А групи склали 1,3–2,0 Гр, а 1-Б групи – 2,1–3,5 Гр, вони були визначені за біологічною дозиметрією (за хромосомними аберраціями лімфоцитів крові).

Другу групу склали 120 УЛНА на ЧАЕС, які зазнали відносно короткочасної дії малих доз ІР у ранньо-

ies. They can resolve many problems related to the dose size and duration of IP in detecting the direct, indirect, early and remote pathologies.

One of the reliable criteria for assessing the state of human health are vestibular and acoustic analyzers. Disorder of their function often results in loss of proficiency, reducing the efficiency and increasing the transition to disability. These two analyzers anatomically, physiologically, and functionally are closely related and various departments of the central nervous system, circulatory system and other systems and organs, which makes them are highly sensitive to changes in the external and internal environments [3–5].

OBJECTIVE

The objective of the work was to study the clinical and electrophysiological disorders in vestibular and acustic dysfunctions in clean-up workers of Chornobyl accident depending on the dose and duration of action of ionizing radiation, the peculiarities of determined effects for 30 years after the accident.

MATERIALS AND METHODS

7812 males' clean-up workers, who were sent to SI «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology, National Academy of Medical Science of Ukraine» from SI «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Science of Ukraine» for clinical and expert estimations of the vestibular and acoustic analyzers functional states were examined by us in 1986-2015. Individual IR doses were used from the information base of this institution.

325 patients were chosen from the general amount of primary examined 1200 clean-up workers (1986–1987) for the prolonged examinations. They were divided into three groups depending on the dose and the duration of exposure.

57 clean-up workers exposed to short-term high-dose IR and survived acute radiation sickness (ARS) degree I and II were included into the 1st group. 31 patients, who had ARS of the I degree among them, were attributed to the 1-A group; and 26 patients who had ARS of the II degree were included into the 1-B group. The IR doses were 1.3–2.0 Gy in patients of the 1-A group and 2.1–3.5 Gy – in those of the 1-B group by biological dosimetry (according the chromosomal aberrations of blood lymphocytes).

The 2nd group consisted of 120 clean-up workers exposed to relative short-term IR in an early post-

ому післяаварійному періоді, а саме: у перші два місяці ліквідаційних робіт. У 2-А групу увійшли 64 УЛНА на ЧАЕС, дози опромінення яких склали 0,20–0,25 Гр, а у 2-Б групу – 56 осіб з дозою 0,26–0,50 Гр. Дози опромінення цих людей визначені за розрахунковою дозиметрією (за професійним маршрутним листом).

До третьої групи включено 148 УЛНА на ЧАЕС, які зазнали тривалої дії ІР. Вони обстежені у 1986–1987 рр. – до роботи у Чорнобильській зоні відчуження, а потім через 6–8 років після роботи в динаміці післяаварійних десятиріч. Дози ІР виміряні за індивідуальною фізичною дозиметрією. 3-А групу склали 79 осіб, дози опромінення котрих становили 0,20–0,25 Гр, а 3-Б – 69 осіб з дозами опромінення 0,26–0,50 Гр. Отримані дози аналогічні дозам ІІ групи, різниця тільки у тривалості дії ІР.

Для вивчення функціонального стану вестибулярного та акустичного аналізаторів застосована методологія клінічного обстеження: а) комплекс стандартних вестибулометричних методик, що включав визначення стану статико-кінетичної рівноваги, електроністагмографію(ЕНГ) спонтанного ністагму та експериментального ністагму, викликаного калоричною і обертовою стимуляцією, з урахуванням показників електроокулограми (ЕОГ), а також тривалості вестибуло-сенсорної реакції та ступеня прояву вестибуло-вегетативних рефлексів; б) комплекс стандартних досліджень слухової функції: аудіометричні, електроакустичні обстеження, а саме – акустична імпедансометрія та отоакустична емісія продуктів спотворення (ОАЕПС), а також електрофізіологічні обстеження – слухові викликані потенціали (СВП), що включали коротколатентні (КСВП) або стовбуромозкові та довголатентні (ДСВП) або коркові.

Вивчили стан мікроциркуляції у бульбарній кон'юнктиві ока шляхом біомікроскопії для визначення зв'язку між порушенням мікроциркуляторного русла та ступенем прояву вестибулярної дисфункції (ВеД) в УЛНА на ЧАЕС.

Обробку результатів проводили із залученням програмних пакетів SYSTAT, EPICURE та EGRET.

accidental period, i.e. in the first 2 months of clean-up works. 64 clean-up workers exposed to 0.20–0.25 Gy doses were included into the 2-A group, and 56 persons exposed to 0.26–0.50 Gy – into the 2-B group. In these persons the radiation doses were retrospectively established after dosimetric calculation (by an occupational route letter).

148 clean-up workers exposed to long-term IR were included into the 3rd group. They were examined in 1986–1987 before and in 6–8 years after work at the Chornobyl exclusion zone. IR doses were measured by the individual physical dosimetry. The 3-A group consisted of 79 persons whose IR dose was 0.20–0.25 Gy, and the 3-B – 69 persons whose IR dose made 0.26–0.50 Gy. Received doses are analogical to that of the 2nd group persons (0.20–0.50 Gy), the only difference is in the duration of the IR effect.

The following methods of clinical examination were used for studying the vestibular and acoustic analyzers functional states: a) complex of standard vestibular methods that included the determination of static and kinetic equilibrium, electronystagmography of spontaneous and experimental nystagmus evoked by caloric and rotary stimulations, taking into account the indices of electrooculography (EOG) and vestibulosensory duration and the degree of vestibulovegetative reflex manifestation; b) complex of standard examinations for auditory function: audiometric, electroacustic examinations that are acustic impedansometry and otoacoustic emission of distorted products (OAEDP), and also electrophysiologic examinations – the auditory induced potentials (AIP) including the short-time latent hearing induced potentials (SHIP) or brain stem and long-latent (LHIP) or cortical ones.

The state of microcirculation in the bulbar conjunctive of the eye was studied by biomicroscopy to determine the link between disorder of the microcirculatory bed and the degree of VeD manifestation in clean-up workers. Processing of the results was carried out with the assistance of software packages SYSTAT, EPICURE and EGRET.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вестибулярна дисфункція у динаміці трьох післяаварійних десятиріч

За період 1986–2015 рр. проведена вестибулометрія у 7812 УЛНА на ЧАЕС. При первинній вестибулометрії у 1986–1987 рр. у 1200 УЛНА на ЧАЕС, у тому числі у 325 осіб, відібраних для пролонгованих

RESULTS AND DISCUSSION

Vestibular dysfunction (VeD) in the dynamics of three post accident decades

Vestibulometry was done in 7812 clean-up workers of Chornobyl accident during this period. Vestibular dysfunction (VeD) of different degree was found by primery vestibulometry in 1200 clean-up workers in

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

досліджень, виявлено ВеД різного ступеня. При обстеженні пацієнти скаржились на головокружіння різного виду (вестибуло-сенсорні реакції) з порушенням статико-кінетичної рівноваги (вестибуло-соматичні реакції) та на вестибуло-вегетативний дискомфорт різного прояву.

У переважної кількості пацієнтів (у 97,0 % випадків) зафіксована ВеД за типом центрального вестибулярного синдрому (Н-81.4 за МКХ-10) з ураженням тих чи інших структур центрального відділу вестибулярного аналізатора, у значно меншої кількості (3,0 % випадків) – за типом комбінованого вестибулярного синдрому за класифікацією І.Б. Солдатова та співавторів [6].

ВеД клінічно проявлялась прогресуючим (у 85,7 % випадків) або ремітуючим перебігом (у 14,3 %) з різноманітними змінами вестибуло-соматичних, вестибуло-сенсорних і вестибуло-вегетативних патологічних реакцій впродовж трьох післяаварійних десятиріч.

Для того, щоб диференціювати радіаційний вплив від дії інших професійних чинників, з числа всіх обстежених УЛНА на ЧАЕС відібрано 420 осіб, які працювали водіями вантажного автотранспорту. Контрольну групу склали 102 водії-професіонали того ж виду автотранспорту, які не зазнали впливу ІР. Розподіл за стажем і віком в обох групах був однаковим.

Аналіз захворюваності на ВеД за даними вестибулометрії у водіїв УЛНА на ЧАЕС та водіїв контрольної групи, з розрахунку на 1000 осіб, наведено у табл. 1.

Дані табл. 1 свідчать, що ВеД І ст. переважає в осіб контрольної групи, а значна – ІІ та ІІІ ст. – в основній групі. За цими даними встановлено, що ступінь захворюваності на ВеД у водіїв УЛНА на ЧАЕС віро-

1986–1987, including 325 patients selected for the long-term monitoring. During examination the patient complained on dizziness of various kinds (vestibular sensory-reaction) with abnormal static and kinetic balance (vestibular, systemic reactions) and diverse vestibular-vegetative discomfort.

VeD by the type of the central vestibular syndrome (H-81.4 by ICD-10) was fixed in the majority (in 97 % cases) of them with affection of certain structures of the central department of VeA and by the type of combined vestibular syndrome according to the I.B. Soldatov et al. classification [6], in the considerably smaller number of patients (3.0 % cases).

VeD was clinically manifested by progressing (in 85.7 % cases) or remittent course (in 14.3 %) with the different changes in vestibulo-somatic, vestibulo-sensory and vestibulo-vegetative pathological reactions during post accident three decades.

420 persons who worked as the drivers of trucks were chosen from the number of all examined persons for differentiation of radiation effect from other professional factors. Control group consisted of 120 professional drivers of trucks who were not exposed to IR. A distribution by an experience and age was identical in both groups.

VeD morbidity per 1000 persons according to the results of vestibulometrical examinations of drivers-clean-up workers and the drivers of control group are shown in Table 1.

Table 1 indicates that VeD degree I is prevails in persons of control group and more severe VeD of the II and III degrees in the main group. These data revealed that the degree of VeD incidence in

Таблиця 1

Захворюваність на вестибулярну дисфункцію у водіїв – УЛНА на ЧАЕС та контрольної групи, абсолютні числа (відносні числа – на 1000 осіб)

Table 1

VeD morbidity in the drivers-clean-up workers and drivers of control group, absolute numbers (proportionate numbers per 1000 person)

Стан вестибулярної функції / State of vestibular function	Водії/drivers	
	контрольна група / control group, n = 102	УЛНА на ЧАЕС/ clean-up workers, n = 420
У межах норми / within norm limits	32 (314)	55 (132) *
ВеД І ст. / VeD of the I degree	50 (490)	121 (288) *
ВеД ІІ ст. / VeD of the II degree	13 (123)	169 (402)*
ВеД ІІІ ст. / VeD of the III degree	7 (69)	75 (178)*

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$.
Note. * – significant difference in comparison with control group, $p < 0.05$.

гідно більший, ніж у водіїв контрольної групи, тобто вплив ІР є суттєвішим.

У 57 УЛНА на ЧАЕС 1-ї групи, які перенесли ГПХ I та II ст., при первинній вестибулометрії у 1986-1987 рр. встановлені найбільш значні прояви ВеД. Зафіксовано спонтанну симптоматику – спонтанний ністагм, значні розлади статико-кінетичної рівноваги. При функціональній стимуляції у осіб 1-ї групи відзначено гіперрефлексію (іритацію) експериментального ністагму з його дизритмією, яка супроводжувалась тривалими вестибуло-сенсорними реакціями та вестибуло-вегетативними рефлексами 2–3-го ступеня. Прояви ВеД зареєстровані у ранні післяаварійні роки в стадії декомпенсації. В УЛНА на ЧАЕС цієї групи впродовж 1,5–3,0 років після аварії при активній медикаментозній терапії зменшились явища гіперрефексії експериментального ністагму, тривалість вестибуло-сенсорних та прояв вестибуло-вегетативних рефлексів до 1-го ступеня.

Однак, починаючи з 1994–1996 рр., впродовж 1997–2015 рр, відмічено прогресування спонтанної вестибулярної симптоматики, якісних та кількісних порушень експериментального ністагму при функціональних навантаженнях в осіб цієї групи.

Визначено, що особливістю клінічного перебігу ВеД у пацієнтів 1-ї групи у ранні післяаварійні роки є переважання явищ іритації у стовбуромозкових, підкоркових та коркових структурах вестибулярного аналізатора, а у віддалені роки – прогресування гальмівних процесів у тих же центральних структурах.

У 120 УЛНА на ЧАЕС 2-ї групи прояви ВеД при обстеженні у 1986–1987 р зареєстровані вже при дозі 0,2 Гр. Зокрема, в осіб 2-А групи із I ст. ВеД – 18,3 % випадків, із II ст. ВеД – 21,6 %, із III ст. ВеД – 7,5 %, IV ст. ВеД – 5,0 %. В осіб 2-Б групи I ст. ВеД зафіксована у 11,6 % випадків, II ст. ВеД – у 17,5 %, III ст. ВеД – у 10,8 %, IV ст. ВеД – у 7,5 %. Ці дані вказують на те, що більші частота та ступінь проявів ВеД виявлені в осіб 2-Б групи, які отримали більшу дозу ІР.

Особливість клінічного перебігу ВеД у 2-й групі людей характеризувалась двома фазами розвитку: у 1-й фазі – до кінця першого десятиріччя після впливу ІР зареєстровані переважно, дисоційовані вестибулярні реакції, що вказує на порушення взаємодії у центральних структурах вестибулярного аналізатора; у 2-й фазі – в другому і третьому десятиріччях зафіксовано прогресуючий розвиток гальмівних процесів у центральних структурахвестибулярного

drivers is significantly higher than the control group, i.e. the impact of IP is substantial.

The most significant VeD manifestations were revealed in 57 clean-up workers of the group 1 who had ARS of the I and the II degrees at a primary vestibulometric examination in 1986–1987. Spontaneous symptoms – spontaneous nystagmus, significant disorders of static and kinetic balance were fixed. Hyperreflexia (irritation) of experimental nystagmus with its dysrhythmia accompanied by the prolonged vestibulo-sensory reactions and vestibulo-vegetative reflexes of the II and the III degrees were noted under functional stimulations. VeD signs were registered at early post accident years at the decompensation stage. Phenomenon of hyperreflexia of experimental nystagmus, duration of vestibulo-sensory reflexes and the manifestations of vestibulo-vegetative reflexes to first degree were decreased in clean-up workers of this group during 1.5–3.0 years after an accident with the active drug therapy.

However, the progressive growth of spontaneous vestibular symptomatology, qualitative and quantitative changes in experimental nystagmus under functional loading were revealed in patients of this group starting from 1994-1996 and during 1997-2015 years.

It was determined that a predominance of the irritation phenomena in brain stem and cortical structures of vestibular analyzer and progression of inhibitory processes in those central structures in remote years is the feature of clinical course of VeD in the 1st group in an early post-accidental years.

VeD manifestations were registered just at 0.2 Gy dose in the 2nd group. In particular, VeD degree I – in 18.3 % cases, VeD degree II – in 21.6 %, VeD degree III – in 7.5 %, and VeD degree IV – in 5.0 % cases in the 2-A group. While VeD degree I was in 11.6 % cases, VeD degree II – in 17.5 %, VeD degree III – in 10.8 %, VeD degree IV – in 7.5 % cases were registered in the 2-B group. Therefore the greater frequency and degree of VeD manifestation were detected in the 2-B group with higher absorbed IR doses.

The feature of VeD clinical course in the 2nd group of persons was characterized by two phases of development: the dissociated vestibular reactions, indicating the correlation disorders in the central structures of vestibular analyzer, were mainly registered at the 1st phase to the end of the first decade after IR exposure; progressive development of inhibitory processes in the central structures of vestibular analyzer was registered at the 2nd phase

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

аналізатора. У них в динаміці післяаварійних років відмічено ремітуючий перебіг ВеД у стадії субкомпенсації.

У 148 осіб 3-ї групи до роботи у Чорнобильській зоні відчуження при вестибулометрії вестибулярна функція відповідала межам вікової норми. Після припинення роботи в зоні відчуження, у 1994–1995 роках при обстеженні ВеД I ст. виявлена у 36,5 % випадків у групі 3-А та 24,7 % – у групі 3-Б, ВеД II ст. – 7,3 % у 3-А групі та 21,5 % у 3-Б групі. Проявів ВеД III та IV ст. не було зафіксовано. Аналіз обстежень показав, що при однакових сумарних дозах ІР в 2-й і 3-й групах УЛНА на ЧАЕС, частота та ступінь прояву ВеД в динаміці післяаварійних років були більш виразними та прискореними в часі у осіб 3-ї групи. Якщо у 2005–2006 рр. в УЛНА на ЧАЕС 2-ї групи переважали прояви ВеД II ст., що становило 59,9 % випадків, ВеД III ст. – 22,8 %, ВеД IV ст. – 15,8 %, то у ті ж роки в осіб 3-ї групи ВеД II ст. була у 33,0 % випадків, ВеД III ст. – у 32,7 %, ВеД IV ст. – у 19,8 %. У 2013–2015 рр. не зафіксовано жодної особи із ВеД I ст. в 3-А та 3-Б групах, але виявлено збільшення кількості людей з тяжкими проявами ВеД (III та IV ст.). Особливість клінічного перебігу ВеД в УЛНА на ЧАЕС 3-ї групи полягала у прискореному наростанні патологічних реакцій за більш короткий післяаварійний час як за частотою, так і за ступенем прояву, у порівнянні з особами 2-ї групи при однакових сумарних дозах, але різної тривалості дії ІР.

В УЛНА на ЧАЕС трьох груп у відділені роки (у другому та третьому десятиріччях) відмічена односкерованість прогресування патологічних вестибулярних реакцій. Вони проявлялися збільшенням спонтанної симптоматики, а саме: значними порушеннями статико-кінетичної рівноваги, появою позиційного або спонтанного ністагмів, а також прогресуючими якісними і кількісними змінами параметрів експериментального ністагму при функціональних навантаженнях.

Якісні зміни характеризувались зростанням дизритмії та роздвоєності експериментального ністагму, його реверсії, подовженням тривалості «німих» полів, кількісні зміни – зменшенням частоти та збільшенням середньої кутової швидкості повільної фази ністагму (ПНФ), що вказує на трансформацію ністагму з клонічного у клоніко-тонічний, а потім у тонічний.

Ці дані об'єктивно свідчать про значні порушення в центральних структурахвестибулярного аналізато-

of the second and third decades. Remitting course of VeD at subcompensation stage was observed in them in dynamics of post accident years.

Vestibular function in persons of the 3rd group before the work in the Chornobyl exclusion zone corresponded to the age limits. After finishing work in exclusion zone in 1994–1995 years VeD of the I degree was revealed in 36.5 % and 24.7 % cases in the 3-A and 3-B groups, respectively, VeD of the 2nd degree was observed in 7.3 % and 21.5 % in 3-A and 3-B groups, respectively. VeD manifestations of the III and the IV degrees were not registered. The frequency and degree of VeD manifestation within post-accident years were more expressive and accelerated in time in the 3rd group for the same total doses of IR in the 2nd and 3rd groups of clean-up workers. If in 2005–2006 the prevalence of VeD manifestation of the II degree consisting of 59.9 % cases was noted in the 2nd group, VeD of the III degree was registered in 22.8 %, VeD of IV degree – in 19.8 % while VeD of the II degree was in 33.0 % cases, VeD of the III degree – in 32.7 %, VeD of the IV degree – in 19.8 % in persons of 3rd group the same years. No one person with VeD of the I degree in groups 3-A and 3-B was fixed in 2013–2015 but an increase in a number of patients with severe VeD signs (stages 3 and 4) was observed. The VeD clinical course in the 3rd group featured a rapid increase of pathological reactions in a shorter post-accidental period by the frequency as well as by the degree of manifestation vs. the 2nd group exposed to equal total doses of IR but different duration of IR effect.

One directed progression of pathological vestibular reactions was noted in clean-up workers of all three groups in remote years (in the second and third decades). They were manifested by growth of spontaneous symptoms such as: the significant disorders of static and kinetic equilibrium, an appearance of positional or spontaneous nystagmus, and also progressing quantitative and qualitative changes in parameters of experimental nystagmus under functional loading.

The qualitative changes featured the exacerbation of dysrhythmia and bifurcation of experimental nystagmus, its reversion, an increased duration of the «mute» fields. The quantitative changes featured a decrease in frequency and by an increase in middle angular rate of slowly phase of nystagmus (SPN) that indicate the nystagmus transformation from clonic into clonicotonic, and then – into tonic ones.

These data objectively demonstrate the significant disturbances in the central structures of the vestibu-

ра і на зростання гіпертензійного синдрому у головному мозку при формуванні органічної цереброваскулярної патології – дисциркуляторної енцефалопатії, церебрального атеросклерозу, епілептоподібних станів та інших захворювань в УЛНА на ЧАЕС у віддалені роки, що узгоджуються з нейрофізіологічними, МРТ та іншими обстеженнями [7–10].

Ці дані отримали підтвердження при кореляційному аналізі, який показав, що наростання спонтанних реакцій (спонтанного ністагму, статико-кінетичних розладів), а також якісних і кількісних змін експериментального ністагму при функціональних стимуляціях прямопропорційно корелюють з розвитком цереброваскулярної патології (r = 0,76).

Розрахований за математичною моделлю відносний ризик вказує на пряму залежність ступеня прояву ВеД. При збільшенні дози для кожної наступної дозової групи порівняно з попередньою він дорівнює 1,24 (довірчий інтервал 1,01; 1,39); при збільшенні віку для кожної наступної вікової групи порівняно з попередньою – 1,28 (довірчий інтервали 1,04;1, 59). Ризик є вірогідним, p < 0,05 [11].

У межах випадок-контрольного дослідження проведено аналіз зв'язку між порушеннями мікроциркуляції та ступенем проявів ВеД.

Із 432 УЛНА на ЧАЕС, яким здійснено дослідження мікроциркуляції у бульбарній кон'юнктиві ока, сформовані групи для випадок-контрольного дослідження. В основну групу увійшло 108 осіб з ВеД, яка мала характер центрального вестибулярного синдрому різного ступеня. Із них з I ступенем ВеД виявлено 31 особу (28,7 % випадків), з II – 48 осіб (44,5 %), із III – 29 осіб (26,8 %). У групу порівняння включені решта 324 особи відповідного віку без ВеД. Результати аналізу наведені в табл. 2.

lar analyzer and the increase in hypertension syndrome in the brain when forming organic cerebrovascular pathology – dyscirculatory encephalopathy, cerebral atherosclerosis, epileptiform conditions and other diseases in the clean-up workers in remote years, that is consistent with neurophysiological, MRI and other examinations [7–10].

These data were confirmed by the correlation analysis, which showed that the growth of spontaneous reactions (spontaneous nystagmus, static and kinetic disorders) as well as qualitative and quantitative changes in experimental nystagmus under the functional stimulation is directly proportionally correlated with the development of cerebrovascular pathology (r = 0.76).

The relative risk, calculated by mathematical model, indicates the direct dependence of the degree of VeD manifestation with increasing dose for each subsequent dose groups compared with the previous that was consisted of 1.24 (CI 1.01, 1.39) with increasing age for each subsequent age group compared to previous – 1.28 (confidence interval 1.01, 1. 39). The risk is significant, p < 0.05 [11].

The link between impaired microcirculation and degree of VeD manifestation was analyzed within a case-control study.

From 432 clean-up workers subjected to studying microcirculation in the bulbar conjunctiva of the eye were formed groups for case-control examination. 108 people with VeD of the character of central vestibular syndrome of different degree were included in the main group. VeD degree I was detected in 31 persons of them (28.7 %), degree II – in 48 persons (44.5 %), degree III – in 29 ones (26.8 %). The remaining 324 individuals of corresponding age without VeD were included into the comparison group. The analysis of results is shown in Table 2.

Таблиця 2

Величини кон'юнктивального показника мікроциркуляції при різних ступенях ВеД в УЛНА на ЧАЕС (за даними дослідження випадок-контроль)

Table 2

The values of conjunctival microcirculation index at different degrees of VeD in clean-up workers (according to the case-control study)

Ступінь прояву ВеД / degree of VeD manifestation	Кон'юнктивальний показник, бали / conjunctival index, points
Без ВД (324 особи) / without VeD (324 persons)	11,0 ± 0,5
I ступінь (31 особа) / the I degree (31 persons)	12,2 ± 1,7
2 ступінь (48 осіб) / the II degree (48 persons)	16,8 ± 2,3*
3 ступінь (29 осіб) / the III degree (29 persons)	18,3 ± 1,8*

Примітка. * – різниця з групою УЛНА на ЧАЕС без ВД вірогідна при p < 0,01.

Note. * – significant difference in comparison with clean-up workers group without VeD, p < 0.01.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Як свідчать дані табл. 2, в УЛНА на ЧАЕС з II та III ступенями ВеД порушення мікроциркуляції виражені вірогідно більше у порівнянні з контрольною групою без ВеД.

Встановлено прямий середній (r = 0,46) кореляційний зв'язок між кон'юнктивальним показником) мікроциркуляції та середньою кутовою швидкістю повільної фази ністагму при електроністагмографії. За результатами випадок-контрольного дослідження і кореляційного аналізу визначено, що ВеД виразніше та частіше проявляється в УЛНА на ЧАЕС із суттєвішими порушеннями мікроциркуляції у бульбарній кон'юнктиві ока, тобто погіршення стану мікроциркуляції відіграє одну з важливих опосередкованих ролей у складному механізмі розвитку вестибулярних порушень.

Акустична дисфункція в УЛНА на ЧАЕС у динаміці післяаварійних десятиріч

Аудіометричні обстеження за 1986–2015 рр. проведені у 7812 УЛНА на ЧАЕС. Дані аудіометрії у 1200 УЛНА на ЧАЕС у 1986–1987 рр. показали, що у 55,5 % випадків стан слуху був у межах вікової норми. У решти 44,5 % виявлена акустична дисфункція за типом сенсороневральної приглухуватості (СНП) (H-90 за МКХ-10) різного ступеня. Із них, за класифікацією В. Г. Базарова та А. І. Розкладки [12], зареєстровані у 37,0 % випадків I – легкий та II – середній ступінь зниження слуху, які вважаються соціально адекватним слухом, а також III та IV ступінь зниження гостроти слуху у 7,5 % випадків, котрі відносяться до соціально неадекватних тяжких слухових порушень. Зокрема, серед них з I ступенем зниження гостроти слуху було 26,3 % випадків, із II – 10,7 %, III – 6,1 % та IV – 1,4 % випадків.

Щоб виділити вплив ІР на слухову функцію від дії інших професійних факторів з числа обстежених УЛНА на ЧАЕС виділено 420 осіб, які працювали водіями вантажного автотранспорту впродовж трудового життя. Контрольною групою були 102 водії – професіонали того ж виду автотранспорту, що не зазнали впливу ІР. Розподіл за стажем і віком був у обох групах однаковий та не перевищував 50 років.

Дані щодо захворюваності на СНП у водіїв УЛНА на ЧАЕС та водіїв контрольної групи, за даними аудіометрії, наведені в табл. 3

Як вказують дані табл. 3, стан гостроти слуху за типом передчасного вікового зниження (presbyacuzis praecox) виявлено у водіїв УЛНА на ЧАЕС у 61,4 %, а

According to the data of Table 2 the microcirculatory VeD disorders of the II and III degrees in clean-up workers are significantly more pronounced compared with the control group without VeD.

A direct medium correlation (r = 0.46) between conjunctival index (CI) and microcirculation and average angular velocity of the slow phase of nystagmus (SPN) was established at electronystagmographic examination. According to the results of case-control studies and correlation analysis it was determined that the more evident and frequent VeD is manifested in the clean-up workers with more significant disorders of the microcirculation in the bulbar conjunctiva of the eye, that is the deterioration of microcirculation state plays one of the most important indirect roles in the complex mechanism developing the vestibular disorders.

Acustic dysfunction in clean-up workers in the dynamics of post-accidental decades

Audiometric examinations were conducted in 7812 clean-up workers for the years 1986–2015. The audiometry of 1,200 of them showed the state of hearing within the age in 55.5 % cases in 1986–1987. The remaining 44.5 % – acoustic dysfunction was detected by the type of sensor neural hearing loss (SNHL) of different degree (ICD-10 H-90). Of them the decrease in hearing loss (1 – mild degree and 2 – average degree) was fixed in 37.0 % cases by the classification of V. G. Bazarov and A. I. Roskladka [12] that are considered socially adequate hearing disorders and also the 3rd and 4th degrees in 7.5 % of cases, efered to the socially inadequate hearing disorders. In particular, among them the 1st degree was noted in 26.3 % of cases, the 2nd – in 10,7%, the 3rd – in 6,1 % and the 4th – in 1,4 % of cases.

To differentiate the impact of IR on auditory function from other occupational factors 420 clean-up workers who worked as drivers of trucks throughout working life were selected. The control group consisted of 102 drivers-professionals of the same type of motor transport that were not exposed to IR. Distribution by work experience and age in both groups was the same and did not exceed 50 years.

The incidence of SNH in the drivers' clean-up workers and control group according to audiometry, per 1000 persons, is presented in Table 3.

According to the data of Table 3, the state of hearing acuity by the type of presbyacuzis praecox was found in 61.4 % drivers' clean-up workers, and

Таблиця 3

Захворюваність на сенсороневральну приглухуватість у водіїв УЛНА на ЧАЕС та водіїв контрольної групи за даними аудіометрії (на 1000 осіб)

Table 3

Sensor neural hearing loss morbidity in the drivers' clean-up workers and drivers of control group according to audiometry data (per 1000 persons)

Стан слуху Hearing state	Абсолютне число (відносні числа – на 1000 осіб) Absolute number (relative numbers per 1000 persons)	
	контрольна група / control group, n = 102	УЛНА на ЧАЕС/ clean-up workers, n = 420
У межах вікової норми / within age norm	48 (470,6)	131 (311,9)
Зниження слуху / decrease in hearing	54 (529,4)	289 (688,1) *
З них за presbyacuzis praecox (ПП) By presbyacuzis praecox (PP) from them	49 (480,4)	258 (614,3) *

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$.
Note. * – significant difference in comparison with control group, $p < 0.05$.

у водіїв контрольних груп – у 48,0 % випадків. Досліджено, що при однакових професійних умовах, стажу і віку, у водіїв УЛНА на ЧАЕС зниження слуху за presbyacuzis praecox спостерігається вірогідно частіше.

Встановлено, що відносний ризик зниження гостроти слуху для фахових груп УЛНА на ЧАЕС порівняно з неопроміненими становив 1,31 (CL-1,07; при χ^2 8,8 і $p = 0,05$); відносний ризик зниження слуху за presbyacuzis praecox для фахових груп УЛНА на ЧАЕС порівняно з неопроміненими фаховими групами становив 1,24 (CL-1,0; 1,54) при $\chi^2 = 4,68$ і $p = 0,05$; тобто різниця між групами вірогідна. Ці дані дають підстави стверджувати, що передчасне вікове зниження слуху в УЛНА на ЧАЕС є одним із симптомів передчасного старіння організму.

У віддалені роки після аварії, а саме у 2012–2015 рр., в обстежених УЛНА на ЧАЕС не зафіксовано жодного пацієнта з гостротою слуху у межах вікової норми. З I ступенем зниження слуху виявлено 30,2 %, пацієнтів, із них у 28,9 % випадків відмічено передчасне зниження гостроти слуху (за типом presbyacusis praecox), яке відповідало віковій категорії 50–59 років. Із II ступенем зниження слуху було 34,7 % випадків, серед них у 29,5 % – з presbyacusis praecox у віковій категорії 60–69 років. Тобто, в осіб цих двох вікових категорій передчасні вікові зниження слуху становили більшість (58,4% випадків). Крім того, у 35,1 % випадків в УЛНА на ЧАЕС зареєстровано соціально неадекватне значне зниження слуху, із них III ступеня – у 29,5 %, IV – у 5,6 %.

Звертає на себе увагу факт, що передчасне вікове зниження слуху та значне соціально неадекватне

in 48.0 % drivers of the control group. It was noted that under the same professional conditions, the experience and age, hearing loss by the type of presbyacuzis praecox is more frequently observed in drivers' clean-up workers.

It was established that the relative risk of a decrease in hearing acuity for professional groups of clean-up workers compared with non-irradiated ones was 1.31 (CL-1,07; at $\chi^2 = 8.8$ and $p = 0.05$); the relative risk of presbyacuzis praecox for professional groups of clean-up workers compared with non-irradiated professional groups was 1.24 (CL-1.0; 1.54) at $\chi^2 = 4.68$ and $p = 0.05$) that is the significant difference between groups. These data give reason to believe that the premature age-related hearing loss in the clean-up workers is one of the symptoms of premature body aging.

No patient with hearing acuity within the age norm was fixed in examined clean-up workers in distant years after the accident, namely in 2012–2015. Hearing loss of the 1st degree was revealed in 30.2 % of cases, premature presbyacusis praecox, which corresponded to the age category of 50–59 years, was observed in 28.9 % of them. A decrease in hearing loss of the 2nd degree was registered in 34.7 % of cases among them 29.5 % with presbyacusis praecox in the age group of 60–69 years, that is premature age-related hearing loss accounted for the majority (58.4 % of cases) in the people of these two age categories. In addition, inadequate socially significant hearing loss, including the 3rd degree – in 29.5 % and the 4th degree – in 5.6 %, was fixed in 35.1 % of clean-up workers.

An attention was payed by the fact that the number of clean-up workers with premature age hear-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

його зниження наприкінці 30 післяаварійних у років спостерігалися у 93,5 % обстежених УЛНА на ЧАЕС. Пороги сприйняття та 100 % розбірливість мовних тестів, зафіксовані у них, на 30,0–55,0 дБ більші очікуваних. Поряд з тим, при збільшенні гучності подачі мовних тестів при аудіометрії та зверненої до них «живої» мови, у 69,6 % пацієнтів виявлено больовий слуховий дискомфорт, що супроводжується парадоксальним падінням порогів розбірливості слів. Ці явища утруднюють комунікаційні контакти, призводять до самоізоляції та зниження когнітивних функцій, що впливає на якість життя. Вони створюють не тільки складну медичну, але й соціальну проблеми, бо потребують подальшого удосконалення реабілітаційних та коригуючих заходів.

Зміни в акустичному аналізаторі при об'єктивних електроакустичних обстеженнях в УЛНА на ЧАЕС

Нами вперше [13, 14] при первинному обстеженні у 1986–1987 роках в УЛНА на ЧАЕС за даними акустичної імпедансометрії як з нормальною гостротою слуху, так і зі зниженою, відзначені зміни часових параметрів акустичного рефлексу внутрішньовушних м'язів (АРВМ) при іпсилатеральній та контралатеральній стимуляції. Так, зокрема, в осіб 1-ї групи з нормальним слухом, які зазнали дії ІР у малих дозах, час наростання АРВМ при звуковій стимуляції на частоті 1,0 кГц при іпсилатеральній стимуляції становив (157,1 ± 17,1) мс, а в осіб 2-ї групи з нормальним слухом, які перенесли ГПХ, час наростання АРВМ дорівнював (141,8 ± 11,1) мс, порівняно з контролем – (176,0 ± 28,5). При контралатеральній стимуляції у пацієнтів двох груп цей показник АРВМ відповідно становив (106,9 ± 28,3) та (122,6 ± 24,6) мс, в контрольній групі – (166,7 ± 18,1) мс. Ці зміни вказували на зменшення досліджуваного показника.

Відзначено подовження часу активної післядії АРВМ у цих УЛНА на ЧАЕС двох груп, що відповідно дорівнював (119,4 ± 18,1) та (137,8 ± 14,1) мс порівняно з контролем – (116,0 ± 20,0), при іпсилатеральній та при контралатеральній стимуляціях відповідно (152,5 ± 13,6) та (166,0 ± 23,9) мс у порівнянні з контролем – (112,2 ± 16,0) мс.

Зафіксовано скорочення часу спаду АРВМ на досліджуваній частоті в УЛНА на ЧАЕС 1-ї та 2-ї груп з нормальним слухом, що становив відповідно (191,3 ± 24,7) та (143,5 ± 19,8) мс при іпсилатеральній стимуляції, порівняно з контролем – (215,0

ing loss and a significant decrease in socially inadequate decrease at the end of 30 post-accidental years amounted to 93.5 % of cases. The thresholds of perception and 100 % intelligibility of language tests were recorded at 30.0–55.0 dB (an expected level). While increasing the volume of supply in the language tests under audiometry and facing «live» language the painful ear discomfort, accompanied by paradoxical fall of the thresholds in word intelligibility was found in 69.6 % of cases. These phenomena complicate the communication contacts, lead to the isolation and decline of cognitive functions that affects the quality of life. They create not only complicated medical but also social problems requiring further improvement for rehabilitation and correction measures.

Acoustic analyzer changes in objective electroacustic examinations in clean-up workers

Changes in temporal parameters of the acustic reflex of entotic muscles (AREM) of clean-up workers aged 23–50 years under ipsi- and contralateral sound stimulations were for studied by us at primary examination in clean-up workers both with normal and decreased hearing acuity in 1986–1987 according to the data of impedansometry [13, 14]. Particularly the time of AREM acceleration under the sound stimulation at a frequency of 1.0 kHz in ipsilateral stimulation was (157.1 ± 17.1) ms in persons of the 1st group with normal hearing who were exposed to small doses of IR and the time of AREM acceleration was (141.8 ± 11.1) ms in the 2nd group patients with normal hearing who had ARS comparing to controls (176.0 ± 28.5) ms. This AREM index consisted of (106.9 ± 28.3) and (122.6 ± 24.6) ms respectively in patients of two groups under contralateral stimulation in comparison with control (166.7 ± 18.1) ms. Shortening of examined index was demonstrated by these changes.

It was noted the time lengthening of active AREM after-effect in two groups that was (119.4 ± 18.1) and (137.8 ± 14.1) ms, respectively comparing to controls (116.0 ± 20.0) ms under ipsilateral and contrlateral stimulations – (152.5 ± 13.6) and (166.0 ± 23.9) ms, respectively comparing to control (112.2 ± 16.0) ms in these clean-up workers.

Shortening of the AREM time slump was fixed at the studied frequency in clean-up workers of the 1st and the 2nd groups with normal hearing that consisted of (191.3 ± 24.7) and (143.5 ± 19.8) ms, respectively under ipsilateral stimulation vs. controls

± 28,0) мс, а при контралатеральній стимуляції відповідно (148,0 ± 17,0) та (220,9 ± 26,8) мс, в контрольній групі – (251,0 ± 30,0) мс.

Цими дослідженнями встановлено, що виявлені зміни залежні від величини дози опромінення. Зокрема, в УЛНА на ЧАЕС, які перенесли ГПХ, вони вірогідно більші. Досліджено, що зміни вищеназваних показників АРВМ в УЛНА на ЧАЕС поглиблюються залежно від зниження слуху.

Таким чином, вивчено, що у ранні післяаварійні роки зміни часових параметрів АРВМ, а саме вкорочення часу наростання та спаду, а також подовження активної післядії при іпсилатеральній стимуляції, порівняно з контролем, вказують на порушення взаємодії між процесами збудження та гальмування на ядерному рівні, а при контралатеральній стимуляції – на між'ядерному рівні рефлекторної дуги АРВМ у стовбуромозкових структурах акустичного аналізатора в УЛНА на ЧАЕС з нормальним слухом. При нормальній гостроті слуху визначені зміни АРВМ демонструють ранні доклінічні порушення у цих структурах акустичного аналізатора, а при зниженій гостроті слуху вони кількісно більш виражені.

Вперше вивчено стан функції рецепторних зовнішніх волоскових клітин органа Корті у внутрішньому вусі за показниками акустичного діапазону отоакустичної емісії продуктів спотворення (ОАЕПС) в УЛНА на ЧАЕС двох груп у другому післяаварійному десятиріччі (через 15–16 років [15].

Першу групу склали 19 осіб, які перенесли ГПХ I ступеня і зазнали впливу великих доз (1,3-2,0 Гр) ІР, у яких слух був у межах вікової норми. До 2-ї групи увійшов 21 УЛНА на ЧАЕС, які зазнали відносно короткочасного опромінення у малих дозах (0,26–0,50 Гр) та у яких зафіксовано передчасне зниження слуху за типом presbyacusis praecox (ПП). Обидві групи були однієї вікової категорії (40–49 років). Контрольну групу склали 10 неопромінених осіб відповідної вікової категорії зі слухом у межах вікової норми.

Показники акустичного діапазону ОАЕПС в УЛНА на ЧАЕС двох груп та осіб контрольної групи наведені в табл. 4.

За даними табл. 4, в УЛНА на ЧАЕС 1-ї групи зі слухом у межах вікової норми та 2-ї групи з presbyacusis praecox (ПП), акустичний діапазон ОАЕПС перевищує 10,0 дБ, та його показники, порівняно з контролем невірогідні, тобто у досліджуваних групах зовнішні волоскові клітини органа Корті функціонують нормально. Зафіксовані зміни, що призвели до

(215.0 ± 28.0) ms, and (148.0 ± 17.0) and (220.9 ± 26.8) ms, respectively under contralateral stimulation comparing to controls (251.0 ± 30.0) ms.

Revealed changes were dependent on dose size of IR that was demonstrated by these studies. In particular, they were significantly higher in clean-up workers who had ARS. It was also studied that the changes in above mentioned ARVM are deepened depending on hearing loss in clean-up workers.

Thus, it was studied that the changes in the temporal parameters of AREM such as: shortening of the time increase, and AREM slump, and also the time lengthening of active AREM after-effect, under ipsilateral stimulation comparing to control demonstrate the disorders of correlation between stimulation and inhibition processes at the nuclear level and under contralateral stimulation – at internuclear level of AREM reflex arch in the brain stem acoustic analyzer structures in clean-up workers with normal hearing. The early preclinical disorders in these acoustic analyzer structures are demonstrated by these AREM changes under normal hearing acuity and they are more pronounced quantitatively in a case of decreased hearing acuity.

The functional state of receptors in external Corti's cells (ECC) of internal ear by the data of otoacoustic emission of distorted products (OEDP) was for the first time studied by us in clean-up workers at a remote post-accidental period (in 15–16 years) [15].

The 1st group consisted of 19 patients who had ARS and were exposed to high doses of radiation (1.3–2.0 Gy) their hearing was in the limits of age norm. 21 clean-up workers exposed to relatively short term radiation in the small doses (0.26–0.50 Gy), with fixed premature decrease in hearing by the type of presbyacusis praecox (PP) were included into the 2nd group. Both groups were of the same age categories (40-49 years). The control group consisted of 10 non-irradiated persons of corresponding age category with hearing within the age norm.

Indices of AD of OAEDP in clean-up workers of two groups and persons of control group are shown in Table 4.

According to the data of Table 4 the acoustic diapason of OEDP is greater than 10.0 dB, and its indices are insignificant comparing to controls in clean-up workers of the 1st group with the hearing within the limits of the age norm, and the 2nd group with presbyacusis praecox (PP), i.e. ECC were functioning normally in the studied groups.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 4

Величини акустичного діапазону отоакустичної емісії продуктів спотворення контрольної групи та двох груп УЛНА на ЧАЕС через 15–16 років після аварії

Table 4

The values of acoustic diapason of otoacoustic emission of distorted product in control group and two groups of clean-up workers in 15–16 years after accident

Групи Groups	Стан слуху Hearing state	Величини акустичного діапазону ОАЕПС, дБ Values of acoustic diapason of OEDP, dB			
		2,0 кГц / kHz	4,0 кГц / kHz	6,0 кГц / kHz	10 кГц / kHz
Контроль / control	Норма / norm	16,5±1,0	18,0±1,2	15,5±1,1	16,0±1,2
1	Норма / norm	17,0±1,2*	17,5±1,1*	16,5±1,2*	16,5±1,2*
2	ПП/PP	15,0±0,7*	14,5±0,8*	15,5±1,1*	16,5±1,2*

Примітка. * – показники між контролем та 1-ю і 2-ю групами невірогідні, $p > 0,05$.
Note. * – indices between control and the 1st and the 2nd groups are insignificant, $p > 0.05$.

передчасного зниження слухової функції, локалізуються, очевидно, в центральних структурах акустичного аналізатора.

Таким чином, встановлено, що функціональний стан зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха при гостроті слуху в межах вікової норми і при СНП за типом presbyacuzis praecox в УЛНА на ЧАЕС у віддалені післяаварійні роки не порушений, тобто зміни слуху у них за типом presbyacuzis praecox носять центральний характер.

Зміни функціонального стану стовбуромозкових структур акустичного аналізатора в УЛНА на ЧАЕС в динаміці післяаварійних десятиріч

Проаналізовані зміни часових параметрів компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС залежно від стану гостроти слуху у порівнянні з контрольною групою неопромінених осіб з нормальним слухом. Встановлено якісні та кількісні зміни основних компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС як з нормальним слухом 1-ї групи, із I ступенем СНП 2-ї групи, так і у пацієнтів із II ступенем СНП 3-ї групи, у порівнянні з контрольною групою. Якісні зміни проявлені згладженістю (низькою амплітудою) компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС. Кількісні величини міжпікових інтервалів (МПІ) I–III, III–V та I–V компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС 1-ї групи з нормальним слухом, а також із I ступенем СНП 2-ї групи та II ступенем СНП трьох груп, порівняно з контрольною, при іпсилатеральній звуковій стимуляції частотою 1,0 кГц наведені у табл. 5.

За даними табл. 5, вірогідних відмінностей між величинами МПІ компонентів I–III в УЛНА на

Observed changes that led to the premature reduction in auditory function, were obviously localized in the central acoustic analyzer structures.

Thereby, it was established that the functional state of ECC in internal ear in hearing acuity within the limits of an age norm and in SNHL by the type of presbyacuzis praecox was not impaired in clean-up workers at a remote period, that is changes in hearing were by the type of presbyacuzis praecox with central character.

Changes in the functional state of brain stem structures of acoustic analyzer in clean-up workers in the dynamics of post-accidental period

The changes in temporal parameters of SHIP components were analyzed depending on hearing acuity in clean-up workers vs. control group. The qualitative and quantitative changes in of basic SHIP components were established in clean-up workers both with the normal hearing in the Ist group, and with SNH of the 1st degree in the IInd group as well as with SNH of the 2nd degree in the 3rd group vs. control. The qualitative changes were manifested by smoothing (low amplitude) of SHIP components in clean-up workers. The quantitative values of the between peak intervals (BPI) from the I–III, III–V and I–V SHIP components in clean-up workers with normal hearing of the 1st group and also with SNH of the I degree in the 2nd group and SNH of the II degree in three groups vs. controls – under ipsilateral sound stimulation with frequency of 1.0 kHz are shown in Table 5.

No significant differences between BPI values of the I–III SHIP components of three groups com-

Таблиця 5

Показники МПІ компонентів КСВП осіб контрольної групи та УЛНА на ЧАЕС трьох груп з різним станом слуху при іпсилатеральній звуковій стимуляції частотою 1,0 кГц

Table 5

BPI indices of the SHIP components in persons of control group and clean-up workers of three groups with different states of hearing under the ipsilateral sound stimulation at frequency of 1.0 kHz

Групи / Groups	МПІ, мс / BPI, ms		
	I–III	III–V	I–V
Контроль / control	2,15 ± 0,03	1,87 ± 0,01	4,02 ± 0,01
1	2,16 ± 0,01	2,06 ± 0,02*	4,22 ± 0,02*
2	2,18 ± 0,01	2,11 ± 0,02*	4,29 ± 0,02*
3	2,20 ± 0,01	2,16 ± 0,03*	4,36 ± 0,01*

Примітка. * – різниця між показниками УЛНА на ЧАЕС трьох груп у порівнянні з контрольною групою вірогідна, $p < 0,05$.
Note. * – the difference between the indices of three groups compared to the control group in clean-up workers, $p < 0.05$.

ЧАЕС трьох груп порівняно з контрольною групою не відзначено. Проте зафіксовано подовження показників МПІ III–V та I–V компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС трьох груп порівняно з контролем ($p < 0,05$). Збільшені величини МПІ III–V та I–V компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС трьох груп вказують на затримку проведення імпульсів по слухових шляхах стовбура головного мозку та підкреслюють ранню доклінічну вразливість стовбуромозкових структур акустичного аналізатора під впливом ІР в УЛНА на ЧАЕС з нормальним слухом.

Окремо вивчені зміни МПІ III–V компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС, які відібрані для довготривалого моніторингу, у динаміці віддалених післяаварійних років [16].

У результаті обстеження впродовж двох десятиріч визначено, що особливістю змін величин МПІ III–V компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС 1-ї групи, які перенесли ГПХ, є значне збільшення його величин у 1-А групі – (2,12 ± 0,03) мс та 1-Б групі – (2,14 ± 0,02 мс) при первинному обстеженні у 1986–1987 рр. порівняно з контролем – (1,86 ± 0,03) мс, а потім – зменшення впродовж першого післяаварійного десятиріччя. У другому десятиріччі, навпаки, відмічено прогресуюче збільшення величин цього показника, який майже досяг тих значень, що зафіксовані при первинному обстеженні: у 1-А групі – (2,11 ± 0,02) мс та у 1-Б групі – (2,13 ± 0,01) мс при контролі (1,94 ± 0,03) мс.

Особливістю змін величин МПІ III–V компонентів КСВП в УЛНА на ЧАЕС 2-ї групи є те, що при первинному обстеженні та при повторних обстеженнях у динаміці років вони були меншими, порівняно з величинами МПІ III–V компонентів

pared to the control group in clean-up workers were observed according to the data of Table 5. However, the elongation of BPI indices in III–V and I–V SHIP components of three groups compared with control were fixed in clean-up workers ($p < 0.05$). Increased BPI values of the III–V and I–V SHIP components in clean-up workers of the three groups demonstrate the delayed impulses in the auditory brain stem ways and emphasize the early preclinical brain stem vulnerability of brain stem structures under the IR influence in the clean-up workers with normal hearing.

The BPI changes in III-V components of clean-up workers who were selected for long-term monitoring in the dynamics of remote post-accidental years were separately studied [16].

As a result of 2 decades examinations it was determined that the peculiarity of the BPI changes in III-V components of SHIP in clean-up workers of the group 1, who had ARS was a significant increased in its values of 1-A group – (2.12 ± 0.03) ms and 1-B group – (2.14 ± 0.02) ms during the initial survey in 1986–1987 compared to controls – (1.86 ± 0.03) ms, and following a decrease in the first post accident decade. In the second decade, by contrast, noted a progressive increase in the values of this index, which almost reached those values recorded during the initial examination: in Group 1 – (2,11 ± 0,02) ms in 1-B group – (2 13 ± 0,01) ms in the control (1,94 ± 0,03) ms.

A peculiarity of the BPI changes in the III–V SHIP components of clean-up workers in the 2nd group at the primary and repeated examinations in the years dynamic were lesser comparing to BPI values of the III–V SHIP components in clean-up

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

КСВП в УЛНА на ЧАЕС 1-ї групи. Так, зокрема у 1986–1987 рр. у 2-А та 2-Б групах вони становили відповідно (2,05 ± 0,02) та (2,08 ± 0,03) мс. Ці зміни досліджених параметрів КСВП зафіксовані при дозі 0,20 Гр та дозозалежні.

В УЛНА на ЧАЕС 3-ї групи встановлена інша закономірність змін показника МПІ III–V компонентів КСВП у динаміці післяаварійних років. До роботи у зоні відчуження величини показника МПІ III–V компонентів КСВП відповідали межам величин контрольної групи неопромінених осіб – (1,86 ± 0,03) мс. Після припинення робіт у зоні відчуження, при обстеженні у 1995–1996 рр. в УЛНА на ЧАЕС 3-А групи величини МПІ становили (2,01 ± 0,01) мс, а 3-Б групи – (2,03 ± 0,02) мс при контрольних вікових змінах (1,91 ± 0,03) мс. Особливістю тривалої дії ІР в УЛНА на ЧАЕС ІІІ групи у віддалені роки є прискорене збільшення величин МПІ III–V компонентів КСВП при аналогічних малих дозах ІР у кінці другого десятиріччя: у 3-А групі – (2,15 ± 0,03) мс, у 3-Б групі – (2,18 ± 0,03) мс у порівнянні з особами 2-ї групи, які дорівнювали у той час відповідно (2,04 ± 0,02) та (2,07 ± 0,02) мс, при контролі відповідного віку – (1,94 ± 0,03) мс. Тривала дія ІР у малих дозах спричиняє суттєвіший прояв порушень у стовбурових структурах головного мозку та, зокрема, у тих же структурах акустичного аналізатора, тобто є шкідливіша для організму людини.

workers in the 1st group. In particular, in 1986-1987 they amounted to (2.05 ± 0.02) and (2.08 ± 0.03) ms, respectively in 2-A and 2-B groups. These changes in studied SHIP parameters were fixed at a dose of 0.20 Gy and were dose-dependent.

Other pattern of change in BPI indices of III–V SHIP components was established in clean-up workers of the 3rd group in the dynamics of post-. The values of BPI index of III–V SHIP components were consistent with the value limits – (1.86 ± 0.03) ms of non irradiated individuals in control group before the work in exclusion zone. The values of BPI indeces were (2.01 ± 0.01) and (2.03 ± 0.02) ms respectively in 3-A and 3-B groups, under the control age-related changes – (1.91 ± 0.03) ms during examinations in 1985–1996 after leaving the exclusion zone. The feature of prolonged exposure to IR (group 3) in remote years was accelerated increasing the BPI value in III–V components of SHIP in a case of similar low doses of IR at the end of the second decade in 3-A and 3-B groups – (2,15 ± 0,03) and (2.18 ± 0.03) ms, respectively compared with persons of the 2nd group that amounted to (2.04 ± 0.02) and (2.07 ± 0.02) ms respectively at that time, and (1.94 ± 0.03) ms – under the control of the correspondent age. More significant sign in brain stem disorders and, in particular, in same acoustic analyzer structures is caused by prolonged low doses of IR that is more worse for the human body.

Зміни функціонального стану підкорково-коркових структур акустичного аналізатора за даними довголатентних слухових викликаних потенціалів (ДСВП) в УЛНА на ЧАЕС у динаміці 30 післяаварійних років

Досліджені показники латентних періодів (ЛП) піків основних компонентів P_2, N_2 ДСВП при звуковій стимуляції частотою 1,0 кГц в УЛНА на ЧАЕС трьох груп із різним станом гостроти слуху: 1-шу групу становили УЛНА на ЧАЕС з нормальним слухом, 2-гу групу – з СНП I ступеня, 3-ю – з СНП II ступеня. У контрольну групу включені неопромінені особи з нормальним слухом.

Вважається [17], що у модуляції піків основних компонентів P_2, N_2 ДСВП беруть участь лімбіко-ретикулярні структури головного мозку, які відіграють важливу роль у психоемоційному стані людини. Вони є інтегруючою системою для сприйняття подразнень через сенсорні аналізатори. Від психоемоційного стану людини у певній мірі залежить коркова активність головного мозку.

Changes in the functional state of acoustic analyzer subcortical-cortical structures by the data of long latent hearing induced potentials (LHIP) in clean-up workers in dynamics of 30 post-accidental years

The indices of latent period (LP) in peaks of the main components P_2, N_2 of LHIP were studied under the 1.0 kHz sound stimulation in the clean-up workers of three groups. The 1st group consisted of persons with normal hearing, the 2nd group – with SNHL of the I degree and the 3rd group – with SNHL of the II degree. The control group included unirradiated person with normal hearing.

It is believed that the peak modulation of the main components P_2, N_2 of LHIP involve the limbico-reticular structures of the brain that play an important role in the human psycho-emotional state [17]. They are integrating system to perceive the irritation stimuli through sensory analyzers. The cortical brain activity is dependent on the human psycho-emotional state to a certain extent.

Таблиця 6

Показники ЛП піків основних компонентів ДСВП у осіб з нормальною гостротою слуху контрольної групи та в УЛНА на ЧАЕС трьох груп із різним станом слуху

Table 6

Indices of LP in peak of main LHIP components in persons with normal hearing acuity of control group and clean-up workers of three groups with different state of hearing

Показники ДСВП, мс Induces of LHIP, ms	Частота стимулу, кГц Frequency of stimulus, kHz	Групи спостережень / observation groups			
		Контроль Control	1	2	3
P_2	1,0	177,8 ± 2,6	186,9 ± 2,3*	191,5 ± 3,5*	199,5 ± 3,4*
N_2	1,0	258,2 ± 3,1	276,2 ± 3,9*	295,2 ± 3,3*	303,1 ± 4,1*

Примітка. * – різниця величин у обстежених групах порівняно з контрольною групою вірогідна, $p < 0,05$.

Note. * – the difference in the values of the examined groups compared with the control group is significant, $p < 0.05$.

Середньостатистичні часові показники ЛП піків основних компонентів ДСВП в УЛНА на ЧАЕС трьох груп із різним станом гостроти слуху наведені в табл. 6.

Як свідчать дані табл. 6, у обстежуваних групах УЛНА на ЧАЕС часові параметри ЛП піків основних компонентів P_2, N_2 ДСВП відрізнялись у порівнянні з показниками контрольної групи. Зміни досліджуваних компонентів у 1-ї групи з нормальним слухом відрізнялись від показників контрольної групи, що вказує на ранні доклінічні порушення у підкорково-коркових структурах АА, які вірогідно поглиблюються в осіб 2-ї та 3-ї групи зі зниженням слуху. Вони свідчать про затримку процесів сприймання та обробки сенсорної інформації на підкорково-коркових рівнях АА.

Окремо вивчені величини ЛП піків основних компонентів P_2 та N_2 ДСВП при звуковій стимуляції частотою 1,0 кГц в УЛНА на ЧАЕС трьох груп, відібраних для пролонгованних обстежень.

Особливістю параметрів ЛП піків компонентів P_2 та N_2 ДСВП в УЛНА на ЧАЕС 1-ї групи є значне їх збільшення при первинному обстеженні. Так, у 1986–1987 рр. зареєстроване у групі 1-А збільшення ЛП піків компонента P_2 ДСВП до (223,0 ± 2,1) мс, а у 1-Б групі – до (228,1 ± 3,5) мс, при контролі (175,0±3,1) мс. Визначено у 1-А групі збільшення ЛП піків компонента N2 ДСВП до (319,5 ± 3,5) мс, а у 1-Б групі – (326,1 ± 4,2) мс, при контролі (269,0 ± 4,8) мс. Через 1,5–3,0 роки після аварії відмічено їх поступове зменшення, а у другому та третьому десятиріччях – прогресуюче збільшення. Наприклад, у 2012–2015 рр. величина ЛП піків компонента P_2 ДСВП в осіб 1-Б групи була більшою, ніж в осіб 1-А групи, та становила (222,3 ± 2,1) мс проти (210,0 ± 1,8) мс.

The average statistical time indices of LP in peak of the main LHIP components in the clean-up workers of three groups with various hearing acuity are shown in Table 6.

The time of LP parameters in peaks of P_2 and N_2 components of main LHIP were different compared to the indices of control group according to the data of Table 6. Change in the studied components of the 1st group patients with normal hearing was differed from the indices of the control group, which indicate the early preclinical disturbances in subcortical-cortical acoustic analyzer that were probably deepened in patients of the 2nd and the 3rd groups with hearing loss. They testify to delayed processes of perception and processing of sensory information at subcortical-cortical levels of acoustic analyzer.

The values of PL in peaks of components P_2 and N_2 in major LHIP were separately studied under 1.0 kHz sound stimulation in the clean-up workers of three groups selected for prolonged examinations.

The feature of LP parameters in the peaks of P_2 and N_2 components of LHIP is their considerable increase in the 1st group at a primary examination. In 1986–1987 the increase in the peaks of P_2 component of LHIP by (223.0 ± 2.1) ms was registered in group 1-A and by (228.1 ± 3.5) ms – in group 1-B, in controls – (175.0 ± 3.1) ms. The increase in the peaks of N_2 component of LHIP by (319.5 ± 3.5) ms in group 1-A, and (326.1 ± 4.2) ms – in group 1-B, in controls – (269.0 ± 4.8)) ms was revealed. Their gradual decrease was noted in 1.5–3.0 years after the accident and progressive increase – in the second and third decades. E.g. the LP in peaks of component P_2 in LHIP in individuals of 1-B group was larger and consisted of (222.3 ± 2.1) ms vs. persons of 1-A group (210.0 ± 1.8) ms in 2012–2015.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Особливістю показників ЛП піків компонентів P_2 та N_2 ДСВП в УЛНА на ЧАЕС 2-ї групи при первинному обстеженні є їх збільшення порівняно з контролем, проте вони менші, ніж в УЛНА на ЧАЕС 1-ї групи. Показник ЛП піків компонента P_2 ДСВП становив у 1986–1987 рр. у 2-А групі (188,2 ± 2,8) мс, а у 2-Б – (195,5 ± 2,6) мс. Показник ЛП піків компонента N2- у 2-А групі – (288,5 ± 3,2) мс, а у 2-Б – (290,7 ± 3,9) мс. Варто акцентувати, що зміни величини ЛП піків компонентів P_2 та N_2 ДСВП у пацієнтів як 2-А, так 2-Б груп відмічені при дозі 0,2 Гр. Величини вищевказаних компонентів ДСВП у цій групі також залежні від дози. У динаміці трьох післяаварійних десятиріч в осіб 2-ї групи зафіксовано прогресуючий розвиток гальмівних процесів. Так, у кінці третього десятиріччя показники ЛП піків компонента Р2 ДСВП у 2-А та 2-Б групах дорівнювали відповідно (205,1 ± 2,3) та (210,6 ± 1,2) мс при контролі відповідного віку – (191,0 ± 2,1) мс.

В УЛНА на ЧАЕС 3-ї групи до роботи у Чорнобильській зоні відчуження величини ЛП піків компонентів P_2 та N2 ДСВП не відрізнялись від показників в осіб відповідних вікових категорій контрольної групи та становили відповідно для P_2 (175,0 ± 3,1) мс. Особливістю змін ЛП піків компонентів P_2 та N_2 ДСВП в УЛНА на ЧАЕС 3-ї групи є прискорене їх подовження у віддалених десятиріччях. Так, зокрема, при обстеженні у 1995–1998 рр. в УЛНА на ЧАЕС 3-А групи величина ЛП піків компонента P_2 становила (197,5 ± 2,9) мс, а у 3-Б групі –(200,1 ± 2,7) мс при контролі у цій віковій категорії – (183,1 ± 2,6) мс.У той же час встановлено, що у 3-А групі величина ЛП піків компонента N_2 становила (289,0 ± 2,6) мс, а у 3-Б групі величина N_2 – (292,3 ± 3,1) мс при контролі (275,1 ± 3,0) мс. У 2012–2015 роках зафіксовані подальші зміни ЛП піків компонентів P_2 та N_2 ДСВП в УЛНА на ЧАЕС. Так, у 3-А групі показники ЛП піків компонента P_2 дорівнювали (205,5 ± 2,3) мс, а у 3-Б групі – (210,3 ± 1,2) мс. У тих же роках показники ЛП піків компонента Р2 ДСВП у 2-А та 2-Б групах дорівнювали відповідно (203,2 ± 2,3) та (200,8 ± 3,2) мс при контролі відповідного віку – (191,0 ± 2,1) мс. Величини компонента N2 у 3-А та у 3-Б групах дорівнювали відповідно (308,1 ± 1,6) та (312,1 ± 1,2) мс, а у 2-А та 2-Б групах – (305,2 ± 1,0) і (309,0 ± 1,3) мс при контролі (294,0 ± 1,5) мс. Ці дані вказують на прискорене та більше поглиблення гальмівних процесів у підкоркових та коркових структурах акустичного аналізатора в УЛНА на ЧАЕС, які були під впливом тривалої дії ІР, та у пацієнтів другої групи, які зазнали короткочасного впливу ІР.

Peculiarity of LP indices in peaks of P_2 and N_2 components in LHIP is their increase in clean-up workers of group 2 at the primary examination comparing to controls, however they are smaller than in clean-up workers of the 1st group. LP index of peaks in P_2 component of LHIP was (188.2 ± 2.8) ms in group 2-A, and (195.5 ± 2.6) ms – in 2-B group in 1986–1987. LP index of peaks in N2 component was (288.5 ± 3.2) and (290.7 ± 3.9) ms respectively in groups 2-A, and 2-B. It is necessary to accentuate, that the changes of LP in peaks of the P_2 and N_2 components of LHIP in the persons of both the 2-A and 2-B groups were noted in a dose of 0.2 Gy. The progressive development of inhibitory processes was fixed in the persons of group 2 in the post-accident three decades. So, the index of LP peaks in P_2 component of LHIP amounted (203.1 ± 2.3) and (208.6 ± 1.2) ms in 2-A and 2-B groups respectively, in the controls of the respective age – (191.0 ± 2.1) ms at the end of the third decade.

LP values of peaks in P2 and N2 components of LHIP were no different from that of people in the relevant age categories of the control group and consisted of (175.0 ± 3.1) ms for P2 in clean-up workers of the group 3 before the work in Chernobyl exclusion zone. Their accelerated prolongation in remote decades is the peculiarity of changes in LP peaks of components P_2 and N_2 of LHIP in clean-up workers of the group 3. So, in particular, the value of LP peaks of component P_2 was (197.5 ± 2.9) ms in the group 3-A and (200.1 ± 2.7) ms – in the group 3-B while in control – (183.1 ± 2.6) ms in this age category in the examinations in 1995–1998. It was established that the value of LP peaks of component N_2 was (289.0 ± 2.6) ms in the group 3-A and N_2 value – (292.3 ± 3.1) ms in the group 3-B, while in controls – (275.1 ± 3.0) ms. Further changes in size of LP peaks in P_2 and N_2 components of LHIP were recorded in the clean-up workers in 2012–2015. The values of N_2 component were (308.1 ± 1.6) and (312.1 ± 1.6) ms in the groups 3-A and 3-B respectively, and (305.2 ± 1.0) and (309.1 ± 1.3) ms in the groups 2-A and 2-B, while in controls – (294.0 ± 1.5) ms. These data indicate a more rapid and deepening inhibitory processes in cortical and subcortical structures of acoustic analyzer in clean-up workers who were exposed to prolonged effect of IR with similar doses of the group 2 patients

нали відносно короткочасного впливу ІР в аналогічних дозах.

При кореляційному аналізі відзначено прямий зв'язок між величинами ЛП піка компонента N2 ДСВП та порогами 100 % розбірливості мовних тестів в УЛНА на ЧАЕС, який дорівнює r = 0,71, що підтверджує однонаправленість гальмівних процесів у коркових структурах акустичного аналізатора за даними ДСВП і мовної аудіометрії.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що вестибулярна та акустична дисфункції в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС проявляються клініко-електрофізіологічними змінами на рівні центральних структур досліджуваних аналізаторів, які вказують на паралелізм спільного механізму детермінованих радіаційних ефектів при дозі 0,20 Гр, їх дозозалежність у динаміці післяаварійних років.
2. Встановлено, що вестибулярна дисфункція в УЛНА на ЧАЕС проявляється клінічно раніше, а електроакустичні та електрофізіологічні зміни при нормальному слуху свідчать про доклінічні гальмівні процеси у стовбуромозкових та підкорково-кіркових структурах акустичного аналізатора у ранні післяварійні роки.
3. Виявлено особливості клінічного перебігу вестибулярної та акустичної дисфункцій при довгостроковому моніторингу при короткочасній дії іонізуючої радіації у великих дозах, а при аналогічних малих дозах при тривалій дії іонізуючої радіації прояв змін більший та прискорений у часі, ніж при відносно короткочасній.
4. Досліджено вірогідне передчасне зростання зниження слуху за типом presbyacuzis praecox в УЛНА на ЧАЕС відповідних вікових категорій, що є одним із симптомів передчасного старіння організму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Звіт про роботу ДУ «Національний науковий цент радіаційної медицини Національної академії медичних наук» за 2012 рік / Д. А. Базика, В. О. Сушко, А. А. Чумак [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2013. - Вип. 18. - С. 12-19.

2. Эпидемиологические исследования и оценка влияния малых доз ионизирующего излучения на развитие неопухолевых заболеваний у пострадавших вследствие аварии на ЧАЕС / В. О. Бузунов, Л. И. Красникова, Е. А. Пирогова [и др.] // Проблеми радіаційної медицини і радіобіології. - 2008. - Вип. 13. - С. 199-207.

3. Базаров В. Г. Клиническая вестибулометрия / В. Г. Базаров.- Київ : Здоров'я, 1988. - 200 с.

who were exposed to relatively short-term impact of IR.

A direct correlation (r = 0.71) between the size of LP peak in the N_2 component of LHIP and thresholds of 100 % legibility of linguistic tests was noted in clean-up workers confirming one directed inhibitory processes in cortical structures of acoustic analyzer according to LHIP data and language audiometry.

CONCLUSIONS

1. It was registered, that vestibular and acustic dysfunctions in the clean-up workers are manifested by clinical and electrophysiological changes at the level of central structures of studied analyzers, that indicate the parallelism of common mechanism of determined radiation effects at a dose of 0.20 Gy, and also their dose dependence in dynamics of post-accidental years.
2. Vestibular dysfunction in the clean-up workers is early manifested clinically, and electroacoustic and electrophysiological changes in the normal hearing are an evidence of early preclinical inhibitory processes in the brain stem and subcortical-cortical structures of acoustic analyzer in early post-accidental years.
3. The peculiarities of clinical course of the vestibular and acoustic dysfunctions were revealed in short-term effects of ionizing radiation at high doses in long-term monitoring, and manifestation of changes that was bigger and accelerated in time in similar small doses under prolonged effect than in relative short-term ones.
4. Significant premature increase in hearing loss by the presbyacuzis praecox type in the clean-up workers of corresponded age categories, which is one of the symptoms of premature aging was studied.

REFERENCES

1. Bazyka D, Susko V, Chumak A, Buzunov V, Talko V, Yanovych L. [State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» 2012: annual report]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;18:12-9. Ukrainian.

2. Buzunov VO, Krasnikova LI, Pirogova YeA, et al. [Epidemiological studies and evaluation of the influence of small doses of ionizing radiation on the development of non-neoplastic diseases in victims of the accident at the Chernobyl nuclear power plant]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2008; 13: 199-207. Russian.

3. Bazarov VG. [Clinical vestibulometry]. Kyiv: Zdorovia; 1988. 200 p. Russian.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

4. Благовещенская Н. С. Отоневрологические симптомы и синдромы / Н. С. Благовещенская. - Изд. 2-е, доп. - М. : Медицина, 1990. - 387 с.

5. Бабияк В. И. Клиническая вестибулология: руководство для врачей / В. И. Бабияк, А. А. Ланцов, В. Г. Базаров. - СПб : Гиппократ; СПб НИИ по болезням уха, горла, носа и речи, 1996. - 332 с.

6. Солдатов И. Б. Вестибулярная дисфункция / И. Б. Солдатов, Г. П. Сущева, Н. С. Храппо. - М. : Медицина, 1980. - 288 с.

7. Стан нервової системи, органів чуття та психічного здоров'я персоналу зони відчуження. - Чорнобиль. Зона відчуження : зб. наук. праць / А. І. Нягу, Н. Ю. Чупровська, К. М. Логановський К.М. [та ін.]. - Київ : Наук. думка, 2001. - С. 189-225.

8. Nervous system / A. I. Nyagu, K. N. Loganovsky, N. Yu. Chuprovskaya [et al.]. - Health effects of Chomobyl accident / ed. by A. Vozianov, V. Bebeshko, D. Bazyka. - Kyiv : DIA, 2003. - Pt. 2, Ch. 9. - P. 143-176.

9. Негативна регуляція довжини теломер генами TERF1 і генами TERF2 при когнітивному дефіциті у віддаленому періоді після опромінення у малих дозах / Д. А. Базика, І. М. Ільєнко, К. М. Логановський [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2014. - Вип. 19. - С. 170-185.

10. Mishchanchuk N. Vestibular disfunction in the Chornobyl clean-up workers in the dynamics of post-accidental period. Morbidity and risks for development of vestibular disfunction: resullts of mathematical modeling / N. Mishchanchuk, Yu. Sushko // Health effects of the Chornobybl accident - a Quarter of Century Aftermath / A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazuka, S. Yamaskita (eds.). - Kyiv : DIA, 2011. - Ch. 18.3. - P. 522-553.

11. Радіаційно індуковані ризики розвитку вестибулярної дисфункції у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / В. О. Бузунов, П. А. Федірко, Н. С. Міщанчук, Н. І. Стрій // Вісн. наук. досліджень. - 2005. - № 1. - С. 98-100.

12. Базаров В. Г. Оценка нарушений слуха при различных формах тугоухости / В. Г. Базаров, А. И. Розкладка // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. - 1995. - № 3. - С. 200-210.

13. Показатели аудиометрии и импедансометрии у лиц, подвергшихся радиационному облучению при ликвидации аварии на ЧАЭС / Д. И. Заболотный, Т. В. Шидловская, Н. С. Мищанчук, А. И. Котов // Тез. докл. науч-практ. конф. оториноларингологов и итог. науч. сессии Ленингр. НИИ уха, горла, носа и речи, 15-17 нояб. 1990 г. - Л., 1990. - С. 94-96.

14. Состояние слуховой функции по данным аудиометрии и динамической импедансометрии у лиц, подвергшихся радиационному облучению при ликвидации аварии на ЧАЭС / Д. И. Заболотный, Т. В. Шидловская, Н. С. Мищанчук, А. И. Котов // Вестн. оториноларингологии. - 1992. - № 1. - С. 11-14.

15. Міщанчук Н. С. Показники функціонального стану зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха в УЛНА на ЧАЕС із слуховими порушеннями у віддаленому післяаварійному періоді / Н. С. Міщанчук, О. І. Радченко, В. Е. Федорук // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2007. - № 5. - С. 56-57.

16. Mishchanchuk N. Sensor neural diminished hearing in persons exposed as a result of the Chornobyl catastrophe, in the dynamics of post-accidental period / N. Mishchanchuk, Yu. Sushko // Health effects of the Chornobybl

4. Blagoveshchenskaya NS. [Otoneurological symptoms and syndromes]. Moscow: Meditsina; 1990. 327 p. Russian.

5. Babiyak VI, Lantsov AA, Bazarov VG [Clinical vestibulology: manual for physicians]. St. Peterburg: Hippocrates; 1996. 332 p. Russian.

6. Soldatov YB, Suscheva GP, Chrappo GP. [Vestibular disfunction]. Moscow: Meditsina, 1980. 288 p. Russian.

7. Nyahu AI, Chuprovs'ka NYu, Loganovsky KM, Vaschenko OA, Zazymko PM, Yuryev KL, Kostyuchenko VH, Plachynda YuI, Zdorenko LL, Mishchanchuk NS, Umovist NM [State of the nervous system, sense organs and mental health in personnel of exclusion zone]. In: Chornobyl. Exclusion zone. Kyiv: Naukova dumka; 2001. p. 189-225. Ukrainian.

8. Nyagu AI, Logonovsky KN, Chuprovskaya NYu, et al. [Nervous system]. In: Vozianov A, Bebeshko V, Bazyka D, editors. Health effects of Chomobyl accident. Pt. 2, Ch. 9. Kyiv: DIA; 2003. p. 143-76. Russian.

9. Bazyka DA, Ilyenko IM, Loganovsky KN, Benotmane MA, Chumak SA. [TERFI and TERF2 downregulate telomete length incognitive deficit at the late period after low-dose exposure]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2014;19:170-85. Ukrainian.

10. Mischanchuk N, Sushko Yu. [Vestibular dysfunction in the Chornobyl clean-up workers in the dynamics of post-accidental period. Morbidity and risks for development of vestibular dysfunction: results of mathematical modeling]. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health effects of the Chornobyl accident - a quarter of century aftermath. Kyiv: DIA; 2011. p. 522-53. Ukrainian.

11. Buzunov IN, Fedirko PA, Mischanchuk NS, Striy NI. [Radiation-induced risk of vestibular dysfunction in clean-up workers]. Visnyk Naukovykh doslidzhen. 2005;1:98-100. Ukrainian.

12. Bazarov VG, Rozkladka AI. [Estimation of hearing disorders in different forms of diminished hearing]. Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob. 1995;3:28-33. Ukrainian.

13. Zabolotnyi DI, Shydovskaya TV, Mishchanchuk NS, Kotov AI. [Indicators of audiometry and impedansometry in individuals exposed to radiation during clean-up work at the Chernobyl NPP]. In: Abstracts of scientific and practical conference of otolaryngologists and final scientific session of the Leningrad Institute of ear, nose, throat and speech; 1990 Nov 15-17; Leningrad, Russia. Leningrad; 1990. p. 94-6. Russian.

14. Zabolotnyi DI, Shydlovskaya TV, Mishchanchuk NS, Kotov AI. [State of auditory function by the data of audiometry and dynamic impedansometry in persons, exposed to ionizing irradioation at the clen-up work of Chernobyl accident]. Vestnik otorinolaringologii. 1992;1:11-4. Russian.

15. Mishchanchuk NS, Radchenko OI, Fedoruk VYe. [Indicators of functional state of the external Corti's cells in the inner ear in the clean up workers with hearing disorders in the remote post-accidental period]. Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob. 2007;5:56-7. Ukrainian.

accident - a Quarter of Century Aftermath / A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazuka, S. Yamaskita (eds.). - Kyiv : DIA, 2011. - Ch. 18.2. - P. 511-521.

17. Тавартkиладзе Г. А. Руководство по клинической аудиологии / Г. А. Тавартkиладзе. - М. : Медицина, 2013. - 676 с.

16. Mishchanchuk N, Sushko Yu. [Sensor neural diminished hearing in persons exposed as a result of the Chornobyl catastrophe, in the dynamics of post-accidental period]. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health effects of the Chornobybl accident - a quarter of century aftermath. Kyiv: DIA; 2011. p. 511-21. Ukrainian.

17. Tavartkiladze GA. [Guide to Clinical Audiology]. Moscow: Meditsina; 2013. 676 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2016 *Received: 23.05.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

UDC

I. N. Ilienko✉, D. A. Bazyka

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

Overexpression of *TP53*, *TP53I3* and *BIRC5*, alterations of gene regulation of apoptosis and aging of human immune cells in a remote period after radiation exposure

Objective. To identify a contributive role of changes in gene regulation of apoptosis and telomere length at transcriptional and translational levels to the formation of radiation-induced effects in immune system.

Patients and Methods. Study groups included 310 Chornobyl (Chornobyl) cleanup workers (dose of external exposure (360.82 ± 32.3) mSv; age 58.9 ± 0.6 (M ± SD) years) and control (n = 77; age (52.9 ± 0.64) (M ± SD) years). Expression of CD95, phosphatidylserine receptors, bcl2 and p53 proteins was studied by flow cytometry; the relative expression (RQ) of *BAX*, *BIRC5*, *FASLG*, *MADD*, *MAPK14*, *TP53*, *TP53I3*, *TERT*, *TERF1*, *TERF2* genes was performed using 7900 HT Fast RT-PCR System and TagMan technology. Relative telomere length (RTL) was quantified by flow-FISH assay.

Results. Dose-dependent deregulation of apoptosis was shown at transcriptional level (*TP53*, *TP53 I3*, *BAX*, *BIRC5*, *FASL* genes) and translational level (bcl-2 and p53 proteins) with blocking entry to apoptosis, dose-dependent activation of anti-apoptotic proteins and TP53-mediated expression of genes-inhibitors of apoptosis. After exposure below 100 mSv a decrease in *TERT* gene RQ was associated with shortened telomeres, after exposure to doses over 500 mSv the *TERT* RQ and RTL increase were associated with imbalance in *TERF1* and *TERF2* genes expression.

Conclusion. Our study demonstrates a presence of subsequent changes in gene expression, regulatory proteins presentation, telomere length and distribution of cells by the stages of apoptosis in a late period after radiation exposure from low-dose range to doses over 500 mSv. Results of the study contribute to the basic concepts on the late biological effects in immune system.

Key words: gene expression, apoptosis, telomeres, radiation, Chornobyl.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:238–246.

✉ Ільєнко Ірина Миколаївна, e-mail: ilyenko@ukr.net

INTRODUCTION

The development of long-term effects of ionizing radiation (IR) is the trigger point for scientific development and research of radiation medicine, radiobiology and clinical performance is confirmed by monitoring the health of contingent affected by the Chornobyl accident [1]. Research conducted over the period after the disaster show that a significant increase in somatic and oncologic pathology is a consequence of radiation induced destabilization of the human genome [2, 3]. Search for unique and permanent «signature» in the human genome, which has been left by ionizing radiation, reveals changes in gene expression after chronic radiation exposure [4], which are associated with the increased risks of chronic non-neoplastic diseases [5] and cancer [6]. It is questioned whether the involved genes complexes are unique or may be different, depending on a radiation dose. However, gene expression findings are mainly generated by the experimental studies. In «Mayak» plant workers 40–50 years after start of exposure the gene sets were revealed that are associated with plutonium incorporation (HNRNPA1, RAPGEF1 and SERPINB9) as well as with atherosclerosis. Connection with gamma radiation dose wasn't significant [7]. Thus, the role of gene expression changes in humans and relation to radiation dose at the remote period remains unclear. Therefore, it is necessary to study the impact of modifying ion on systemic violations of apoptosis gene regulation at the transcriptional and translational levels in remote post-radiation period. It is shown that enhancers and inhibitors of apoptosis or directly affecting on cell death mechanisms, or indirectly – by influencing of transcription regulation [12].

The presence of radiation aging in radiation-exposed at the Chornobyl accident is the most controversial aspect of the biological effects of ionizing radiation. Accelerated aging was demonstrated in clean-up workers, basing on hematopoietic and cardiovascular system indices. Shortening of telomeric sequences in peripheral blood (PB) leukocytes was demonstrated in cleanup workers in the remote period after exposure. According to other studies these changes cannot be considered definitively proven [14].

Therefore, it is necessary to study modifying effects of ionizing radiation on the regulation of apoptosis and aging at transcriptional and translational levels and their connection to in remote post-radiation period.

PATIENTS AND METHODS

Study groups included 310 Chornobyl cleanup workers (male) with average external dose exposure of (360.82 ± 32.3) mSv (M ± SD) (mean age 58.9 ± 0.6) and control group of 77 non-exposed male individuals (mean age 52.9 ± 0.64). The main group of Chornobyl cleanup workers was divided into 3 subgroups: I subgroup includes liquidators of the Chornobyl remote period irradiated at doses below 100 mSv, the II group consisted of cleanup workers with external exposure dose in a range of 100 to 500 mSv and III subgroup – clean-up workers exposed to doses of 500 mSv and more.

Telomere analysis by fluorescence *in situ* hybridization and flow cytometry

The relative telomere length (RTL) was studied using the Telomere PNA Kit / FITC (DakoCytomation, Denmark) for hematopoietic cells using PNA probe labeled with FITC. FISH stage included preprocessing, denaturation, hybridization (the 1st day), washing, DNA staining, and analysis (the 2nd day). 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 a follows (1.1):

$$RTL = \frac{\text{(mean FL1 sample cells with probe PNA) - (mean FL1 sample cells without probe PNA)}}{\text{(mean FL1control cells with probe PNA) - (mean FL1 controlcells without probe PNA)}} \times 100 \quad (1.1)$$

Real-time polymerase chain reaction (relative quantification of gene expression)

The relative expression of *BAX, BIRC5, FASLG, MADD, MAPK14, MKNK2, TERF1, TERF2, TERT, TP53, TP53I3* genes was performed by a polymerase chain reaction with real-time reverse transcription (RT-PCR). RNA was purificated from PB mononuclear using the automated QIAcube workstation (QIAGENE, Germany) with a spin-column NucleoSpin RNAII (Macherey–Nagel, Germany kit for RNA purification) and DNAse processing. cDNA was synthesized from purificated RNA samples with the High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, USA). Amplification of cDNA was performed using 7900 HT Fast RT-PCR System with TagMan Low Density Array Plate (Applied Biosystems, USA). Data was analyzed and the relative levels of gene expression (RQ) were calculated using the SDS 2.3 and RQManager software.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Flow cytometry study

Expression of CD95, bcl2, p53 proteins and molecule of phosphatidylserine investigated by flow cytometry using monoclonal antibodies: *CD95 FITC Mouse Anti-Human, Bcl-2 PE Mouse Anti-Human, FITC Mouse Anti-p53 Antibody Set* and *FITC Annexin-V Apoptosis Detection Kit I* (BD, USA) by standard protocol for surface and intra stain flow cytometry technology. Analysis was performed on laser flow cytometers FACScan and FACSCalibur (BD, USA).

RESULTS AND DISCUSSION

Dysregulation of apoptosis at transcriptional and translational levels in the remote period after exposure

The signal for the start of apoptosis is the interaction of specific extracellular ligands with cell death receptors that are expressed on the surface of the cell membrane. At the stage of ligand, receptor binding can be characterized readiness cells to apoptosis. We investigated the spontaneous expression of CD95 antigen in groups of cleanup workers (Table 1). A significant increase in expression of FAS-receptor in dose subgroups of clean-up workers compared with controls was demonstrated. The average level of expression of CD95 antigen increased with dose. The highest value was recorded in the group of exposed at doses over 500 mSv. Analysis of intracellular expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 in PB lymphocytes of cleanup workers showed a reduced expression of this marker in all dose subgroups to the control with absence of statistic differences between the dose subgroups. Obtained data demonstrate an increase of cells preparedness to initiate an altruistic death process alongside with a reduced expression of antiapoptotic proteins. Different strength of correlations between the bcl-2 protein expression and radiation dose was revealed in dose subgroups: subgroup I – $r = 0.39$, subgroup II – $r = 0.17$, subgroup III– $r = 0.23$ ($p < 0.05$).

The quantification of cells number entering the advanced stages of apoptosis demonstrated a decrease of cells in the early stages of apoptosis with Annexin+PI- phenotype in the most exposed third subgroup of cleanup workers compared to the control. In subgroups I and II an increase of apoptotic cell number was shown. The average numbers of cells at the advanced stages of apoptosis by dose subgroups were not changed. None of significant changes were found in the percentage of necrotic Annexin-PI+ cells. Significant correlations between percentage of lymphocytes in the subsequent stages of apoptosis (early, late and necrosis) were found in a subgroup III of cleanup workers exposed to doses higher than 500 mSv (Annexin+PI- % vs Dose: $r = -0.17$; Annexin+PI+ % vs Dose: $r = -0.12$; Annexin-PI+ % vs Dose: $r = -0.32$; $p < 0.05$).

Our study revealed differences in cell entry to apoptosis at the late period after exposure due to radiation dose. Changes in proportion of cells susceptible to apoptosis and cells expressing the anti-apoptotic proteins in doses below 500 mSv show dependencies with dose and are accompanied with the entry of cells into apoptosis. At high doses increased FAS+ fraction and number of AnnexinV+PI- cells together with a decrease percentage of cells expressing bcl-2 antiapoptotic protein weren't associated with increase of cells at later stages indicating the incompleteness of apoptosis. These data are confirmed by research at the molecular level.

Investigation of expression of gene regulating FAS-pathway of apoptosis – FASL, showed overexpression

Table 1

Percentage of lymphocytes expressing CD95 receptor and anti-apoptotic Bcl2 protein in the groups of cleanup workers divided by radiation dose

Indexes (%)	Groups			
	Control	Chornobyl clean-up workers		
		I subgroup ($0 < D \leq 100$)	II subgroup ($100 < D \leq 500$)	III subgroup ($D > 500$)
CD95+(M+SD)	19.26 ± 9.32	29.18 ± 9.85	32.56 ± 9.81	35.20 ± 9.68
t-value	–	-6.41	-9.07	-8.51
p	–	< 0,0001*	< 0.0001*	< 0.0001*
n	68	91	119	41
Bcl2+(M+SD)	37.84 ± 8.21	32.31 ± 6.09	33.65 ± 8.01	32.66 ± 12.31
t-value	–	3.76	2.83	2.58
p	–	< 0.05*	< 0.03*	< 0.01*
n	68	42	54	37

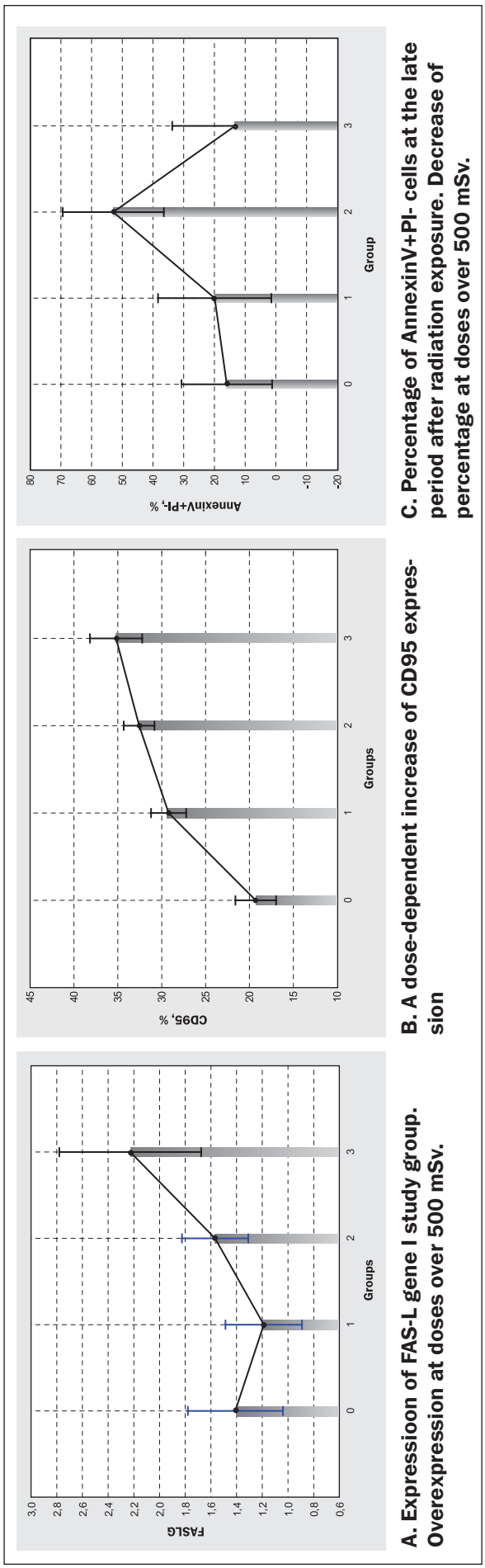


Figure 1. Deregulation of apoptosis in a late period after exposure

of this gene in leukocytes of PB of clean-up workers exposed in the dose range more than 500 mSv, showing the same type of changes at this level of apoptosis on the transcriptional and translational levels (Figure 1, A). However, a significant increase of FASL gene expression not accompanied, at group level, increased number of AnnexinV+PI- cells in the early stages of apoptosis (Figure 1B, 1C), confirming incompleteness of programmed cell death in this dose range. The explanation is the depletion of apoptotic response in a remote period after exposure to high doses, and it could enhance the aging process, accumulation of mutations and malignant transformation. Evidence on the existing of such violations in a remote period after radiation exposure in the dose range of more than 500 mSv could be confirmed by the overexpression of the BIRC5 (encoding survivin protein) gene inhibiting apoptosis associated with the decrease in expression of pro-apoptotic *BAX* and *MADD* genes (Figure 2A, 2B, 2C). BIRC5 overexpression in a subgroup of cleanup workers exposed to doses more than 500 mSv could be an unfavorable sign of absence of elimination of transformed cells and explains a number of apoptosis block effects in this dose range. MADD protein mediates activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK), which is part of a kinase cascade, which is partially regulated by gene *MKNK2. MKNK2* gene expression was characterized by a downward trend in all study groups, but statistically significant differences to unexposed control indices were registered only in a subgroup of exposed below 100 mSv.

Genome changes resulting from influence of low-LET radiation, can modify the fundamental cell-tissue processes, including the acceleration of cell aging (regulation of telomere length, arrest the cell cycle), apoptosis and/or compensatory proliferation, violation of signal transduction and cell transformation [8]. Indisputably important is the way of implementing genetic changes. The cellular senescence, apoptosis and blast transformation represent keen and interrelated reactions of cells in the presence of stress factors [9]. Violation in synergy between the basic homeostatic systems amongst the gradual depletion of adaptation reserves promotes sustainable systemic changes in the immune system due to ionizing radiation. The violation of apoptosis gene regulation could be influenced by endogenous and exogenous factors, including ionizing radiation [10]. Gene regulation of apoptosis is a process of delicately tuned balance of pro- and anti-apoptotic mechanisms, and transit to

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

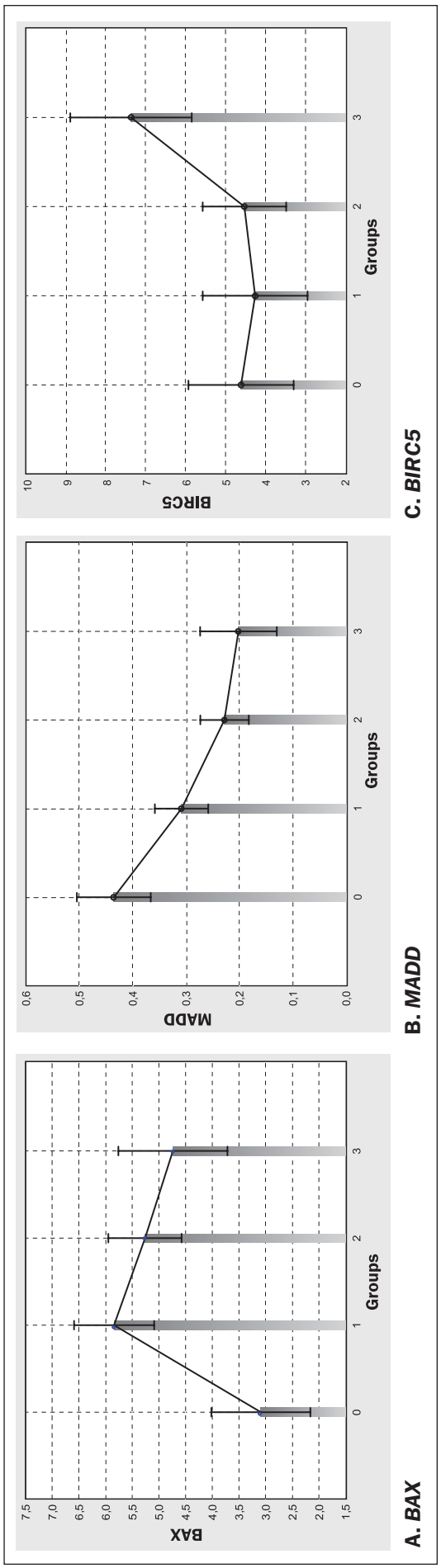
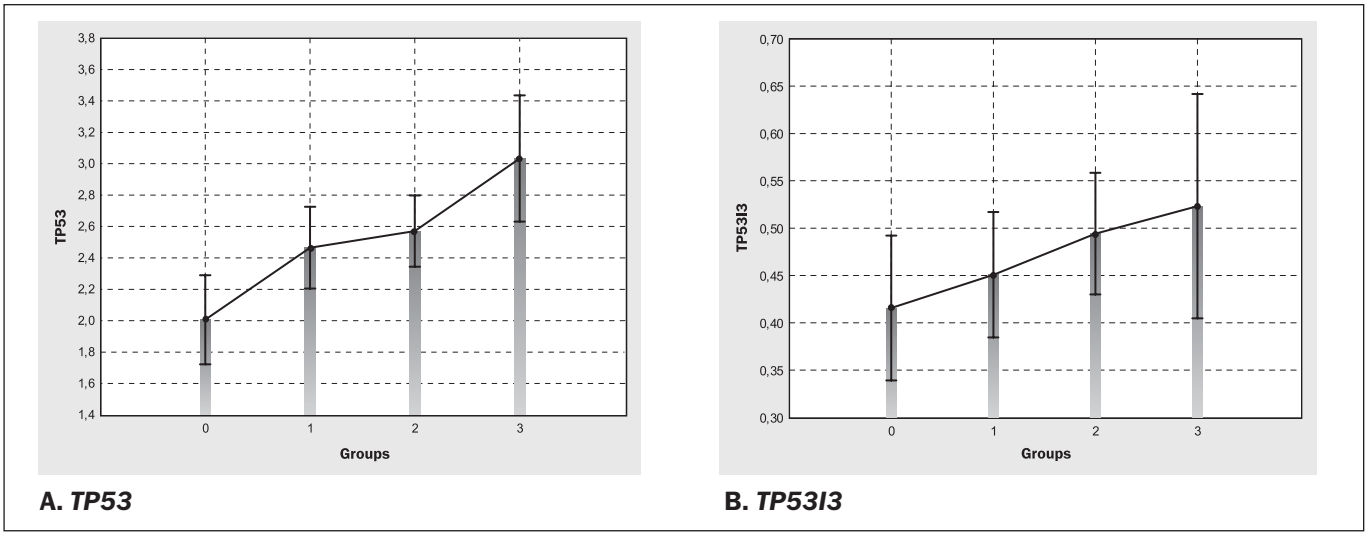


Figure 2. Overexpression of the gene-inhibitor of apoptosis BIRC5 (survivin) against the background of reduction expression pro-apoptotic genes BAX and MADD (at an irradiation more than 500 mSv)

its late stages is regulated by a set of clearly defined genes. The keen role among them is played by TP53, which is responsible for the regulation of the cell cycle and in not mutated state acts as a suppressor of malignant transformation [11]. It is shown that enhancers and inhibitors of apoptosis or directly affecting cell death mechanisms, or indirectly – by influencing the regulation of transcription. The role of radiation-induced alternative transcription and splicing could be also applicable in biological dosimetry [13].

DNA damage activates check points, leading to a delay in proliferation or initiation of a programmed cell death to remove potentially harmful mutations. Due to a type of repair error-prone cell fraction could increase and the progeny became genetically unstable and could undergo transformation. A key role in the cell cycle G1- check point is played by p53, which acts as a mediator of proteins signal that recognize DNA damage to effectors that stop the cell cycle [15]. In our study it was shown statistically significant increase of *TP53* gene expression in remote period after exposure only in the dose subgroup of cleanup workers in the dose range of D > 500 mSv (Figure 3A). TP53 gene activation is associated with the launch of programmed cell death, which was confirmed in our study. Subgroup of cleanup workers exposed in a dose range from 100 to 500 mSv is characterized by a correlation between the percentage of CD95+ cells and *TP53* gene expression (r = 0.27), whereas the subgroup of cleanup workers exposed to doses more than 500 mSv is characterized by a higher degree of interaction (r = 0,89 ($p < 0.05$)) between the expression of FAS-receptor and RQ of *TP53*. Also, a correlation is revealed between the level of intracellular expression of anti-apoptotic Bcl2 protein and RQ of *TP53* gene in group of Chornobyl cleanup workers (subgroup I: r = -0,48, subgroup II – r = -0.34, III subgroup – r = 0.66) ($p < 0.05$). Different strength of correlation was demonstrated between the relative levels of *TP53* gene expression and intracellular levels of its product – the protein p53 in dose subgroups: with Pearson coefficients in I subgroup of: r = 0.36 ($p < 0.05$), II subgroup – r = 0.96 ($p < 0.05$), the third subgroup – r = 0.68 ($p < 0.05$). These data demonstrate the positive effects of translational regulation of *TP53*. The character of changes the RQ of *TP53I3* gene similar in *TP53* gene expression (Figure 3, B).



A. *TP53* **B. *TP53I3***

Figure 3. Dose-dependent increase in of *TP53, TP53 I3* gene expression in a remote period after exposure

Analysis of *TERF1, TERF2, TERT* gene regulation relative telomere length in peripheral blood lymphocytes of Chornobyl clean-up workers 1986–1987, depending on age and radiation dose

Radiation induced cell aging is one of the most controversial biological effects. To characterize the cellular aging process and evaluate contribution of radiation dose the relative telomere length (RTL) was studied. A decrease in RTL values was shown in exposed groups compared to the control (Table 2). Marked RTL reduction was registered in the group of Chornobyl cleanup workers exposed to doses below 100 mSv.

The length of telomeres in somatic cells is influenced not only by various exogenous and endogenous pathogenic factors, especially with age. To reveal factor of age the total group was divided by 10-years intervals: 1 – 40–50, 2 – 50–60, 3 – 60–70, and 4 – 70–80 years old. The average numbers demonstrate a reduction in RTL from younger to elder groups (Figure 4). By a correlation analysis between the RTL and age a weak relationship was shown ($r = -0.18$ ($p < 0.05$)). This data is consistent with literature.

To reveal the modifying influence of age and radiation on the relative telomere length a relationship was studied between RTL and dose in subgroups. Low-power correlations were shown under 500 mSv (0–100 mSv – $r = 0.18$; 100–500 mSv – $r = -0.11$). At a remote period after low-dose irradiation (< 100 mSv) differences were demonstrated between radiation dose and RTL with positive correlations after low-dose exposure (< 100 mSv), changing for negative correlation in groups of exposed over 100 and 500 mSv. We've analyzed a character of RTL changes with a combination of different age and dose intervals. It was found that the most pronounced negative correlation was present in the cleanup workers group in the age range from 40 to 50 years and dose range from 100 to 1000 mSv.

A key role in the regulation of telomere length and chromosome endings play defense protein components nucleoside protein complex that are associated with double-stranded DNA. Mutations of telomere binding proteins lead to a chromosomal instability syndrome and premature aging of cells. Genes *TERF1* and *TERF2* and proteins encoded by them

Table 2

The relative telomere length in peripheral blood leukocytes clean-up workers exposed to a wide range of doses

Indexes (%)	Groups			
	Control (n=73)	Chornobyl clean-up workers		
		I subgroup (0 < D ≤ 100) (n = 102)	II subgroup (100 < D ≤ 500) (n = 123)	III subgroup (D > 500) (n = 43)
RTL	18.42 ± 3.41	15.68 ± 3.31	16.40 ± 3.64	16.53 ± 3.88
t-value	–	5.31	3.83	2.73
p	–	< 0.001*	< 0.001*	< 0.007*
n	68	42	54	37

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

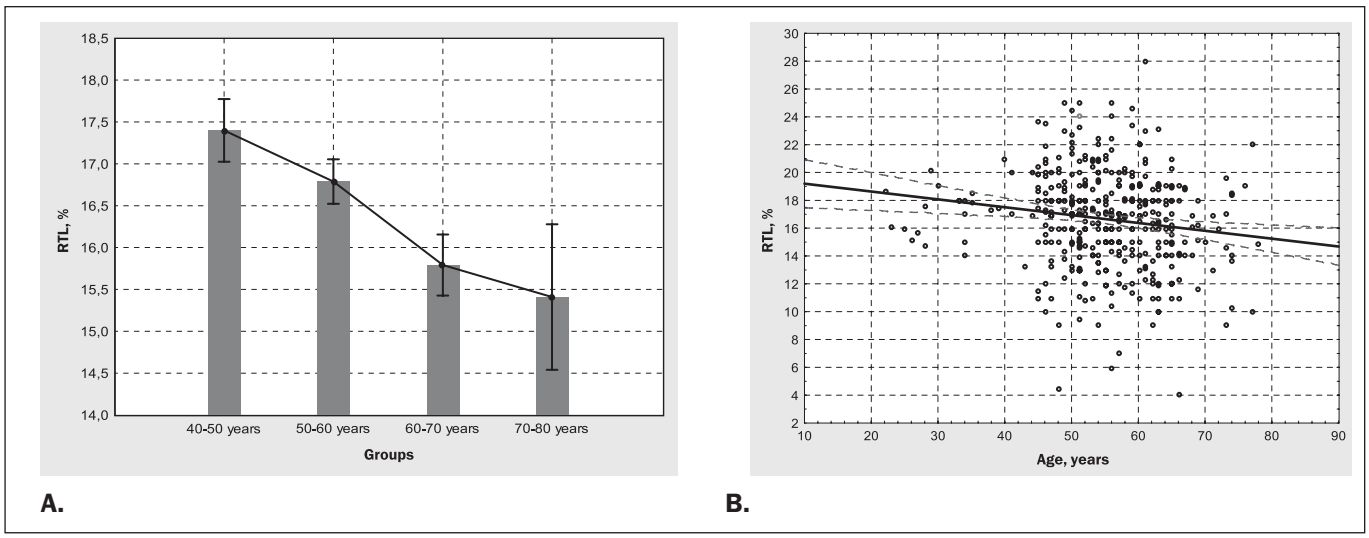


Figure 4. Characteristics relative telomere length in peripheral blood leukocytes of clean-up workers of total cohort depending on age (A). Correlation RTL vs Age (B).

are the main negative regulator of telomere length and an imbalance in their functioning is associated with the development of malignant transformation. In the late period after exposure a general tendency of reducing the RQ of *TERF1* was demonstrated in a wide range of doses. A statistically significant decrease in *TERF1* gene expression was found in II and III subgroups of clean-up workers compared with controls. A similar pattern was recorded in the study of other gene negative regulator of telomere length – *TERF2*. In the late period after exposure is set statistically significant downregulation of *TERF2* gene expression in all subgroups of liquidators. However, the lowest average *TERF2* gene expression found in the group of persons exposed in the doses over 500 mSv (Figure 5).

TERT gene encodes a protein – telomerase reverse transcriptase, which is functioning normally leads to the preservation of telomere length at a constant level, thus compensating for end underreplication and allowing the cells divide indefinitely. Somatic cells lack telomerase activity is normal, because after a certain number of the cell cycle, the division process is broken and is running apoptosis. Activation of telomerase in somatic cells makes possible a pathological unlimited division, which along with violations of protooncogene p53, Ras, Myc and others is a crucial factor for malignant transformation of cells. On the other hand, the main criterion for the efficiency of telomerase is a number of telomeric repeats. Reducing the length of telomeres is a sign of many diseases and can be a primary consequence of telomerase dysfunction and resulting premature loss of telomeres induced by other factors [16]. The study of the *TERT* gene expression showed a statistically significant ($p < 0.001$) increase in group average RQ in the remote period after radiation exposure in the dose over 500 mSv (Figure 5). The study of the correlation relationships between RQ of *TERT* and dose of exposure confirmed a character change: In subgroup III a medium strength positive correlation ($r = 0.39$, $p < 0.05$) was shown. Effects on *TERT* were accompanied by violation of the regulation of telomere length through telomerase gene inhibitors – *TERF1* and *TERF2*.

We analyzed the dependence between expression of telomere-telomerase complex genes and *TP53* gene expression. A positive correlation between the relative levels of *TERF1*, *TERF2* genes expression and *TP53* was found at doses below 500 mSv (I subgroup – $r = 0.33$, $r = 0.39$; II subgroup $r = 0.70$, $r = 0.53$, respectively) ($p < 0.05$), while in a group of exposed over 500 mSv a correlation was detected between RQs of *TERT* and *TP53* ($r = 0.44$, $p < 0.05$).

CONCLUSION

Our study has demonstrated presence of subsequent changes in gene expression, regulatory proteins presentation, telomere length and distribution of cells by the stages of apoptosis in a late period after radiation exposure from low-dose range to doses over 500 mSv. Deregulation of apoptosis of immune cells include: increased *TP53*, *TP53I3*, *FASL* gene expression (positive regulation of apoptosis); imbalance in expression of pro- and anti-apoptotic genes (*BAX*, *BIRC5*); imbalance in expression of receptors that regulate the ability of cells to apoptosis (overexpression of FAS-receptor with a decreased number of bcl2 protein bearing cells). The result is an incomplete process of

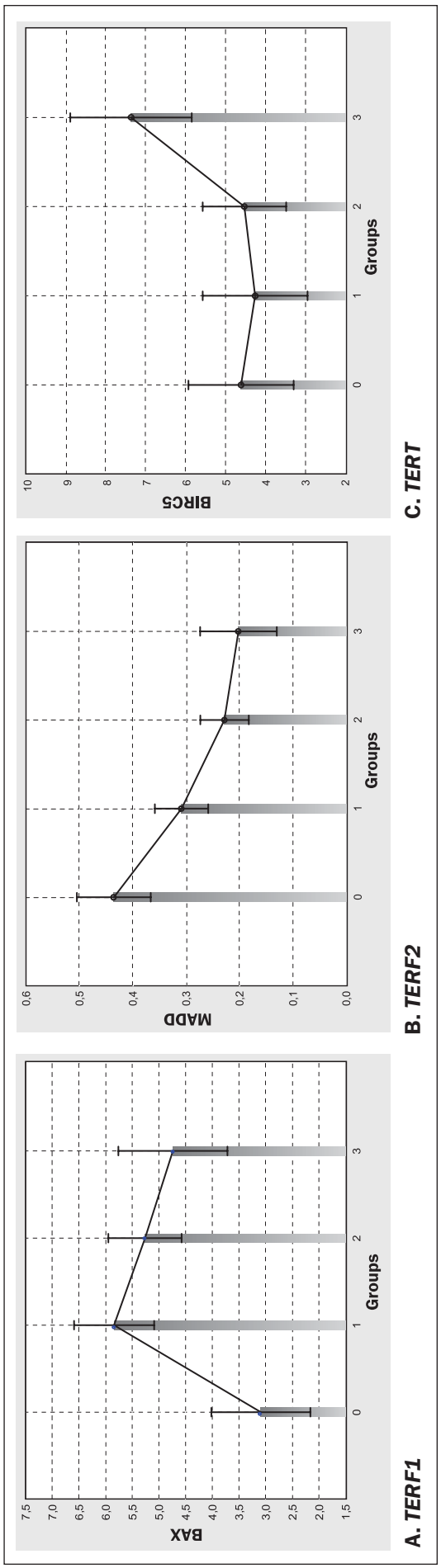


Figure 5. *TERF1*, *TERF2* and *TERT* genes expression depending on the dose. 0 – control, 1 – clean-up workers (0 < D ≤ 100), 2 – clean-up workers (100 < D ≤ 500), 3 – clean-up workers (D > 500)

apoptosis, reduction of the number of cells as the early and late stages, manifested in the reduction of phosphatidylserine expression and the number of necrotic cells. To greatest extent these changes are determined after exposure to doses above 500 mSv.

Deregulation of cellular aging in the immune system includes: a reduction in telomere length depending on the age and fact of exposure in comparison to unexposed controls; p53-mediated overexpression of *TERT* gene in a late period after exposure to doses over 500 mSv; together with imbalance of *TERF1*, *TERF2* genes expression, which encode nucleoprotein complex of telomeres. The result could be cellular aging and risk of transformation.

REFERENCES

1. Bebeshko VG, Kovalenko AN, Belyi DA. [Acute radiation syndrome and its consequences]. Ternopol: TGMU; «Ukrmedkhyha»; 2006. 434 c. Russian.

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

3. Pilinskaia MA, Shemetun AM, Dybskyi SS. [The results of 14 years of cytogenetic monitoring of priority observation contingent personnel affected by the actions of the NPP Chernobyl accident factors]. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsynskikh Nauk. 2001;10:80-4. Russian.

4. Meadows SK, Dressman HK, Muramoto GG, Himburg H, Salter A, Wei Z, et al. Gene expression signatures of radiation response are specific, durable and accurate in mice and humans. PLoS One. 2008;3:e1912.

5. Riecke A, Rufa CG, Cordes M. Gene expression comparisons performed for biodosimetry purposes on in vitro peripheral blood cellular subsets and irradiated individuals. Radiat Res. 2012;178:234-43.

6. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(42):15558-63.

7. Abend M, Azizova T, Muller K, Dorr H, Doucha-Senf S, Kreppel H, et al. Association of radiation-induced genes with noncancer chronic diseases in Mayak workers occupationally exposed to prolonged radiation. Radiat Res. 2015;183(3):249-61. doi: 10.1667/RR13758.1.

8. He M, Zhao M, Shen B, Prise KM, Shao C. Radiation-induced intercellular signaling mediated by cytochrome c via p53 depended pathway hepatoma cells. Oncogene. 2011;30:1947-55.

9. Short S, Woodcock M, Marples B, Joiner MC. Effects of cell cycle phase on low-dose hyper-radiosensitivity. Intern. J Radiat Biol. 2003;79(2):99-105.

10. Staudacher AH, Blyth BJ, Lawrence MD, Ormsby RJ, Bezak E, Sykes PJ. If bystander effects for apoptosis occur in spleen after low-dose irradiation in vivo then the magnitude of the effect falls within the range of normal homeostatic apoptosis. Radiat Res. 2010;174(6):727-31.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

11. Okazaki R, Ootsuyama A, Norimura T. TP53 and TP53-related genes associated with protection from apoptosis in the radioadaptive response. Radiat Res. 2007;167(1):51-7.

12. O'Brien MA, Kirby R. Apoptosis: a review of pro-apoptotic and anti-apoptotic pathways and dysregulation in disease. J Vet Emerg Crit Care. 2008;18(6):572-85.

13. Macaeva E, Saeys Y, Tabury K, Janssen A, Michaux A, Benotmane MA, De Vos WH, Baatout S, Quintens R. Radiation-induced alternative transcription and splicing events and their applicability to practical biodosimetry. Sci Rep. 2016 Jan 14;6:19251. doi: 10.1038/srep19251

14. Ilyenko I, Lyaskivska O, Bazyka D. Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionising radiation. Exp Oncol. 2011;33(4):235-8.

15. Herbig U, Sedivy JM. Regulation of growth arrest in senescence: telomere damage is not the end of the story. Mech. Ageing Develop. 2006;127:16-24.

16. Zvereva ME, Shcherbakova DM, Dontsiva OA. [Telomerase: Structure, function and regulation of the activity path]. Advances of Biological Chemistry. 2010;50:155-202. Russian.

Received: 05.07.2016

УДК 159.923.072.42:612.821:614.8.026.1:614.876

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

ПАТОЛОГІЧНИЙ РОЗВИТОК ОСОБИСТОСТІ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ ТА АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

Метою дослідження було визначення патологічних змін особистості в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) і в учасників антитерористичної операції (АТО) на Сході України та оцінка особливостей сприйняття радіаційної загрози.

Дизайн, об'єкт та методи дослідження. Проведена поперечна і ретроспективна оцінка УЛНА на ЧАЕС (n = 185), евакуйованих осіб з Чорнобильської зони відчуження (n = 112) 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] та учасників АТО (n = 62), які проходили лікування і реабілітацію у відділенні радіаційної психоневрології клініки ННЦРМ. Використовувались клінічні нейропсихіатричні і психометричні методи: опитувальник загального здоров'я (General Health Questionnaire, GHQ-28), особистісний опитувальник Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventory EPI), методика діагностики характерологічних особливостей Г. Шмишека – К. Леонгарда, та модифікований соціально-психологічний опитувальник (Joint Study Project 1993) – «анкета небезпек».

Результати. Виявлено зниження екстраверсії, гіпертимності та демонстративності в УЛНА на ЧАЕС та евакуйованих, а також збільшення емотивності, педантичності, тривожності, циклотимності, збудливості та дистимності. В учасників АТО знизилась екстраверсія та гіпертимність, зросли застрягання, педантичність, циклотимність, збудливість та дистимність. При аналізі результатів соціально-психологічного опитувальника («анкети небезпек») було виявлено, що актуальний на даний момент фактор «національні конфлікти» займає серед УЛНА 22-ге рангове місце, серед евакуйованих – 18-те, в той час як серед учасників АТО – 11-те, однак сприйняття ризику отримати хворобу пов'язану з наявністю в оточуючому середовищі радіоактивних речовин учасники АТО поставили на 6-те місце, УЛНА – на 8-ме, евакуйовані – на 7-ме. Гіпертрофоване сприйняття радіаційної загрози в УЛНА та евакуйованих корелює з підвищенням занепокоєння з приводу атомної промисловості ($p < 0,001$); ступенем психологічного стресу від Чорнобильської катастрофи ($p < 0,001$), ступенем психологічного стресу від евакуації ($p < 0,01$), із занепокоєнням щодо впливу радіації на здоров'я ($p < 0,001$), негативними соціальними та економічними змінами в зв'язку з Чорнобильською катастрофою ($p < 0,001$). Учасники АТО не довіряють компетенції осіб, які відповідають за події на Сході України (46,3 %), при цьому доволі сильно занепокоєні майбутнім (48,8 %) та недоброзичливим ставленням до себе (25,0 %).

Висновки: В усіх групах досліджуваних спостерігаються ознаки загострення характерологічних рис та збільшення кількості акцентуацій особистості. В учасників АТО відбувається формування фрустраційного патологічного розвитку особистості, яке об'єднує соціально-стресові, посттравматичні стресові та психосоматичні розлади. Гіпертрофоване сприйняття радіаційного ризику притаманне всім групам обстежених.

Ключові слова: антитерористична операція, акцентуації характеру, сприйняття радіаційної загрози, фрустрація, учасники ліквідації аварії на ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 247–263.

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

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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 Street, Kyiv, 04050, Ukraine

Pathological personality development after the Chornobyl disaster and the anti-terrorist operation

Objective of the study was to determine pathological changes of the personality of the clean-up workers (liquidators) of the Chornobyl accident and the participants in the anti-terrorist operation (ATO) in Eastern Ukraine and radiation threat perception assessment.

Design, object and methods. The cross-sectional and retrospective assessments of the clean-up workers of the Chornobyl accident (n = 185), evacuees from the Chornobyl Exclusion Zone (n = 112) from the randomized sample of individuals who are registered in the Clinical and epidemiological registry (CER) of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» [NRCRM] and participants of the ATO in Eastern Ukraine (n = 62) who underwent treatment and rehabilitation in the Department of Radiation Psychoneurology of the NRCRM Clinic have been done. The neuropsychiatric clinical and psychometric methods as General Health Questionnaire, GHQ-28; Eysenck Personality Inventory, EPI; method of personality diagnostic by H. Schmischek – K. Leongard, and modified social-psychological questionnaire (Joint Study Project 1993) – «dangers questionnaire» were used.

Results. Extraversion, hyperthymia and demonstrativity in the clean-up workers of the Chornobyl accident and evacuees decreased, while emotiveness, pedantry, anxiety, cyclothymia, excitability and dysthymia increased. Extraversion and hyperthymia decreased in the ATO participants while jams, pedantry, cyclothymia, excitability and dysthymia increased. According to the social-psychological assessment («dangers questionnaire») there were found that at present the «national conflict» factor takes among the clean-up workers the 22th rank place, evacuees – the 18th, while the participants ATO – the 11th, however the risk perception of disease associated with the presence in the environment of radioactive substances in the ATO participants takes the 6th place, the liquidators – the 8th, the evacuees – the 7th. Hypertrophic radiation threat perception in the clean-up workers and evacuees correlates with increasing concern about the nuclear industry ($p < 0.001$); the degree of psychological stress related to the Chornobyl disaster ($p < 0.001$); the degree of psychological stress of evacuation ($p < 0.01$); with concern of radiation impact on health ($p < 0.001$); negative social and economic changes due to the Chornobyl disaster ($p < 0.001$). The ATO combatants do not trust to the competence of those responsible for the events in Eastern Ukraine (46.3 %), while quite strongly concerned about the future (48.8 %) and hostile attitude to themselves (25.0 %).

Conclusions. There are signs of personality exacerbation/maladjustment and personality accentuation increasing in all studied groups. In ATO combatants the pathological personality development of frustration is forming, that social-stress, post-traumatic stress and psychosomatic disorders integrates. Hypertrophic radiation risk perception is inherent in all groups surveyed.

Key words. Anti-terrorist operation, accentuation of character, perception of radiation threat, frustration, clean-up workers (liquidators) of the Chornobyl accident.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:247–263.

ВСТУП

Медичні та соціально-психологічні наслідки Чорнобильської катастрофи досі турбують світову спільноту. З 2014 року на Сході України проводиться антитерористична операція (АТО), там же знаходиться декілька об'єктів з відкритими джерелами іонізуючого випромінювання, окрім того, поблизу знаходиться найбільша в Європі атомна електростанція (Запорізька АЕС). Загроза злочинних діянь з використанням джерел іонізуючого випромінювання з

INTRODUCTION

International community is still concerning about medical, social and psychological consequences of the Chornobyl disaster. Since 2014 in the East Ukraine the anti-terrorist operation (ATO) is conducting, at that place there are several sites with open sources of ionizing radiation, moreover, closely there is the Europe's largest nuclear power plant (Zaporizhska NPP). The threat of terroristic acts using ionizing radiation sources strongly rais-

новою силою піднімає питання сприйняття радіаційної загрози та патологічних змін особистості в учасників радіаційних надзвичайних ситуацій і в осіб, які беруть участь в АТО.

Психогенний вплив екстремальних подій складається не тільки з прямої, безпосередньої загрози життю людини, але й опосередкованої, пов'язаної з очікуванням її реалізації. Можливість виникнення і характер психогенних розладів залежать від багатьох факторів, в тому числі від характеристик екстремальної події (її інтенсивності, раптовості виникнення, тривалості дії), від готовності людей до діяльності в несприятливих умовах, які визначаються особистісно-типологічними якостями [1, 2].

Відсутність сенсорного сприйняття іонізуючого випромінювання створює когнітивний дисонанс у постраждалих в результаті радіаційних надзвичайних ситуацій, що призводить до гіпертрофованої оцінки радіаційної небезпеки [3–5]. Хронічний стрес, який виникає в результаті недостатності знань про іонізуючу радіацію та очікування віддалених наслідків її впливу на здоров'я, може призводити до патологічних змін особистості у населення, постраждалого в результаті радіаційних надзвичайних ситуацій. В післяаварійні роки після Чорнобильської катастрофи були відокремлені різні типи патологічного розвитку особистості, зокрема посттравматичний стресовий, психосоматичний, органічний, шизоїдний, тривожний, залежний, пасивно-агресивний [6–8].

До патологічної деформації особистості, за даними багатьох вчених, схильні особи з акцентуйованими характерологічними рисами особистості [9-14]. Тому визначення преморбідних рис особистості у постраждалих в результаті радіаційних надзвичайних ситуацій сприятиме прогнозуванню можливих «психічних травм» серед населення, постраждалих внаслідок радіаційних аварій, та оптимізації критеріїв професійного відбору осіб, які будуть залучені до ліквідації наслідків радіаційних аварій.

МЕТА

Визначити патологічні зміни особистості в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС і учасників АТО та надати оцінку особливостям сприйняття радіаційної загрози.

ДИЗАЙН, ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн – поперечне та ретроспективне порівняльне дослідження. Оцінка особистості учасників АТО: до участі в АТО (ретроспективно) та на момент обстеження. Оцінка особистості УЛНА: до аварії (ретрос-

es the question of radiation risks perception and personality pathological changes of radiation emergencies participants and persons involved in the ATO.

Psychogenic impact of extreme events is not only direct, immediate threat to human life, but also is indirectly related to the expectation of its realization. The possibility of occurrence and nature of psychogenic disorders depends on many factors, including the characteristics of extreme events (its intensity, sudden occurrence, duration), the willingness of people to work in adverse conditions, which are determined by personal and typological qualities [1, 2].

The absence of ionizing radiation sensory perception creates a cognitive dissonance to survivors of radiation emergencies, leading to hypertrophic self-estimation of radiation hazards [3–5]. Chronic stress, which results from lack of knowledge about ionizing radiation effects and expectations of long-term effects of its impact on health leads to the pathological changes of the personality in the population affected by radiation emergencies. In the post-accidental years after the Chornobyl disaster there were separated the different types of pathological personality development, including post-traumatic stress, psychosomatic, organic, schizoid, anxious, dependent, and passive-aggressive ones [6–8].

According to the majority of scientists' opinion, those with personality accentuation are in a predisposition for personality pathological deformation [9-14]. Therefore, the estimation of premorbid personality traits of persons affected by radiation emergencies will help to predict a possible «mental trauma» of the population affected by radiation accidents and to develop the criteria of professional selection of persons to be involved in clean-up of radiation accidents consequences.

OBJECTIVE

Determination of pathological changes of personality of the clean-up workers (liquidators) of the Chornobyl accident and the participants in the ATO in Eastern Ukraine and radiation threat perception assessment.

DESIGN, OBJECT AND METHODS

Design – the cross-sectional and retrospective comparative study. Evaluation of the ATO combatants' personality before the ATO (retrospectively) and at the time of survey. Evaluation of the liquidators' per-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

пективно), одразу після аварії (ретроспективно) та на момент обстеження.

До дослідження залучено 107 УЛНА (I група) у віці на момент обстеження (M ± SD) (54,14 ± 4,12) років, вік на момент аварії – (26,73 ± 4,51) років, дози опромінення – (15,12 ± 11,66) сЗв; 78 УЛНА, які були до того ж і евакуйованими із Чорнобильської зони відчуження (II група) у віці на момент обстеження (55,65 ± 3,65) років, вік на момент аварії – (28,21 ± 3,37) років, дози опромінення – (27,46 ± 29,66) сЗв; 112 евакуйованих із зони відчуження (III група) у віці на момент обстеження (54,69 ± 3,63) років, вік на момент аварії – (26,75 ± 3,67) років, дози опромінення – (5,47 ± 2,73) сЗв. Усі ці обстежені були з рандомізованої вибірки осіб, які знаходяться на обліку в Клініко-епідеміологічному реєстрі (КЕР) ННЦРМ. Також обстежено 62 учасники АТО (IV група) у віці на момент обстеження (31,02 ± 8,18) років, які проходили лікування і реабілітацію у відділенні радіаційної психоневрології ННЦРМ [15, 16].

Використовувались клінічні нейропсихіатричні і психометричні методи: опитувальник загального здоров'я (General Health Questionnaire, GHQ-28), особистісний опитувальник Г. Айзенка (Eysenck Personality Questionnaire, EPQ), методика діагностики характерологічних особливостей Г. Шмишека – К. Леонгарда, та модифікований соціально-психологічний опитувальник (Joint Study Project 1993) – «анкета небезпек». 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

Найбільш поширеними психологічними і психоневрологічними розладами у обстежених є низький рівень самооцінки здоров'я, соматоформні розлади, тривога, порушення сну, депресія, соціальна дезадаптація, посттравматичний стресовий розлад (posttraumatic stress disorder, PTSD) і нейрокогнітивний дефіцит. Алкогольна залежність була виявлена в невеликій кількості (10 %) обстежених учасників АТО, в основному зі Збройних сил України.

За результатами використання опитувальника загального здоров'я (General Health Questionnaire, GHQ-28) в УЛНА у порівнянні з учасниками АТО підвищений рівень соматизації і соціальної дисфункції. Загальна самооцінка здоров'я в УЛНА гірша, ніж в учасників АТО: (30,19 ± 13,93) vs (24,56 ±

sonality before and immediately after the accident (both retrospectively), and at the time of the survey.

107 clean-up workers (liquidators) of the Chornobyl accident (the I group) aged at the time of the survey (M ± SD) – (54.14 ± 4.12) years, age at the time of the accident – (26.73 ± 4.51) years, radiation doses – (15.12 ± 11.66) cSv were involved to the study; 78 liquidators who had been also evacuated from the Chornobyl exclusion zone (the II group) aged at the time of examination (55.65 ± 3.65) years, aged at the time of accident – (28.21 ± 3.37) years, radiation dose – (27.46 ± 29.66) cSv; 112 evacuated from the exclusion zone (the III group) aged at the time of examination (54.69 ± 3.63) years, age at the time of accident – (26.75 ± 3.67) years, radiation doses – (5.47 ± 2.73) cSv. All those surveyed were the randomized sample of individuals registered in the Clinical and Epidemiological registry (CER) of NRCRM. There were also examined 62 ATO combatants (the IV group) aged at the time survey as 31.02 ± 8.18 who underwent treatment and rehabilitation in the Department of Radiation Psychoneurology of NRCRM [15, 16].

The neuropsychiatric clinical and psychometric methods as General Health Questionnaire, GHQ-28; Eysenck Personality Inventory, EPI; method of personality diagnostic by H. Schmischek – K. Leongard, and modified social-psychological questionnaire (Joint Study Project 1993) – «dangers questionnaire» were used. Excel 2010 spreadsheets (MS Windows) were used as the database structure. Statistical analysis was performed in the program Statistica 10.0 (StatSoft) using parametric and non-parametric criteria.

RESULTS AND DISCUSSION

The most common psychological and neuropsychiatric disorders in the patients are low health self-estimation, somatoform disorders, anxiety, sleep disorders, depression, social maladjustment, posttraumatic stress disorder (PTSD) and neurocognitive deficit. Alcohol dependence was found in a small number (10 %) surveyed ATO participants, mainly from the Armed Forces of Ukraine.

As a result of the use of the General Health Questionnaire (GHQ-28), the clean-up workers compared with the ATO participants have elevated levels of somatization and social dysfunction. The total health self-estimation in the clean-up workers worse than in the ATO participants (30.19 ±

Таблиця 1
Самооцінка здоров'я за GHQ-28 в УЛНА (I група) та бійців АТО (IV група)

Table 1
Health selfestimation by GHQ-28 in liquidators (I group) and ATO combatants (IV group)

Шкали / Scales	УЛНА, I група Liquidators, I group	Учасники АТО, IV група ATO combatants, IV group
	(M ± SD)	(M ± SD)
GHQ-A (соматичні симптоми/somatic symptoms)	10,00 ± 4,53**	7,53 ± 4,88
GHQ-B (тривога й неспання/anxiety & insomnia)	7,40 ± 5,03	7,00 ± 6,05
GHQ-C (соціальна дисфункції/social dysfunction)	9,07 ± 3,02***	7,09 ± 2,66
GHQ-D (тяжка депресія/severe depression)	3,66 ± 5,37	2,81 ± 3,45
GHQ-28 загальний бал/GHQ-28 total scale	30,19 ± 13,93*	24,56 ± 14,94

Примітка. Вірогідність розбіжностей: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.
Note. The reliability of differences: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

14,94) балів, відповідно ($t = 2,33$; $p < 0,05$), що наведено у табл. 1.

Більшість обстежених учасників АТО були добровольцями, на відміну від УЛНА на ЧАЕС, тобто учасники АТО мали волю/свободу вибору ризику (34 (55 %) та 41 (22 %), відповідно; $\chi^2 = 23,45$: $p < 0,001$). Більшість обстежених учасників АТО палять, на відміну від УЛНА на ЧАЕС (35 (57 %) та 55 (30 %), відповідно; $\chi^2 = 13,32$: $p < 0,001$). Зовсім не вживають алкоголь лише 3 (5 %) обстежених учасників АТО, тоді як 33 (18 %) обстежених УЛНА взагалі не вживають спиртовмісні напої – Fisher exact test $p = 0,0068$. Тобто, проблема вживання і зловживання психоактивними речовинами у бійців є вкрай актуальною.

За результатами особистісного опитувальника Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventory EPI), як після участі в ліквідації Чорнобильської катастрофи, так і після АТО зменшилася екстраверсія і зросла інтроверсія, що наведено на рис. 1.

За результатами EPI, як після участі в ліквідації Чорнобильської катастрофи, так і, особливо, після АТО зріс нейротизм, що наведено на рис. 2.

Профіль особистості за опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда за ретроспективною оцінкою як до участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, так і до участі в АТО, статистично значуще не відрізнявся, що наведено на рис. 3.

Після подій профіль особистості за опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда в УЛНА значно відрізнявся від учасників АТО, за рахунок переважання в УЛНА емотивності та тривожності при більшому рівні у бійців АТО екзальтації, збудливості, де-

13.93 vs 24.56 ± 14.94 points, respectively; $t = 2.33$; $p < 0.05$), as shown in Table 1.

The majority of the ATO participants surveyed were volunteers, unlike the liquidators at Chornobyl. Thus, the ATO participants had the significant highest risk choice freedom (34 (55 %) and 41 (22 %), respectively; $\chi^2 = 23.45$; $p < 0.001$). Most of the surveyed ATO participants smoke, unlike the liquidators (35 (57 %) and 55 (30 %), respectively; $\chi^2 = 13.32$; $p < 0.001$). 3 (5 %) of surveyed ATO participants only do not consume alcohol, whereas 33 (18 %) surveyed liquidators do not take alcohol drinks – Fisher exact test $p = 0.0068$. Thus, the problem of drinking and substance abuse in the ATO combatants is very important.

After participating in clean-up works following the Chornobyl disaster and in the ATO combatants there were extraversion decreasing and introversion increasing, according to the Eysenck Personality Inventory (EPI), which is shown in Figure 1.

Neuroticism has been increased both as a result of the Chornobyl disaster, and, especially, after the ATO, according to the EPI, which is shown in Figure 2.

Personality profile according to the questionnaire by H. Schmischek – K. Leongard on retrospective assessment as to clean-up works following the Chornobyl accident, and to participate in the ATO, no statistically significant different (see Figure 3).

After the events a personality profile according to the questionnaire by H. Schmischek – K. Leongard in liquidators differed from the ATO participants due to predominance of emotiveness and anxiety in liquidators at higher levels of exaltation, excitability,

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

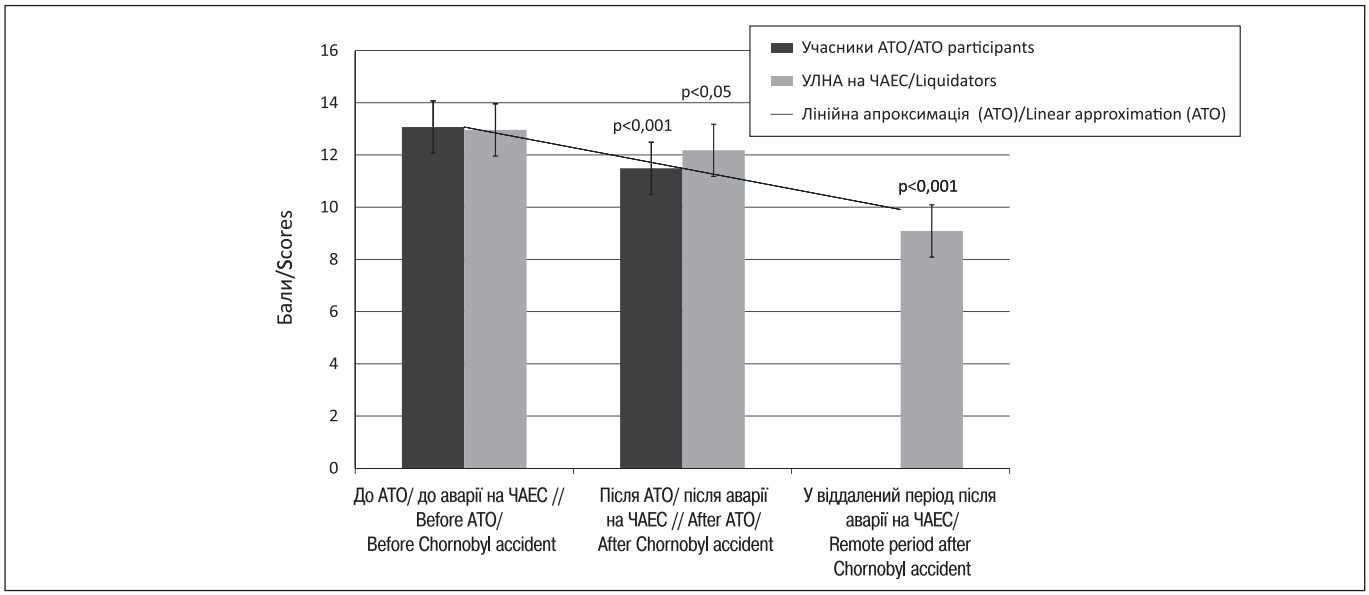


Рисунок 1. Динаміка екстраверсії/інтроверсії за особистісним опитувальником Г. Айзенка EPI (M ± SD) у ліквідаторів (I група) та бійців АТО (IV група)

Figure 1. Follow up of extraversion/introversion by Eysenck Personality Inventory, EPI (M ± SD) in liquidators (I group) and ATO combatants (IV group)

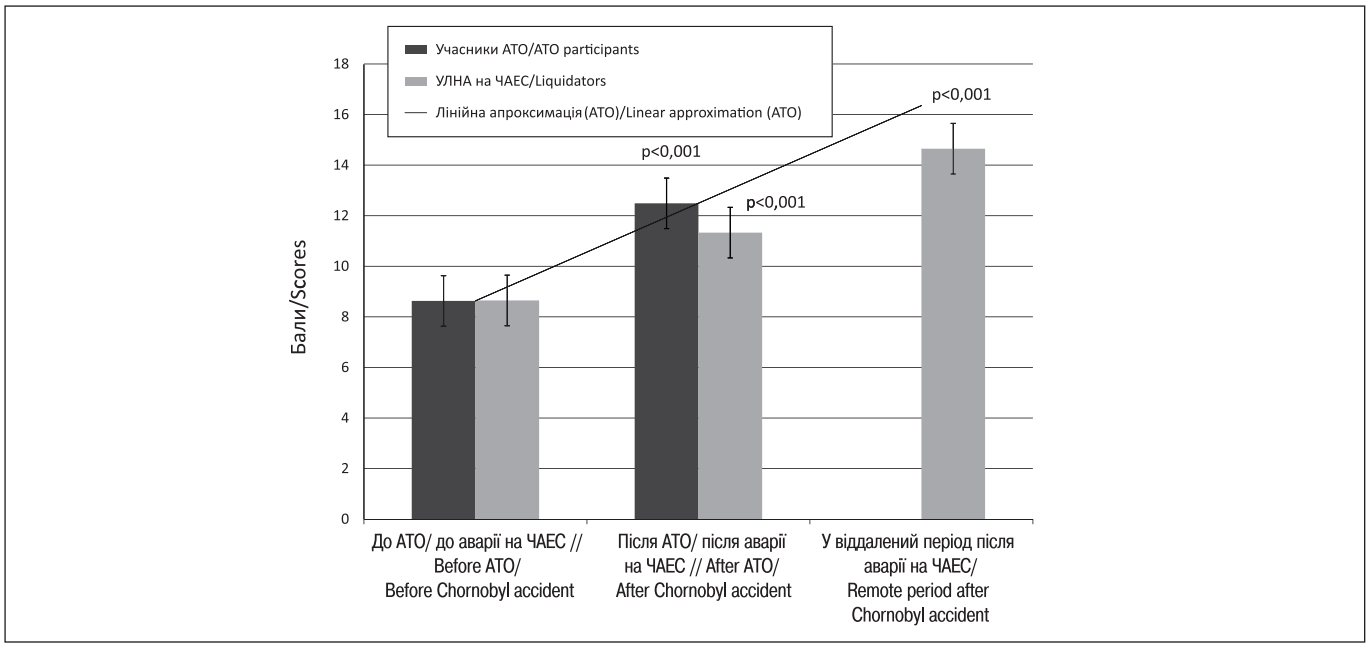


Рисунок 2. Динаміка нейротизму за особистісним опитувальником Г. Айзенка EPI (M ± SD) у ліквідаторів (I група) та бійців АТО (IV група)

Figure 2. Follow up of neuroticism by Eysenck Personality Inventory, EPI (M ± SD) in liquidators (I group) and ATO combatants (IV group)

монстративності та гіпертимності у порівнянні з УЛНА, що наведено на рис. 4.

За опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда виявлена суттєва деформація особистості бійців АТО за рахунок зростання таких патологічних характерологічних рис, як застрягання, педантичність, циклотимність, збудливість та дистимність, при зменшенні гіпертимності, що наведено на рис. 5.

demonstrativity and hyperthymia in the ATO combatants compared to the liquidators (see Figure 4).

According to the questionnaire by H. Schmischek – K. Leongard there was detected a significant deformation of the personality of the ATO combatants due to the growth of pathological character traits as jams, pedantry, cyclothymia, excitability, and dysthymia, while hyperthymia was reduced (see Figure 5).

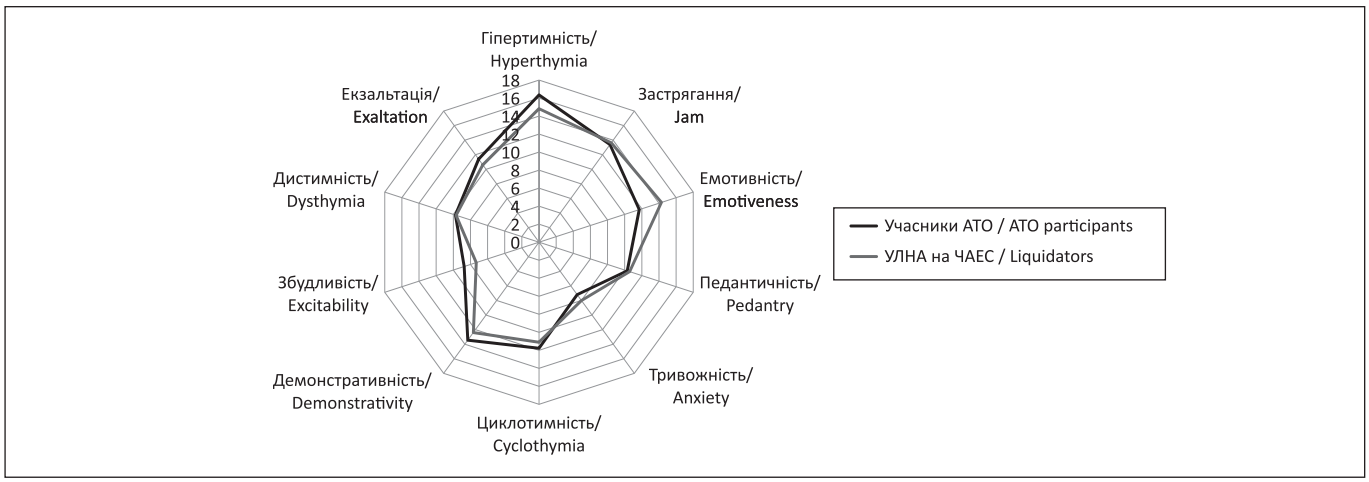


Рисунок 3. Усереднені профілі особистості до подій за опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда

Figure 3. Averaged personality profile before the events according to the questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard

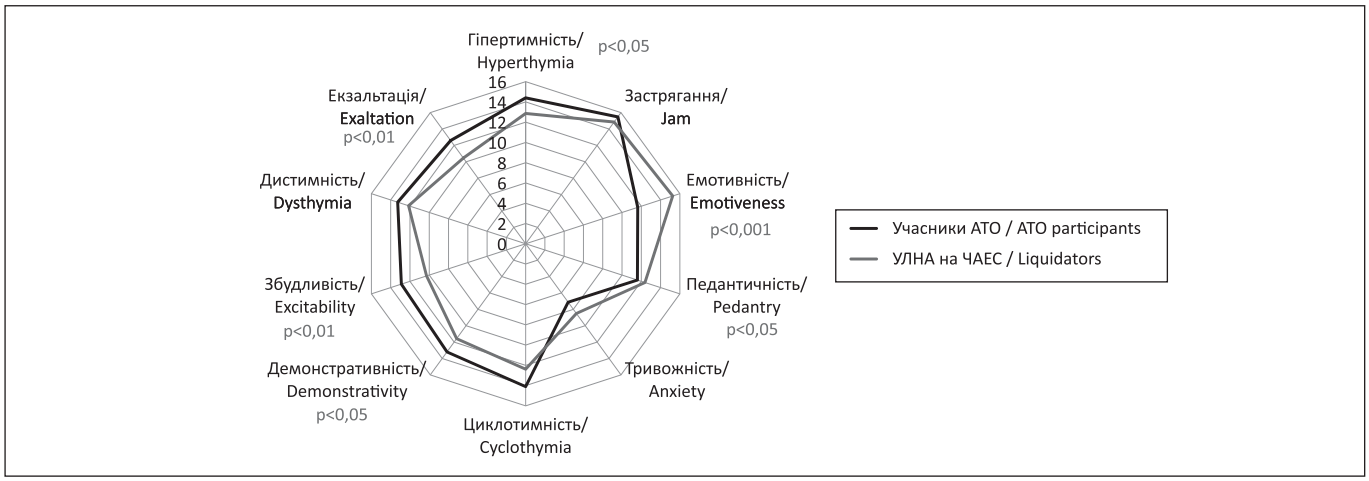


Рисунок 4. Усереднені профілі особистості після подій за опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда

Figure 4. Averaged personality profile after the events according to the questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard

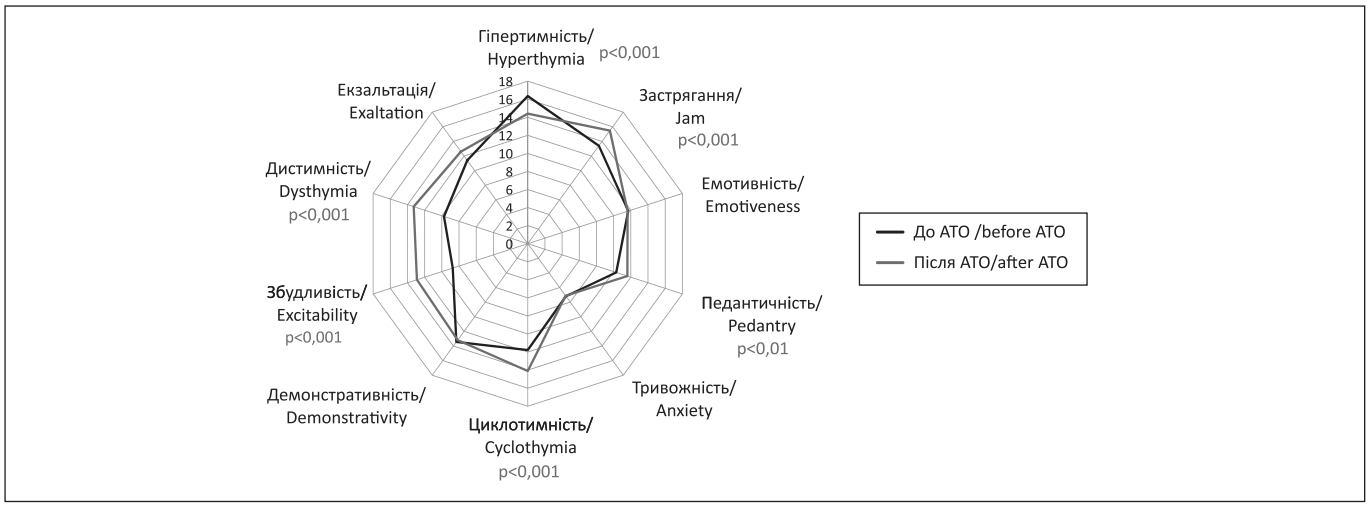


Рисунок 5. Динаміка профілів особистості учасників АТО за опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда

Figure 5. Follow up of personality profile of ATO combatants according to the questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

В УЛНА на ЧАЕС за опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда виявлена ще більша деформація особистості протягом післяаварійних років внаслідок зростання таких патологічних особистісних рис, як застрягання, емотивність, педантичність, тривожність, циклотимність, збудливість та дистимність, при зменшенні шіпертимності та демонстративності, що наведено на рис. 6.

In the clean-up workers of the Chornobyl accident according to the questionnaire by H. Schmischek – K. Leongard there was found even greater strain identity for years after the accident due to the growth of pathological personality traits as jams, emotiveness, pedantry, anxiety, cyclothymia, excitability and dysthymia, while hyperthymia and demonstrativity were reduced, as it is shown in Figure 6.

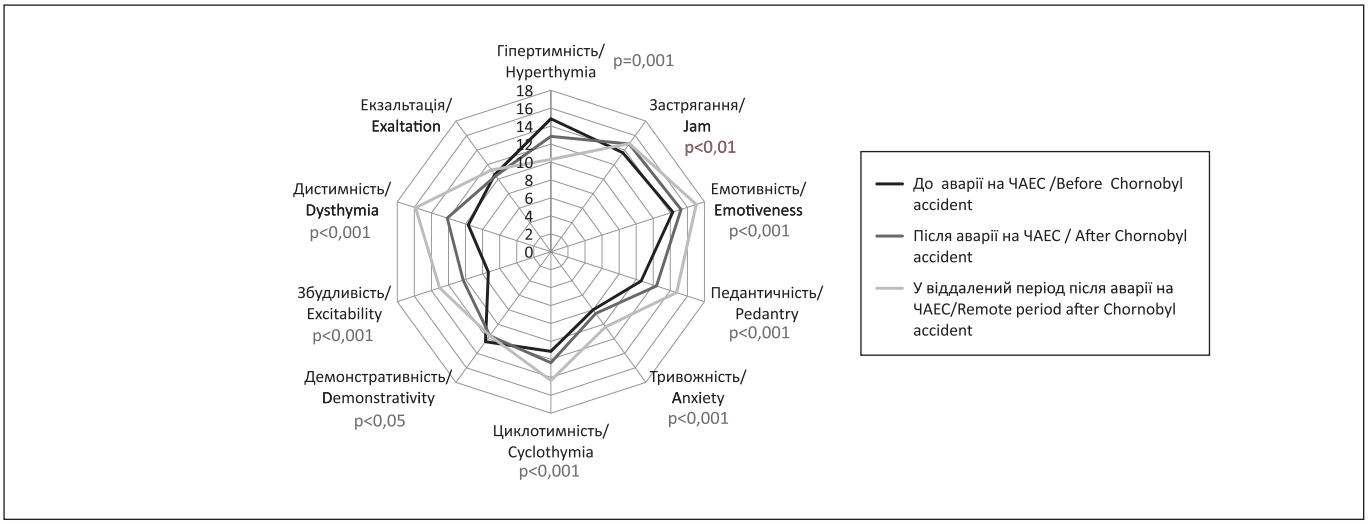


Рисунок 6. Динаміка профілів особистості УЛНА на ЧАЕС за опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда

Figure 6. Follow up of personality profile of liquidators according to the questionnaire by H. Schmieschek - K. Leongard

Інтегруючи отримані результати, наведені у табл. 2, в УЛНА після катастрофи зменшилися екстраверсія, гіпертимність ($p < 0,001$) і демонстративність ($p < 0,05$) при зростанні застрягання, емотивності, педантичності, циклотимності, збудливості та дистимності ($p < 0,001$). Ці зміни з плином часу поглиблювались. На теперішній час у порівнянні з доаварійним періодом (третя точка аналізу) до зазначених змін додалось достовірне зростання тривожності. Після АТО зменшилася екстраверсія і гіпертимність ($p < 0,001$) при збільшенні нейротизму, застрягання, педантичності, циклотимності, збудливості та дистимності ($p < 0,001$), (табл. 2).

Динаміка змін частоти зустрічаємості акцентуацій особистості наведена у табл. 3. У порівнянні з вихідним рівнем, на момент обстеження в усіх обстежених (особливо серед УЛНА на ЧАЕС, у тому числі й УЛНА-евакуйованих) відбулася суттєва деформація особистості за рахунок зменшення екстраверсії і гіпертимності та збільшення емотивності, педантичності, тривожності, циклотимності, збудливості та дистимності.

Серед УЛНА-евакуйованих (II група) та евакуйованих (III група), як наведено у табл. 4, в другій точці достовірно зменшився рівень екстраверсії, гіпертим-

Integrating the results listed in Table 2, extraversion, hyperthymia ($p < 0.001$) and demonstartivity ($p < 0.05$) decreased after the disaster in the liquidators, while jams, emotiveness, pedantry, cyclothymia, excitability and dysthymia increased ($p < 0,001$). These changes deepened over time. At present (the third point analysis), compared to the pre-accident period a significant increase in anxiety to these changes added. After ATO extraversion and hyperthymia ($p < 0.001$) decreased while neuroticism, jams, pedantry, cyclothymia, excitability and dysthymia increased ($p < 0.001$) (Table 2).

Follow up of personality accentuation frequencies is presented in Table 3. Compared with baseline, at the time of the survey in all the patients (especially among clean-up workers, including liquidators-evacuees) a significant deformation of the personality has occurred by reducing of extraversion and hyperthymia and increasing of emotiveness, pedantry, anxiety, cyclothymia, excitability and dysthymia.

Among the liquidators-evacuees (the II group) and evacuees (the III group) (Table 4) at the second point there were significantly decreased levels of

Таблиця 2

Динаміка змін усереднених профілів особистості в УЛНА на ЧАЕС та учасників АТО за опитувальниками Г. Айзенка (EPI) та Г. Шмишека – К. Леонгарда

Table 2

Follow up of personality profile of liquidators and ATO combatants according to Eysenck Personality Inventory (EPI) and questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard

Характеристика особистості Personality characteristic	УЛНА, I група / Liquidators, I group			Учасники АТО, IV група / ATO combatants, IV group	
	До аварії Before the accident (M ± SD)	Одразу після аварії At once after the accident (M ± SD)	На момент обстеження At the time of examination (M ± SD)	До АТО / before ATO (M ± SD)	На момент обстеження At the time of examination (M ± SD)
Екстраверсія / інтроверсія Extraversion / introversion	12,96 ± 3,97	12,18 ± 4,22*	9,09 ± 3,54***	13,07 ± 3,45	11,49 ± 3,16***
Нейротизм/ Neuroticism	8,65 ± 3,92	11,33 ± 4,83***	14,65 ± 4,76***	8,63 ± 4,05	12,49 ± 5,67***
Гіпертимність/ Hyperthymia	14,82 ± 5,02	12,86 ± 5,43***	10,29 ± 5,48***	16,35 ± 5,13	14,40 ± 5,23***
Застрягання / Jam	13,64 ± 3,85	14,85 ± 3,96***	14,90 ± 4,42**	13,40 ± 4,11	15,48 ± 3,76***
Емотивність / Emotiveness	14,29 ± 5,20	15,26 ± 5,03***	17,04 ± 4,61***	11,70 ± 4,65	11,63 ± 4,36
Педантичність / Pedantry	10,58 ± 5,11	12,38 ± 4,74***	14,74 ± 4,56***	10,30 ± 4,61	11,60 ± 4,40**
Тривожність / Anxiety	8,01 ± 4,92	8,51 ± 4,81	10,36 ± 5,67***	7,20 ± 5,21	7,13 ± 4,69
Циклотимність / Cyclothymia	11,11 ± 4,21	12,38 ± 4,88***	14,36 ± 5,31***	11,78 ± 4,32	14,10 ± 4,72***
Демонстративність / Demonstrativity	12,40 ± 4,13	11,58 ± 4,90*	11,58 ± 4,39*	13,45 ± 3,79	13,20 ± 3,50
Збудливість / Excitability	7,33 ± 5,18	10,28 ± 5,64***	13,04 ± 5,56***	8,73 ± 5,12	12,90 ± 6,08***
Дистимність / Dysthymia	9,68 ± 4,17	12,15 ± 4,72***	15,86 ± 4,94***	9,75 ± 4,79	13,28 ± 4,34***
Екзальтація / Exaltation	10,62 ± 4,75	10,46 ± 5,10	11,26 ± 5,30	11,40 ± 4,67	12,60 ± 4,67

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:* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблиця 3
Динаміка змін частоти акцентуацій особистості (%) за опитувальником Г. Шмишека – К. Леонгарда

Table 3
Follow up of personality accentuation (%) according to the questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard

Характеристика особистості Personality characteristic	УЛНА, I група Liquidators, I group		УЛНА-евакуйовані, II група Liquidators-evacuees, II group		Евакуйовані, III група Evacuees, III group		Учасники АТО, IV група ATO combatants, IV 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	до АТО before ATO	на момент обстеження at the time of examination
Гіпертимність / Hyperthymia	42,35	12,90***	49,18	23,44**	34,67	13,75**	52,50	39,02
Застрягання / Jam	21,18	32,26	19,67	14,06	20,00	27,50	12,50	31,71*
Емотивність / Emotiveness	34,12	58,06**	36,07	56,25*	68,00	77,50	7,50	12,20
Педантичність / Pedantry	10,59	29,03**	8,20	29,69**	14,67	31,25*	7,50	12,20
Тривожність / Anxiety	1,18	10,75**	9,84	25,00*	20,00	32,50	5,00	2,44
Циклотимність / Cyclothymia	10,59	36,56***	9,84	39,06***	14,67	32,50**	12,50	34,15*
Демонстративність / Demonstrativity	15,29	15,05	16,39	9,38	17,33	15,00	12,50	12,20
Збудливість / Excitability	7,06	33,33***	6,56	23,44**	4,00	17,50**	7,50	34,15*
Дистимність / Dysthymia	8,24	48,39***	13,11	40,63***	10,67	41,25***	5,00	26,83**
Екзальтація / Exaltation	11,76	23,66*	18,03	25,00	20,00	31,25	17,50	34,15

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: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 4

Динаміка змін усереднених профілів особистості в УЛНАевакуйованих та евакуйованих за опитувальниками Г. Айзенка (EPI) та Г. Шмишека – К. Леонгарда

Table 4

Follow up of personality profile of liquidators-evacuees and evacuees according to Eysenck Personality Inventory (EPI) and questionnaire by H. Schmieschek – K. Leongard

Характеристика особистості / Personality characteristic	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	12,71 ± 4,56	10,00 ± 3,68*	9,29 ± 3,56***	12,24 ± 3,48	9,84 ± 2,90***	8,72 ± 3,13***
Нейротизм / Neuroticism	8,71 ± 4,49	10,87 ± 4,91**	14,47 ± 4,40***	9,40 ± 4,30	12,28 ± 5,25***	14,47 ± 4,61***
Гіпертимність / Hyperthymia	15,49 ± 5,43	13,02 ± 5,47***	11,41 ± 5,82***	13,68 ± 5,69	10,13 ± 5,47***	9,56 ± 5,24***
Застрягання / Jam	14,20 ± 3,34	14,04 ± 3,09	13,77 ± 3,62	14,59 ± 3,38	14,64 ± 3,64	14,75 ± 3,87
Емотивність / Emotiveness	14,80 ± 4,68	15,96 ± 3,97***	17,07 ± 4,01***	17,20 ± 4,96	18,61 ± 4,29***	19,32 ± 3,56***
Педантичність / Pedantry	10,92 ± 4,38	12,79 ± 4,05***	14,72 ± 3,76***	11,73 ± 4,75	13,77 ± 4,41***	15,55 ± 4,02***
Тривожність / Anxiety	8,75 ± 5,62	10,50 ± 4,72***	11,51 ± 5,98***	11,72 ± 5,13	13,91 ± 5,09***	13,44 ± 5,41***
Циклотимність / Cyclothymia	11,16 ± 4,28	13,34 ± 4,57***	14,90 ± 5,28***	11,20 ± 4,74	13,30 ± 4,62***	14,76 ± 5,14***
Демонстративність / Demonstrativity	12,59 ± 3,68	12,21 ± 4,21	11,90 ± 3,77	13,20 ± 4,29	11,97 ± 3,51***	12,28 ± 4,32*
Збудливість / Excitability	6,26 ± 4,73	9,64 ± 5,08***	12,25 ± 5,23***	6,20 ± 4,79	9,36 ± 4,71***	11,91 ± 4,88***
Дистимність / Dysthymia	10,43 ± 4,83	12,70 ± 4,72***	14,90 ± 4,84***	10,87 ± 4,64	10,81 ± 4,65***	15,40 ± 4,39***
Екзальтація / Exaltation	11,57 ± 4,97	10,82 ± 4,64	11,70 ± 4,83	12,00 ± 4,18	10,35 ± 5,43**	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:* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ності, демонстративності; збільшився рівень нейротизму, емотивності, педантичності, тривожності, циклотимності, збудливості, дистимності та екзальтації. В третій точці аналізу зазначені зміни збереглись по всіх шкалах окрім екзальтації.

Одержані дані свідчать про суттєві інтрапсихічні зміни серед постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи та участі в АТО, які з плином часу лише поглиблюються. Стресогенним та психотравматичним для постраждалих були сприйняття соціальних ризиків, іонізуючої радіації, евакуації та війни. Особистісне сприйняття загрози – чинників ризику (радіаційних, соціально і посттравматично-стресоваих та ін.), різка зміна всього способу життя, соціально-побутових умов, характеру професійної діяльності, порушення соціальних зв'язків, які склались за багато років – все це спричинило дестабілізуючий вплив на адаптацію особистості.

У структурі соціально-психологічного опитувальника респондентам була запропонована «Анкета оцінки небезпек», де опитувані оцінювали рівень небезпеки для них та їхніх сімей серед екологічних, побутових, соціально-економічних факторів Як видно з табл. 5, найбільш актуальними є соціально-економічні та екологічні чинники ризику.

Водночас, сприйняття ризику національних конфліктів в учасників АТО зайняло 11-те місце (УЛНА – 22-ге), хвороб внаслідок опромінення – 5-те (УЛНА – 8-ме), атомної промисловості – 18-те (УЛНА – 12-те). Гіпертрофоване сприйняття радіаційної загрози в групах УЛНА та евакуйованих із зони відчуження корелює з підвищенням занепокоєння з приводу атомної промисловості, наявністю радіоактивних речовин у повітрі, ґрунті, харчах, хвороб, пов'язаних з наявністю в навколишньому середовищі радіоактивних речовин ($p < 0,001$). Неадекватне сприйняття радіаційного ризику корелює і зі ступенем психологічного стресу від Чорнобильської катастрофи (в усіх групах $p < 0,001$), ступенем психологічного стресу від евакуації (II група $p < 0,001$, III група $p < 0,01$), занепокоєнням з приводу можливих аварій і несправностей у даний час на ЧАЕС (I та II група $p < 0,001$, III група $p < 0,05$); із занепокоєнням щодо впливу радіації у зв'язку з Чорнобильською катастрофою на здоров'я ($p < 0,001$), соціальними змінами у зв'язку з аварією ($p < 0,001$) та негативними змінами в економічній ситуації у зв'язку з аварією на ЧАЕС ($p < 0,001$).

Під час анкетування на питання: «Чи з'явились у вас або членів вашої родини серйозні захворювання внаслідок Чорнобильської аварії?» в I групі 67 з 97 (69,07 %) осіб відповіли – «так, у мене», в II

extraversion, hyperthymia, demonstrativity; and increased levels of neuroticism, emotiveness, pedantry, anxiety, cyclothymia, excitability, dysthymia and exaltation. The third point of the analysis of these changes is preserved on all scales except exaltation.

The obtained data indicate significant intrapsychic changes among both the Chornobyl disaster survivors and ATO combatants, which only deepened with the course of time. Risk perception of social risks, ionizing radiation, evacuation and war was psychotraumatic and stressful. Personal perception of threat – risk factors (radiation, social, post-traumatic stress, et al.); an abrupt change of lifestyle, social conditions, professional activity, social relationships that have developed over the years – all this led to destabilizing impact on personality adaptation.

In the structure of the psychosocial questionnaire, respondents were offered the «dangers questionnaire» where they rated the level of danger to them and their families, including environmental, municipal, social and economic factors. As it is shown in Table 5, the most relevant are the socio-economic and environmental risk factors.

At the same time, risk perception of national conflicts in ATO participants took the 11th place (liquidators – the 22th), diseases due to radiation exposure – the 5th (liquidators – the 8th), the nuclear industry – the 18th (liquidators – 12th). Hypertrophic radiation threat perception in liquidators and evacuees from the exclusion zone correlates with increasing concern about the nuclear industry, the presence of radioactive substances in air, soil, food, diseases associated with the presence in the environment of radioactive materials ($p < 0.001$). Inadequate perception of radiation risk correlates also with the degree of psychological stress related to the Chornobyl disaster (in all groups – $p < 0.001$), the degree of psychological stress of evacuation (the II group – $p < 0.001$, the III group – $p < 0.01$), concern about possible accidents and malfunctions currently at Chornobyl NPP (the I and II groups – $p < 0.001$, the III group – $p < 0.05$); with concern about the effects of radiation due to the Chornobyl disaster on the health ($p < 0.001$), social changes due to the accident ($p < 0.001$) and negative changes in economic conditions due to the Chornobyl accident ($p < 0.001$).

Answering the question: «Do you or your family have serious illness as a result of the Chornobyl accident?» in the I group 67 of 97 (69.07 %) patients responded: «Yes, I do have», in the II group – 47 of 63 (74.60 %), in the

Таблиця 5

Рангові місця сприйняття головних небезпек за модифікованим соціально-психологічним опитувальником (Joint Study Project 1993)

Table 5

Rank perception places the main dangers for the socio-psychological modified questionnaire (Joint Study Project 1993)

Фактори / Factors	УЛНА, I група Liquidators, I group (n = 95)	УЛНА-евакуйовані, II група Liquidators-evacuees, II group (n = 58)	Евакуйовані, III група Evacuees, III group (n = 80)	Учасники АТО, IV група ATO combatants, IV group (n = 43)
Зниження рівня життя / Living standards decline	1	8	2	4
Наявність хімічних речовин в продуктах / Chemicals presence in food	2	5	4	7
Підвищення цін / Prices increase	3	13	1	1
Всі види забруднення довкілля / All kinds of environmental pollution	4	2	5	2
Наявність хімічних речовин в повітрі / Chemicals in air	5	6	8	12
Наявність хімічних речовин в воді / Chemicals in water	6	3	3	8
Хвороби, пов'язані з наявністю в оточуючому середовищі хімічних речовин Diseases associated with chemicals in environment	7	1	10	9
Хвороби, пов'язані з наявністю в оточуючому середовищі радіоактивних речовин Diseases related to radiation in environment	8	11	7	5
Наявність хімічних речовин в ґрунті / Chemicals in soil	9	4	9	17
Хімічна промисловість / Chemical industry	10	16	15	16
Наявність радіоактивних речовин в продуктах / Radioactive substances in products	11	10	12	6
Атомна промисловість / Atomic industry	12	15	13	18
Наявність радіоактивних речовин в воді / Radioactive substances in water	13	12	6	13
Наявність радіоактивних речовин в повітрі / Radioactive substances in air	14	9	14	15
Наявність радіоактивних речовин в ґрунті / Radioactive substances in soil	15	7	11	14
Транспортний рух / Traffic	16	14	16	10
Безробіття / unemployment	17	20	17	3
Злочини, пов'язані з насиллям / Crimes of violence	18	18	19	23
Використання їжі та води / Food and water use	19	17	20	27
Нестача лікарів / Lack of medical doctors	20	19	24	19
Особисті проблеми та турботи / Personal problems and concerns	21	23	21	25
Національні конфлікти / National conflicts	22	26	18	11
Відсутність або нестача необхідних харчів / Absence or lack of food	23	25	23	22
СНІД / AIDS	24	22	25	21
Нещасний випадок на роботі / Employee injury	25	28	28	20
Використання ліків / Drug use	26	24	26	30
Вугільна промисловість / Coal industry	27	21	22	29
Вживання наркотиків / Narcotic use	28	29	31	26
Нещасний випадок у побуті / Accident in home	29	27	27	24
Куріння / Smoking	30	30	29	28
Вживання алкоголю / Alcohol consumption	31	31	30	31

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

групі – 47 з 63 (74,60 %), в III групі – 54 з 77 (70,13 %). Однак на питання: «В якому ступені ви довіряєте компетенції людей, які вивчають вплив Чорнобильської аварії на здоров'я?» в I групі 53 з 98 (54,08 %) осіб відповіли – «достатньо», в II групі – 34 з 66 (51,52 %), в III групі – 46 з 79 (58,23 %). Але 64 з 96 (66,67 %) осіб I групи зовсім не впевнені в тому, що зможуть захистити себе та свою сім'ю від можливого радіоактивного забруднення, в II групі – 35 з 64 (54,69 %), 3-й групі – 48 з 80 (60,00 %). Гіршим наслідком атомної аварії в I групі вважають ризик для здоров'я – 50 з 98 (51,02 %), в II групі – 29 з 65 (44,62 %), в III групі – 42 з 82 (51,22 %). Фінансову компенсацію, виплачувану в зв'язку з Чорнобильською аварією, 81 з 88 респондентів (92,05 %) у I групі вважають не адекватною, 51 з 64 (76,69 %) – в II групі та 54 з 79 (68,35 %) в III групі.

Покращити ситуацію, спричинену Чорнобильською катастрофою, на думку всіх груп постраждалих, можуть центральна влада та спеціалісти з радіації, а піклуватись про людей має центральна влада, лікарі та самі люди. Соціальну реабілітацію в уражених районах в першу чергу у вигляді покращення медичного обслуговування уявляють собі постраждалі всіх груп, на другому місці в I і II групах більш високі фінансові компенсації, тоді як у III групі вона займає лише четверте місце. Повне знезараження на третьому місці в усіх групах УЛНА та евакуйованих із зони відчуження, а розвиток спеціальних інститутів, які надають соціальну і психологічну допомогу, в I та II групах на четвертому місці, а в III групі – на другому місці.

Фрустрованість та стан хронічного стресу демонструють відповіді про стан звичайного самопочуття серед УЛНА та постраждалих від аварії на ЧАЕС та учасників АТО. Переважають такі почуття як: I група – втомлений, зайнятий, хворий, роздратований, оптимістичний; II група – втомлений, оптимістичний, тривожний, зайнятий, хворий; III група – втомлений, тривожний, зайнятий, напружений, оптимістичний.

Учасникам АТО теж було запропоновано заповнити соціально-психологічний опитувальник. Респонденти IV групи вважають, що турбуватись про людей, постраждалих в результаті бойових дій, в першу чергу мають центральна влада (66,07 %), також місцева влада (10,71 %) і сім'я з друзями (8,93 %). Соціальну реабілітацію учасники АТО вбачають у відтворенні попереднього способу життя (38,78 %) і розвитку інститутів, які надають соціальну та психологічну допомогу (24,49 %). Вони не довіряють компетенції осіб, які відповідають за

III group – 54 of 77 (70.13 %). However, the question: «In what degree do you trust the competence of people who are studying health effects of the Chornobyl accident?» in the I group 53 of 98 (54.08 %) patients responded: «enough», in the II group – 34 of 66 (51,52 %), in the III group – 46 of 79 (58.23 %). However, 64 of 96 (66.67 %) patients in the I group were not sure they can protect themselves and their families from possible radioactive contamination, in the II group – 35 of 64 (54.69 %), in the III group – 48 of 80 (60.00 %). The worst consequence of a nuclear accident in the I group they consider the health risk: 50 of 98 (51.02 %) in the II group – 29 of 65 (44.62 %), in the III group – 42 of 82 (51.22 %). Financial compensation paid in connection with the Chornobyl accident, 81 of 88 respondents (92.05 %) in the I group consider as not appropriate, 51 of 64 (76.69 %) in the II group and 54 of 79 (68.35 %) in group III, as well.

In opinion of the all examined affected groups the situation caused by the Chornobyl disaster can be improved by central government and radiation experts, and the survivors should be cared by central government, medical doctors and people themselves. Social rehabilitation in affected areas primarily in the form of improved health care all affected groups imagine, in the second place in the I and II groups is higher financial compensation, while in the III group it takes only the fourth place. Complete decontamination takes the third place in all groups of liquidators and evacuees from the exclusion zone, and the development of special institutions that provide social and psychological support for the I and II groups takes the fourth place, and in the III group – the second place.

Frustration and chronic stress are the state of current health/selfestimation of liquidators, evacuees and ATO combatants according to their answers. These feelings are dominating as follows: the I group – tired, busy, sick, angry, optimistic; the II group – tired, optimistic, anxious, busy, sick; the III group – tired, anxious, busy, tense, optimistic.

The ATO combatants were also asked to fill out a socio-psychological questionnaire. The respondents of the IV group believe that the central government (66.07 %), local government (10.71 %), family and friends (8,93 %) should care people affected by fighting. The previous lifestyle restoration (38.78 %) and the development of institutions that provide social and psychological support (24.49 %) are considered by the ATO participants as their social rehabilitation. They do not trust to

події на Сході України (46,34 %), при цьому доволі сильно занепокоєні майбутнім (48,84 %). Більшість з них (51,16 %) досить сильно були стурбовані вперше, коли дізнались про бойові дії на Сході України і 48,84 % з опитаних непокояться й зараз з приводу затяжного військового конфлікту на території України. Доволі сильно їх турбують соціальні зміни (37,21 %) і негативні економічні зміни (46,51 %), які виникли в зв'язку з бойовими діями на Сході країни. При цьому найгіршим варіантом бойових дій в першу чергу називають ризик для здоров'я (37,21 %), невпевненість у майбутньому (11,63 %) та соціальне руйнування (11,63 %). Відокремлювана учасниками АТО надмірна занепокоєність (30,00 %) та недоброзичливість інших (25,00 %), як негативний наслідок бойових дій, також роблять свій внесок у рівень психологічного стресу, який вони відчувають через бойові дії на Сході країни.

Вторинної травматизації зазнають учасники АТО й після повернення додому під час намагань отримати документи, які підтверджують їхній статус та дають право на медичні і соціальні пільги. Суспільство відокремлюється від учасників АТО, адже вони повертаються в суспільство «іншими», не схожими на решту людей. При цьому відбувається фрустрація потреби у визнанні їхніх заслуг, потреби в опорі та емоційній підтримці. Для учасників АТО характерне відчуття нездатності до діяльності, відчай або безнадійність, роздратованість і спалахи гніву, епізоди агресивної поведінки, послаблення взаємозв'язків з іншими людьми, різке негативне ставлення до соціальних інститутів, до уряду; соціальна дезадаптація, яка проявляється у руйнуванні дружніх та сімейних зв'язків, втраті здатності до систематичної професійної діяльності, бажання підтримувати контакти тільки з людьми, які пережили аналогічну травматичну подію. Потреба знизити рівень фрустрації і порушення соціальних зв'язків сприяють підвищеному ризику розвитку алкоголізму та наркоманії.

Тобто, в УЛНА на ЧАЕС, евакуйованих із зони відчуження та учасників АТО виявлені ознаки деформації особистості, погіршання психічного здоров'я і підвищене сприйняття радіаційного ризику, що потребує комплексної біопсихосоціальної корекції.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

1. Довготривалі та стійки порушення психічного здоров'я, включаючи деформацію особистості, як УЛНА на ЧАЕС та евакуйованих із Чорнобильської зони відчуження, так і учасників АТО, потребують

the competence of those responsible for the events in Eastern Ukraine (46.34 %), while quite strongly concerned about the future (48.84 %). The most of them (51.16 %) were quite concerned about the first time learned of the fighting in Eastern Ukraine and 48.84 % of the respondents are concerned on protracted military conflict in Ukraine. They are quite hard disturbed by social (37.21 %) and adverse economic changes (46.51 %), related to the war in the east. The worst aftermath of the war they consider health risk (37.21 %), uncertainty about the future (11.63 %), and social destruction (11.63 %). An excessive concern (30.00 %) and ill of others (25.00 %) as a negative consequence of military operations, also contribute to the level of psychological stress they are experiencing because of the fighting in the East.

The secondary traumatic experience the ATO combatants are receiving after returning home during attempts to obtain documents confirming their status and they are entitled to medical and social benefits and insurance. The society is turning off from the ATO participants, as they return to the society like «others» and do not like other people. This results in the combatant's frustration concerning their necessary to be recognized and to understand their achievements and needs in the resistance and emotional support. The ATO participants have feelings of inability to work, despair or hopelessness, irritability and outbursts of anger, episodes of violent behavior, weakening relationships with other people, negative attitude to social institutions to the government, social exclusion, which manifests itself in the destruction of friendship and family relationships, loss of capacity for systematic professional activities, as well as desire to maintain contact only with people who have experienced the similar traumatic event. The need to reduce frustration and abuse of social connections contribute to an increased risk of alcoholism and drug addiction.

That is, in the clean-up workers and ATO combatants there were revealed the signs of personality disorders, mental health deterioration and increased perception of radiation risk, which requires complex biopsychosocial correction.

CONCLUSIONS AND PROSPECTS

1. Long-term and persistent disorders of mental health, including deformation of the personality, in the clean-up workers of the Chornobyl accident, evacuees from the Chornobyl exclusion zone, and ATO partic-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

постійного психолого-психіатричного моніторингу і відповідних біопсихосоціальних втручань.
2. Незважаючи на різний тип травматичних подій, в усіх групах спостерігаються ознаки загострення характерологічних рис особистості і збільшення кількості акцентуацій.
3. Для УЛНА та евакуйованих із Чорнобильської зони відчуження характерна соціальна пасивність, інертність, емоційна лабільність, дезадаптованість, виражена чутливість, схильність до дратівливості, відчуття соціальної незахищеності, соматична стурбованість.
4. В учасників АТО відбувається формування фрустраційного патологічного розвитку особистості, яке об'єднує соціально-стресові, посттравматичні стресові та психосоматичні розлади.
5. У сприйнятті ризиків як в учасників АТО, так і в УЛНА домінують соціально-екологічні фактори, причому серед бійців АТО сприйняття радіаційних ризиків вище, ніж в УЛНА на ЧАЕС.
6. Необхідна оптимізація надання медико-психологічної та соціальної допомоги як УЛНА на ЧАЕС, так і учасникам АТО. Враховуючи збільшення кількості акцентуацій в УЛНА протягом 30-річного періоду після аварії на ЧАЕС можна припустити, що за відсутності психотерапевтичної і корекційної роботи з учасниками АТО в подальшому у них будуть спостерігатися ознаки соціальної та особистісної дезадаптації.
7. Добровільна участь у військових і надзвичайних ситуаціях є захисним фактором проти психоневрологічних розладів.
8. Потрібні наукові дослідження для визначення предикторів та біомаркерів психічних порушень при надзвичайних ситуаціях для оптимізації відбору стресостійких осіб
9. Реалізація запропонованих підходів стане суттєвим і конкретним кроком назустріч збереженню психічного здоров'я постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи та учасників АТО, біженців та мігрантів з Донбасу, а тому – зміцненню обороноспроможності і безпеки держави.

ipants, need constant psychological and psychiatric monitoring and related biopsychosocial interventions.
2. Despite the different type of traumatic events, in all groups there are the signs of exacerbation of character traits and an increasing of the rate of personality accentuation.
3. Social passivity, inactivity, emotional lability, maladjustment, expressed sensitivity, tendency to irritability, a sense of social insecurity, and somatic concern are typical for liquidators and evacuees from the Chornobyl exclusion zone.
4. The pathological personality development of frustration, that integrates social-stress, post-traumatic stress and psychosomatic disorders is recognized in ATO participants.
5. The social and environmental risk factors perception are dominating in both liquidators and the ATO combatants, while radiation risks perception is higher in the ATO participants vs. the clean-up workers.
6. There is a need of improvement of medical, psychological and social care as for the liquidators, as well as for the ATO participants. Taking into account the increasing rate of accentuation in the clean- up workers during the 30-year period after the accident, it is possible to suggest that an absence of psychotherapeutic and psycho-corrective work with ATO participants in the future will be realised in social and personal maladjustment.
7. Voluntary participation in military and emergency situations is a protective factor against neuropsychiatric disorders.
8. There is a need of researches to determine the biomarkers and predictors of mental disorders during emergency situations to optimize the selection of stress-resistant persons.
9. Implementing the proposed approach will be a significant and concrete step towards the mental health care of the Chornobyl disaster survivors and ATO combatants, refugees and migrants from Donbas, and because to strengthening the defensive potentialities and security.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства : руководство для врачей / Ю. А. Александровский. - Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. - 576 с.
2. Напреенко А.К. Психическая и поведенческая дезадаптация вследствии конфликтных и кризисних социальных ситуаций / А. К. Напреенко, Т. Е. Марчук // Материалы первой науч.-практ. конф. «Манипулятивные стратегии в политике, экономике, бизнесе и методы противодействия». - Киев, 2001. - С. 182-194.

REFERENCES

1. Alexandrovsky YuA. [Borderline mental disorders: a guide for physicians]. Rostov-on-Don: Phoenix; 1997. 576 p. Russian.
2. Napryeyenko AK, Marchuk TYe. [Mental and behavioral maladjustment as a result of conflict and crisis social situations]. In: Proceedings of the first scientific-practical. conference «Manipulative strategies in politics, economics, business, and methods of counteraction». Kyiv; 2001. p. 182-94. Russian.

3. Bromet E. J. Emotional consequences of nuclear power plant disasters / E. J. Bromet // Health Phys. - 2014. - Vol. 106, no. 2. - P. 206-210.

4. Perception of risk and subjective health among victims of the Chernobyl disaster / J. M. Havenaar, E. J. de Wilde, J. van den Bout, B. M. Drottz-Sjoberg, W. van den Brink // Soc. Sci. Med. - 2003. - Vol. 56, no. 3. - P. 569-572.

5. Логановський К. М. Психологічні і нейропсихологічні ефекти іонізуючої радіації / К.М. Логановський // Новая медицина тысячелетия. - 2013. - № 1. - С. 30-35.

6. 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 і 14.00.16 / Костянтин Миколайович Логановський ; Науковий центр радіаційної медицини АМН України. - Київ, 2002. - 50 с.

7. Напреенко А. К. Система психиатрической помощи при радиоекологических катастрофах и локальніх войнах / А. К. Напреенко, К. Н. Логановский // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2000. - № 1 (7). - С. 14-18.

8. Осуховская Е. С. Клинико-психопатологические особенности расстройств личности у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдалённом периоде и их коррекция / Е. С. Осуховская // Арх. психіатрії. - 2003. - № 4(35). - С. 50-57.

9. Лочехина Л. И. Связь посттравматического стресса с интеллектом и смысло-ценностными ориентациями [Электронный ресурс] / Л. И. Лочехина // Психологические исследования. - Электрон. науч. журн. - 2010. - № 5(13). - Режим доступа: http://psystudy.ru.

10. Association between the Five Factor personality traits and perceived stress: is the effect mediated by general self - efficacy? / J. F. Ebstrup, L. F. Eplov, C. Pisinger, T. Jorgensen // Anxiety Stress Coping. - 2011. - Vol. 24, no. 4. - P. 407-419.

11. Oginiska-Bulik N. Type D personality, coping with stress and intensity of PTSD symptoms in firefighters / N. Oginiska-Bulik, I. Langer // Med. Pr. - 2007. - Vol. 58, no. 4. - P. 307-316.

12. Румянцева Г. М. Проблемы восприятия и субъективной оценки риска от ионизирующей радиации / Г. М. Румянцева, О. В. Чинкина // Радиационная гигиена. - 2009. - Т. 2, № 3. - С. 50-58.

13. Леонгард К. Акцентуированные личности : [пер. с нем.] / К. Леонгард. - Ростов н/Д : Феникс, 2000. - 544 с.

14. Сурмяк Ю. Соціально-психологічна допомога учасникам бойових дій у подоланні посттравматичного стресового розладу / Ю. Сурмяк, Л. Кудрик // Педагогіка і психологія професійної освіти. - 2015. - № 3. - С. 123-134.

15. Eysenck H. J. Manual of the Eysenck Personality Questionnaire / H. J. Eysenck, S. B. G. Eysenck. - London : Hodder and Stoughton, 1975. - 47 p.

16. Schmieschek H. Questionnaire for the determination of accentuated personalities / H. Schmieschek // Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz). - 1970. - Vol. 22, no. 10. - P. 378-381.

3. Bromet EJ. Emotional consequences of nuclear power plant disasters. Health Phys. 2014;106(2):206-10.

4. Havenaar JM, de Wilde EJ, van den Bout J, Drottz-Sjoberg BM, van den Brink W. Perception of risk and subjective health among victims of the Chernobyl disaster. Soc Sci Med. 2003;56(3):569-72.

5. Loganovsky KM. [Psychological and neuropsychological effects of ionizing radiation]. New Medicine of Millennium. 2013;(1):30-5. Ukrainian.

6. Loganovsky KN. [Mental disorders at exposure to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident: neurophysiological mechanisms, unified clinical diagnostic, treatment]. [Thesis of Dissertation of Dr Med Sci.]. Kyiv: Research Centre for Radiation Medicine of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2002. 50 p. Ukrainian, Russian.

7. Napryeyenko AK, Loganovsky KN. [The system of psychiatric care at radioecological disasters and local wars]. Journal of psychiatry and medical psychology. 2000;7(1):14-8. Russian.

8. Osukhovskaya ES. [Clinical and psychopathological features of personality disorders in clean-up workets of the Chornobyl accident in the remote period and their correction]. Arch Psychiatry. 2003;35(4):50-7.

9. Lochehyna LI. Associatilons of posttraumatic stress with intelligence and meaning-evaluation orientation. Psychological research [Electronic Scientific Journal]. 2010;13(5). Access: http://psystudy.ru.

10. Ebstrup JF, Eplov LF, Pisinger C, Jorgensen T. Association between the Five Factor personality traits and perceived stress: is the effect mediated by general self - efficacy? Anxiety Stress Coping. 2011;24(4):407-19.

11. Oginiska-Bulik N, Langer I. Type D personality, coping with stress and intensity of PTSD symptoms in firefighters. Med Pr. 2007;58(4):307-16.

12. Rumyantseva GM, Chinkina OV. [Problems of perception and subjective assessment of the risk from ionizing radiation]. Radiation Hygiene. 2009;2(3):50-8. Russian.

13. Leonhard K. Accentuated personalities: [translation from Germany]. Rostov-na-Donu: Phoenix, 2000. 544 p. Russian.

14. Surmyak Yu, Kudryk L. [Psychosocial assistance to combatants in overcoming PTSD]. Pedagogy and Psychology of Professional Education. 2015;(3):123-34. Ukrainian.

15. Eysenck HJ, Eysenck SBG. Manual of the Eysenck Personality Inventory. London: Hodder and Stoughton; 1975. 47 p.

16. Schmieschek H. Questionnaire for the determination of accentuated personalities. Psychiatr. Neurol Med Psychol (Leipz). 1970;22(10):378-81.

Стаття надійшла до редакції 29.07.2016 *Received: 29.07.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 612.82: 616-001.26: 616.831: 616.892

К. М. Логановський✉, К. В. Куц

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

КОГНІТИВНІ ВИКЛИКАНІ ПОТЕНЦІАЛИ Р300 ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

Метою дослідження було оцінити особливості інформаційних процесів головного мозку і когнітивного функціонування у віддалений період після опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС за допомогою когнітивних викликаних потенціалів Р300.

Матеріали і методи. До дослідження включено 128 осіб: 112 учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС 1986–1987 років чоловічої статі з наявністю записів про радіаційні дози в Клініко-епідеміологічному реєстрі Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (основна група) та 16 неекспонованих внаслідок Чорнобильської катастрофи осіб (група порівняння). На момент обстеження середній вік УЛНА (M ± SD) складав (57,3 ± 5,9) року, діапазон 44–65 років, а неекспонованих – (57,3 ± 6,5) року, діапазон 44–65 років. Дози опромінення знаходилися у діапазоні 0,0002–1,23 Гр при середній арифметичній дозі (M ± SD) (0,2 ± 0,2) Гр та середній геометричній дозі 0,1 Гр.

Результати. Виявлено радіоцеребральний ефект у проекції заднього відділу лівої верхньої скроневої звивини (зона Верніке) пропорційно до радіаційної дози з можливим порогом 0,05 Гр загального опромінення: зі зростанням дози опромінення зменшується амплітуда та зростає латентний період (ЛП) когнітивного компоненту Р300, особливо, при дозах > 0,3–0,5 Гр. При дозах > 0,5 Гр виявлено функціональний зв'язок збільшення ЛП Р300 у проекції зони Верніке ($r = 0,9$; $p = 0,027$) з радіаційною дозою.

Висновки. Виявлені нейрофізіологічні особливості цілком узгоджуються з гіпотезами щодо радіочутливості центральної нервової системи людини та 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. Необхідний подальший динамічний клінічний та нейрофізіологічний моніторинг осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання. Для виявлення нейрофізіологічних біологічних маркерів іонізуючого випромінювання потрібні подальші міжнародні дослідження з адекватним дозиметричним супроводом.

Ключові слова: потенціал, що пов'язаний з подією, когнітивні викликані потенціали, Р300, odd-ball парадигма, головний мозок, нейрокогнітивний дефіцит, психофізіологія, Чорнобильська катастрофа, малі дози іонізуючої радіації.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 264–290.

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

K. M. Loganovsky✉, K. V. Kuts

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

Cognitive evoked potentials P300 after radiation exposure

Objective. The study was aimed at evaluating features of brain information processes and cognitive functioning in the remote period after irradiation due to the Chornobyl accident by using cognitive evoked potentials P300.

Materials and Methods. The study included 128 people, 112 male Chornobyl clean-up workers in 1986–1987 with the records of radiation doses available in Clinical and Epidemiological Registry (CER) of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (NRCRM) (study group) and 16 unexposed persons due to the Chornobyl disaster (control group). At the time of the survey the average age of clean-up workers (M ± SD) was (57.3 ± 5.9) years, range 44–65 years, and of unexposed persons was (57.3 ± 6.5) years, range 44–65 years. Radiation doses were within the range 0.0002–1.23 Gy, with the arithmetic mean dose (M ± SD) of (0.2 ± 0.2) Gy and the geometric mean dose of 0.1 Gy.

Results. The radiocerebral effect in the projection of the left posterior superior temporal gyrus (Wernicke's area) proportionally to the radiation dose with the possible threshold of 0.05 Gy of total irradiation was revealed, with increasing radiation dose cognitive component P300 amplitude reduces and its latency period (LP) increases, especially at doses > 0.3–0.5 Gy. At doses > 0.5 Gy the functional relationship with the radiation dose for LP P300 increase in the projection of Wernicke's area (r = 0.9; p = 0.027) has been found.

Conclusions. The neurophysiological features detected are fully consistent with hypotheses both on radiosensitivity of human central nervous system and accelerated aging of the brain under the influence of small doses of ionizing radiation, and have questioned the feasibility of long-term manned space flights (including Mars) until the development of adequate radiation hygiene standardization for space crews and invention of means for radiation protection of space flights. Further dynamic clinical and neurophysiological monitoring of individuals exposed to ionizing radiation is necessary. To identify the neurophysiological biological markers of ionizing radiation further international researches with adequate dosimetry support are needed.

Key words: event-related potential (ERP), cognitive evoked potentials, P300, odd-ball paradigm, brain, neurocognitive deficit, psychophysiology, Chornobyl accident, low doses of ionizing radiation.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:264–290.

ВСТУП

Дефініції

Потенціал, що пов'язаний з подією [англ. – Event-Related Potential, ERP] є виміряною реакцією головного мозку, яка є прямим результатом специфічної сенсорної, когнітивної або моторної події (рис. 1).

INTRODUCTION

Definitions

The potential related to the event (ERP) is the measured response of the brain being the direct result of specific sensory, motor or cognitive events (Figure 1). ERP is any stereotyped cere-

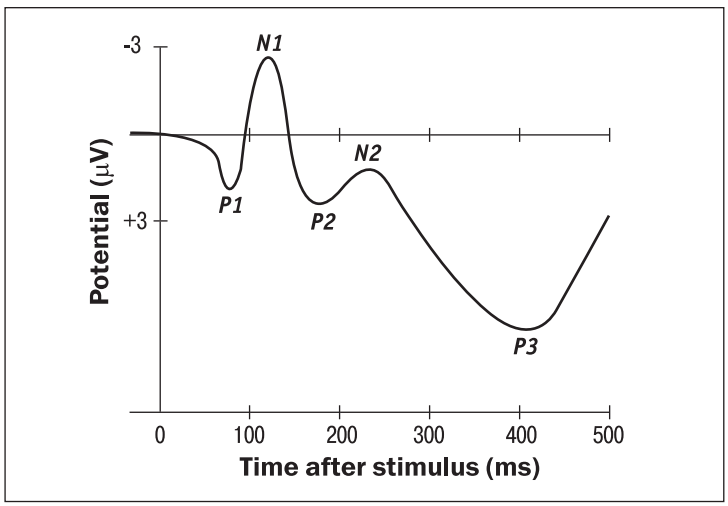


Рисунок 1. Потенціал, що пов'язаний з подією (Event-Related Potential, ERP)
Хвиля сигналу має кілька компонентів ERP, включаючи N100 (*N1*) і P300 (*P3*). Традиційно, ERP відображується з негативними компонентами вгору, а позитивними – донизу [адаптовано з 1, 2].

Figure 1. Event-Related Potential (ERP)
The wave signal has several ERP components including N100 (N1) and P300 (P3). Traditionally, ERP is plotted with negative components upward and positive ones downward [adapted from 1, 2].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ERP – це будь-яка стереотипна церебральна електрофізіологічна реакція на стимул. Вивчення таким шляхом 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. ERPs складаються з декількох компонентів і відображають специфічні нейрокогнітивні процеси [1, 2]. Еквівалентним застосуванням до ERP магнітоенцефалографії (МЕГ) є поле, що пов'язане з подією [англ. – Event-Related Field, ERF]. Потенціали, що пов'язані з подією, є викликаними потенціалами [англ. – Evoked Potentials, EP].

Розрізняють такі ЕР: зорові [англ. – Visual EP, VEP]; слухові [англ. – Auditory EP, AEP], включаючи стовбурові аудиторні [англ. – Brainstem Auditory EP, BAEP]; соматосенсорні [англ. – Somatosensory EP, SSEP], включаючи лазерні [англ. – Laser SSEP, LSSEP]; пов'язані з подією (ERP), включаючи когнітивні [англ. – Cognitive EP, CEP]; моторні [англ. – Motor EP, MEP]; вестибулярні [англ. – Vestibular EP, VestEP]; шкірні симпатичні ЕР [англ. – Skin Sympathetic Response, SSR] та ін. Таким чином, виникають певні термінологічні протиріччя. У сучасній літературі ERP розглядають як синонім ЕР на сенсорні, когнітивні і моторні стимули, тобто об'єднують ЕР під терміном «ERP» [1, 2]. Водночас, ERP і вважають окремим видом ЕР на ендогенні (когнітивні) події, пов'язані з очікуванням, розпізнаванням, прийняттям рішення та ініціацією рухової відповіді. Тобто, відокремлюють сенсорні ЕР та когнітивні ЕР або ERP [3–6].

Хвиля Р300 (Р3) є компонентом ERP, викликаним в процесі прийняття рішення. Р300 вважається ендогенним потенціалом, оскільки його виникнення не пов'язане з фізичними характеристиками стимулу, а є реакцією людини на нього. Р300 відображує процеси, пов'язані з оцінкою стимулу або категоризації. Як правило, цей компонент викликається за допомогою парадигми випадково виникаючої події [англ. s oddball paradigm], в якій малоймовірні цільові елементи змішуються з високоймовірними нецільовими (або «стандартними») елементами. Р300 при ЕЕГ-запису реєструється як позитивне відхилення напруги з латентним періодом (ЛП) (затримка між стимулом і реакцією) 250–500 мс [7, 8].

bral electrophysiological reaction to a stimulus. Studying the brain in this manner provides non-invasive assessment of its functioning. ERP is measured using electroencephalography (EEG) [1, 2].

ERPs have been used for decades to study perception, cognition, emotion, neurological and mental disorders and the brain development during lifetime. ERPs consist of several components and reflect the specific neurocognitive processes [1, 2]. Equivalent application of magnetoencephalography (MEG) to ERPs is a field that is related to an event (Event-Related Field, ERF). The potentials associated with the event are evoked potentials [Evoked Potentials, EP].

The following EPs are distinguished: visual (Visual EP, VEP); auditory (Auditory EP, AEP), including brainstem auditory (Brainstem Auditory EP, BAEP); somatosensory (Somatosensory EP, SSEP), including laser (Laser SSEP, LSSEP); event-related (ERP), including cognitive (Cognitive EP, CEP); Motor (Motor EP, MEP); vestibular (Vestibular EP, VestEP); skin sympathetic EP (Skin Sympathetic Response, SSR) and others. Thus, some terminology contradictions come into being. In modern literature ERP is considered as a synonym for EP to sensory, cognitive and motor stimuli that is combine EP into the term «ERP» [1, 2]. At the same time ERP is regarded as a synonym of EP to endogenous (cognitive) events relating to expectations, recognition, decision making and initiating motor response. Thereby, a distinction is made between sensory EP and cognitive EP or ERP [3–6].

P300 (P3) wave is a component of ERP caused by the process of decision making. P300 is assumed to be an endogenous potential because its appearance is not associated with the physical characteristics of the stimulus, but with a human response to it. P300 reflects the processes related to the stimulus assessment or categorization. Generally, this component is induced by the randomly occurring event paradigm (oddball paradigm) wherein unlikely target elements mixed with highly probable non-target (or «standard») elements. P300 during EEG recording is recorded as a positive voltage deflection with the latency period (LP) (delay between stimulus and response) of 250–500 ms [7, 8].

Викликані потенціали головного мозку та іонізуюча радіація

Церебральна електрична активність надзвичайно чутлива до дії іонізуючої радіації [13, 14]. Науковий інтерес до радіаційних змін ЕР суттєво зріс після Чорнобильської катастрофи. Було показано, що навіть одиничні імпульси рентгенівського випромінювання (потужність дози в імпульсі – $1{,}7 \cdot 10^3$ Гр · $с^{-1}$, поглинута доза за одну експозицію – 0,1 мГр) викликають істотні зміни біоелектричної активності головного мозку [9, 10]. Фактично, було вперше зареєстровано радіаційні ЕР головного мозку [11].

Перші дослідження спонтанної і викликаної активності головного мозку після опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС 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»).

У віддалений період ГПХ наші дослідження виявили стійкі та виражені дозозалежні порушення викликаної церебральної активності за даними SSEP, VEP, AEP та BAEP, які характеризувалися асиметричністю, деформацією компонентів та порушенням амплітудно-часових параметрів. Так, ЛП SSEP у 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 та 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 активність специфічного відділу сомато-сенсорної аферентної системи (лемніскова система) була знижена, а неспецифічного (екстралемніскова система) – патологічно підвищена, що свідчить про дисфункцію кортико-лімбико-ретикулярного комплексу з порушенням церебральних «сенсорних воріт». Встановлено збільшення амплітуди та скорочення ЛП компонентів VEP на обертання шахового патерну P100 та N145 та збільшення ЛП P300, що відбиває іритацію асоціативних та специфічних таламічних ядер

Brain evoked potentials and ionizing radiation

Cerebral electrical activity is extremely sensitive to ionizing radiation [13, 14]. 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 – $1.7 \cdot 10^3$ Gy · s^{-1}, absorbed dose per one exposure – 0.1 mGy) cause significant changes in brain bioelectrical activity [9, 10]. In fact, it was the first recorded radiation EP of brain [11].

The first researches of spontaneous and induced brain activity after exposure due to the Chornobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) accident were performed at the All-Union Scientific Center for Radiation Medicine of the AMS of USSR (now State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Science of Ukraine») and the Institute for Biophysics of the MH of USSR (now State scientific center of the RF Federal State budget institution «Federal medical biophysical center named after AI Burnazyan»).

In the remote period of acute radiation syndrome (ARS) our study 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 LP 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 associative ones. In the remote period of ARS pathological changes in the anterior parts of left, dominant hemisphere were discovered, during which the activity in a specific part of somato-sensory afferent system (lemniscus system) was reduced and in a nonspecific one (extralemniscus system) was abnormally increased 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

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

і дисфункцію стріарних ядер. Це свідчить про порушення центральних механізмів зорової аферентної системи і кірково-підкіркових 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. Установлений прямий зв'язок між амплітудою пізніх компонентів ВАЕР та поглинутою дозою опромінення для VI (таламічного) (r=0,47) і VII (таламо-кортикального) (r=0,82) компонентів [12–26].

У віддалений період після опромінення у діапазоні малих доз нами було виявлено дозозалежне порушення інформаційних процесів головного мозку в УЛНА на ЧАЕС, включаючи персонал Чорнобильської зони відчуження, на підставі аналізу SSEP, VEP, ВАЕР і АЕР. SSEP відрізнялися топографічними аномаліями у лівій скронево-тім'яній ділянці збільшенням контрлатеральних ЛП і зменшенням контрлатеральних амплітуд таламокортикального компоненту 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 VEP та збільшення s P200 при збільшенні амплітуди N145. Цей патерн VEP в УЛНА на ЧАЕС свідчив про іритацію лімбічних структур з порушенням центральних механізмів зорової аферентної системи і кірково-підкіркових процесів обробки зорової інформації. В УЛНА виявлені 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 [12–17, 20–23, 24–35]. У персоналу Чорнобильської зони відчуження і УЛНА на ЧАЕС було виявлено збільшення ЛП і зменшення амплітуди SSR [36].

В УЛНА на ЧАЕС також були виявлені порушення ЕР у вигляді зменшення амплітуди та 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 [37].

Після опромінення у 50,4 % випадків за даними АЕР виявлена дисфункція сенсорно-інтегративних систем стовбура головного мозку. Превалюють порушення на понтомезенцефальному і мезенцефальному рівнях, що є морфофункціональною підставою

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 extend 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 for VI (thalamic) (r = 0,47) and VII (thalamo-cortical) (r = 0,82) components [12–26].

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 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 interpeak intervals I–V and III–V lengthening were revealed in liquidators indicating disturbance of sensory information processing on stem level [12–17, 20–35]. In the Chornobyl exclusion zone staff and clean-up workers LP increase and amplitude decrease of SSR were found [36].

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 with multifactorial brain damage, primarily cerebrovascular, as well [37].

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 pre-

для порушень вегетативної регуляції [38]. За допомогою VEP у 65 % опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС виявлені патологічні зміни з перевагою порушень на рівні нервового апарату ока (54,5 % випадків) [39]. Залишаються зміненими амплітудно-часові параметри SSEP у віддалений період після впливу малих доз іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС [40].

В результаті комплексного нейропсихологічного дослідження і реєстрації когнітивних слухових ERP з використанням трьохстимульної «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 і подовження P3. Найбільші відмінності ЛП були 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. Виявлено зменшення амплітуди P300 у всіх областях головного мозку. Найбільші відхилення у ЛП компоненту P300 в УЛНА зареєстровані теж в лобній ділянці лівої півкулі. Встановлено уповільнення сприйняття, обробки і аналізу інформації в поєднанні з ослабленим гальмування 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 [41–43]. Водночас, ці дослідження не мали дозиметричного супроводу.

Тобто, цілком слушною є наша гіпотеза щодо радіаційно-індукованого порушення кортикально-лімбічного нейрогенезу як церебрального базису міжпівкульної асиметрії головного мозку і нейрокогнітивного дефіциту після опромінення [44].

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

МЕТА

Оцінити особливості інформаційних процесів головного мозку і когнітивного функціонування у віддалений період після опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС за допомогою когнітивних викликаних потенціалів P300.

vailed which is the morphofunctional basis for autonomic regulation disorders [38]. In 65 % of persons exposed due to the Chornobyl accident abnormalities characterized by predominance dirorders at the level of the nervous apparatus system of the eye (54.5% of cases) were revealed using VEP [39]. SSEP amplitude-time parameters in the remote period after exposure to low doses of ionizing radiation due to the Chornobyl accident remain altered [40].

Higher mental functions impairment (aspontaneity, fatigue, auditory-verbal and visual memory as well as higher motor functions deterioration) and ERP changes were shown in the Chornobyl 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 the frontal area of the 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 [41–43]. However, these studies did not have dosimetry support.

That is, our hypothesis concerning radiation-induced impairment of the cortical-limbic cerebral neurogenesis as a basis of interhemispheric asymmetry of the brain and neurocognitive deficit after irradiation is most likely reasonable [44].

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

OBJECTIVE

To evaluate features of brain information processes and cognitive functioning in the remote period after radiation exposure due to the Chornobyl accident by means of cognitive evoked potentials P300.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Поперечне клінічне дослідження УЛНА на ЧАЕС з внутрішнім (опромінені до 50 мГр) і зовнішнім неекспонованим контролями. До дослідження включено 128 осіб: 112 УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 років чоловічої статі з наявністю записів про радіаційні дози у Клініко-епідеміологічному реєстрі (КЕР) Державної Установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (основна група) та 16 неекспонованих внаслідок Чорнобильської катастрофи осіб (група порівняння).

Критеріями включення до основної групи були: участь в ЛНА на ЧАЕС у 1986–1987 роках; чоловіча стать, праворукість, вік до 65 років; наявність записів про радіаційні дози. Критеріями виключення в основній групи були: виражена соматоневрологічна і психічна патологія у стадії декомпенсації; черепно-мозкові травми; нейроінфекційні і демієлінізуючі захворювання; зловживання психоактивними речовинами.

Критеріями включення до групи порівняння були: чоловіча стать; праворукість, вік 40–65 років та відсутність додаткової до природного фону радіоактивності, опромінення за винятком медичних діагностичних рентгенологічних процедур та авіаперельотів. Критерії виключення в групі порівняння містили, крім таких, як у основній групі, статус постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС та наявність додаткового опромінення.

Дослідження проведені у 2014–2016 роках у відділі радіаційної психоневрології Інституту клінічної радіології ННЦРМ. Дослідження проводилось за інформованою згодою обстежуваних у відповідності з етичними нормами Гельсінкської Декларації.

На момент обстеження середній вік УЛНА (M ± SD) складав (57,3 ± 5,9) року, діапазон 44–65 років, а неекспонованих s (57,3 ± 6,5) року, діапазон 44–65 років.

Дози опромінення знаходилися у діапазоні 0,0002–1,23 Гр при середній арифметичній дозі (M ± SD) (0,2 ± 0,2) Гр та середній геометричній дозі 0,1 Гр. Розподіл доз наведено на рис. 2.

В усіх обстежених була хронічна цереброваскулярна патологія легкого та помірного ступеня (дисциркуляторна енцефалопатія I–II ступеня) у вигляді хронічної ішемії головного мозку (МКХ-10: I67.8), церебрального атеросклерозу (МКХ-10: I67.2) та гіпертонічної енцефалопатії (МКХ-10: I67.4). Крім того, у пацієнтів виявлялися ознаки церебрастенічного синдрому (органічного емоційно-лабільного [астенічного] розладу, МКХ-10: F06.6).

MATERIALS AND METHODS

Cross-sectional clinical study of the Chornobyl clean-up workers with internal (exposed up to 50 mGy) and external unexposed control groups. The study included 128 persons: 112 Chornobyl male clean-up workers in 1986–1987 with the presence of records regarding radiation doses in clinical and epidemiological registry (KER) of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NRCRM) (main group) and 16 unexposed persons (control group).

The inclusion criteria in the main group were: participation in the Chornobyl clean-up works in 1986–1987; males; right-handing; age up to 65 years; availability of radiation doses. The exclusion criteria in the main group were: manifested somatoneurological and psychiatric pathology in the decompensated stage; head injuries; neuroinfectious and demyelinating diseases; substance abuse.

The inclusion criteria in the comparison group were: males; right-handing; age 40–65 years and absence of additional radioactivity impact over the natural background except for medical diagnostic radiological procedures and air flights. Exclusion criteria in the comparison group, besides those in the main group, were the status of the victim due to the Chornobyl accident and the presence of additional exposure.

The research was performed in 2014–2016 in the Department of Radiation psychoneurology of Institute of Clinical Radiology of NRCRM. The study was conducted by subjects informed consent in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration.

At the time of the survey the average age of clean-up workers (M ± SD) was (57.3 ± 5.9) years, range 44–65 years, and of unexposed persons was (57.3 ± 6.5) years, range 44–65 years.

The radiation doses were within the range 0.0002–1.23 Gy, with the arithmetic mean dose (M ± SD) of (0.2 ± 0.2) Gy and the geometric mean dose of 0.1 Gy. Dose distribution shown in Figure 2.

All the patients had chronic cerebrovascular pathology from mild to moderate severity degree (dyscirculation encephalopathy of I–II degree) as a chronic cerebral ischemia (ICD-10: I67.8), cerebral artherosclerosis (ICD-10: I67.2) and hypertensive encephalopathy (ICD-10: I67.4). In addition, patients manifested symptoms of cerebral asthenic syndrome (Organic emotionally labile [asthenic] disorder, ICD-10: F06.6).

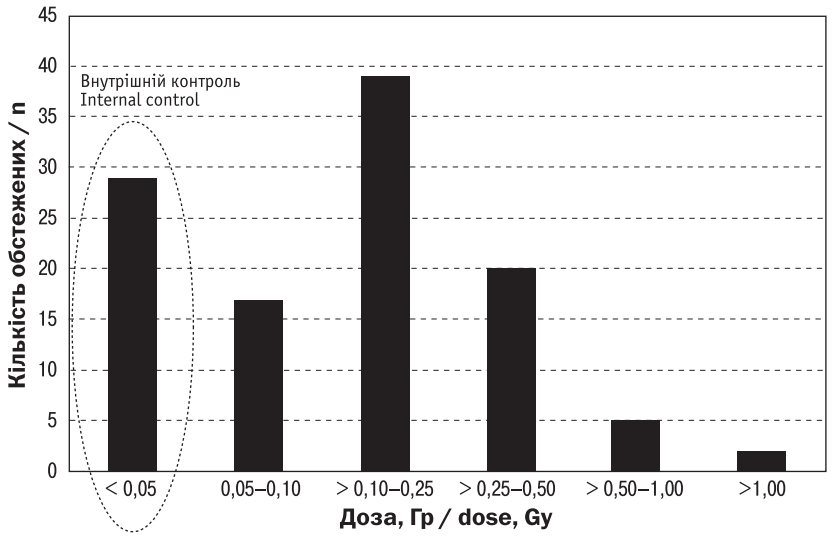


Рисунок 2. **Розподіл доз опромінення**

Figure 2. **Distribution of doses**

Соціально-демографічна характеристика обстежених пацієнтів наведена у табл. 1, з якої витікає, що за місцем проживання (міста/села), рівнем освіти та соціальним статусом обстежені основної групи і групи порівняння статистично значуще не відрізнялися.

Реєстрацію когнітивних слухових ERP виконували за допомогою комп'ютерного 24-канального елект-

Socio-demographic characteristics of the patients studied presented in Table 1 from which it follows that the residence (urban / rural), education level and social status examined in the main group and in the comparison group did not differ statistically significant.

Cognitive auditory ERP registration was performed by computer 24-channel electroencephalo-

Таблиця 1

Соціально-демографічна характеристика обстежених осіб

Table 1

Socio-demographic characteristics of the patients studied

Характеристика Characteristic	Основна група The main group (n = 112)	χ^2 / точний критерій Фішера Fisher's exact test*	p	Група порівняння The comparison group (n = 16)
Міські мешканці Urban residents	87 (77,7 %)	0,62	= 0,40	11 (68,7 %)
Сільські мешканці Rural residents	25 (22,3 %)		= 0,31	5 (31,3 %)
Вища освіта Higher education	51 (45,5 %)	0,65	= 0,42	9 (46,8 %)
Середня спеціальна освіта Secondary specialized education	43 (38,4 %)		= 0,22	4 (25,0 %)
Середня освіта Secondary education	18 (16,1 %)		= 0,51	3 (18,8 %)
Високий соціально-побутовий та економічний статус High social and economic status	13 (11,6 %)		= 0,32	3 (18,8 %)
Задовільний соціально-побутовий та економічний статус Adequate social and economic status	50 (44,6 %)	0,76	= 0,38	9 (56,2 %)
Незадовільний соціально-побутовий та економічний статус Inadequate social and economic status	49 (43,8 %)		= 0,12	4 (25,0 %)

Примітка. * – при кількості спостережень 5 і менше застосовували односторонній точний критерій Фішера.
Note. * – when the number of observations was 5 and less one-sided Fisher exact test used.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

роенцефалографа «BRAINTEST» виробництва науково-виробничого підприємства «DX-системи» (м. Харків, Україна). Визначали як абсолютні показники амплітуди та ЛП компонента Р300 у 16 відведеннях ЕЕГ, так і коефіцієнти латеральності (міжпівкульної асиметрії) відповідних психофізіологічних показників [26] за формулою (1):

$$K_{лат} = (L\text{-}R) / (L+R) \cdot 100, \quad (1)$$

де $K_{лат}$ – коефіцієнт латеральності; R – параметр Р300 симетричної ділянки правої півкулі головного мозку, L – лівої.

Знак «+» в отриманому значенні вказував на латералізацію збільшення показника до лівої півкулі, «-» – відповідно, збільшення до правої.

В дослідженні використовували двостимульну парадигму випадково виникаючої події (oddball paradigm), яка передбачала пред'явлення у випадковій послідовності серії двох стимулів, один з яких є «незначущим» (частий), а інший – «значущий» (рідкий). Підраховували кількість помилок при підрахунку значущих стимулів. Використовували слухові стимули у вигляді клацань з частотою пред'явлення фонового стимулу 1000 Гц та вірогідністю 70 %, значущого стимулу 2000 Гц та вірогідністю 30 %. Перед обстеженням досліджуваному демонстрували значущий і фоновий стимули та надавали інструкцію подумки рахувати «значущі» стимули і не реагувати на фонові. Обстеження проводили в першій половині доби у стані активного неспання за умови відсутності прийому лікарських засобів. Компонент Р300 когнітивниого слухового ERP визначали за максимальною амплітудою від ізолінії в діапазоні ЛП 250–400 мс. Параметри та умови реєстрації Р300 наведені в табл. 2.

Електронні таблиці Excel (MS Windows) були використані як структура баз даних для накопичування, зберігання та аналізу інформації. Статистичний аналіз проведено у програмі Statistica 10.0 (StatSoft) за допомогою параметричних і непараметричних критеріїв.

РЕЗУЛЬТАТИ

В основній групі у порівнянні з неекспонованими виявлена просторова зміна амплітудно-часових параметрів компоненту Р300 слухових когнітивних ERP. Так, при загальній тенденції до зменшення амплітуди Р300 в експонованій групі, спостерігається й тенденція до білатерального збільшення амплітуди в передніх лобних та правій скроневій ділянках. У передніх

graph system «BRAINTEST» manufactured by the Research and Production Company «DX-systems» (Kharkiv, Ukraine). Both absolute amplitude and latency indicators of P300 component in 16 EEG electrode sites were measured whereas laterality factors (interhemispheric asymmetry) of psychophysiological parameters [26] were defined by the formula:

$$LF = (L\text{-}R) / (R+L) \cdot 100\ \%, \quad (1)$$

where LF – laterality factor; R – P300 parameter in the symmetric part of the right hemisphere of the brain, L – in the left one.

Sign «+» in the resulting value points to the shift of index parameters increasing to the left hemisphere, «-» – shift to the right one, respectively.

In the present study two-stimulus accidentally arisen event paradigm (oddball paradigm) was applied which included the random presentation of series consisting of two stimuli, one of which was «insignificant» (frequent or background) and the other one was «significant» (rare). The number of errors in counting significant stimuli was taken into account. Auditory stimuli in the form of clicks with a background stimulus frequency of 1000 Hz and a probability of 70 %, along with a significant stimuli frequency of 2000 Hz and a probability of 30 % were used. Before the test both significant and background stimuli was shown to an examinee and he was given an instruction to count inwardly «significant» stimuli and not respond to the background ones. An examination was conducted before the afternoon in a state of active wakefulness provided that taking no drugs. P300 component of auditory ERP was determined by the maximum amplitude from the baseline in the latency range of 250–400 ms LP. P300 parameters and registration conditions shown in Table 2.

Spreadsheets Excel (MS Windows) were used as the database structure for the data accumulation, storage and analysis. Statistical analysis was performed in the analytics software package Statistica 10.0 (StatSoft) using parametric and non-parametric criteria.

RESULTS

In the main group as compared with the unexposed amplitude-time spatial change of parameters of P300 component auditory cognitive ERP has been detected. Thus, with the general tendency to the P300 amplitude reduction there is a trend to bilateral amplitude decrease in the frontal anterior and right temporal areas in the exposed group. In the frontopolar

Таблиця 2
Параметри/характеристики та умови реєстрації Р300

Table 2
P300 parameters/characteristics and registration conditions

Параметри/характеристики Parameters/characteristics	Умови / conditions
Стимул / stimulus:	
➤ модальність modality	➢ слухова auditory
➤ стимуляція stimulation	➢ бінауральна у ситуації випадково виникаючої події (двостимульна oddball paradigm) binaural in the situation of the oddball event (two-stimulus oddball paradigm)
➤ частота тону tone frequency	➢ 2000 Гц (значущий), 1000 Гц (фоновий) 2000 Hz (significant), 1000 Hz (background)
➤ вірогідність появи probability	➢ 30 % (значущий), 70 % (фоновий) 30 % (significant), 70 % (background)
➤ кількість значущих стимулів number of significant stimuli	➢ 25
➤ тривалість стимулу stimulus duration	➢ 47 мс 47 ms
➤ інтенсивність intensity	➢ 80 дБ 80 dB
➤ період між стимулами interstimulus period	➢ 1 с 1 s
Процедура дослідження та інструкції / the examination procedure and instructions:	
➤ положення досліджуваного examinee position	➢ сидячи в кріслі в розслабленому стані sitting in the arm-chair being relaxed
➤ очі eyes position	➢ заплющені closed
➤ інструкції instructions	➢ подумки рахувати значущий стимул, ігноруючи фоновий; повідомити експериментатору кількість нарахованих стимулів to count inwardly significant stimuli ignoring background ones; tell the experimenter the amount of the counted stimuli
Параметри реєстрації та усереднення / registration and averaging parameters:	
➤ монтаж montage	➢ монополярно, система "10-20" monopolar, international 10-20 system
➤ електроди electrode sites	➢ Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1,O2 ➢ об'єднаний A1/A2
➤ референтний електрод reference electrode	joint A1/A2
➤ заземлення grounding	➢ Fpz
➤ частотна смуга frequency band	➢ 0,01-30 Гц 0.01-30 Hz
➤ епоха аналізу analysis epoch	➢ 750 мс 750 ms
➤ режекція артефактів artifact rejection	➢ ± 100 мкВ ± 100 μV
➤ число усереднень averaging number	➢ 25

фронтальних відведеннях (Fp1 і Fp2) коефіцієнт латеральності амплітуди складав в основній групі [M ± SD] (2.2 ± 25.7) мкВ, а в групі порівняння – (17.4 ± 30.6) мкВ (t = 2.5; p = 0.01; ANOVA F = 6.5; P = 0.01). Виявлено дифузне збільшення ЛП після опромінення, однак у задньому правому скроневому відведенні (Т6) спостерігали тенденцію до скорочення латент-

leads (Fp1 and Fp2) amplitude laterality factor was [M ± SD] (2.2 ± 25.7) μV in the main group, and in the comparison group – (17.4 ± 30.6) μV, respectively (t = 2.5 ; p = 0.01; ANOVA F = 6.5; p = 0.01). The diffuse LP increase after exposure has been revealed, however, in the back right temporal lead (T6) there has been a tendency to the P300 latency reduction in

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ності Р300 в експонованій групі порівняно з неопроміненими [M±SD]: (328,8 ± 35,6) та (332,6 ± 38,4) мс, відповідно t = -0,4; p = 0,71).

Після експертного контролю якості зареєстрованих когнітивних потенціалів Р300 були отримані такі розбіжності між УЛНА, опроміненими в дозах < 0,05 Гр (внутрішній контроль), і експонованими у дозах ≥ 0,05 Гр (табл. 3). При загальній дозозалежній тенденції до зменшення амплітуди і збільшення ЛП спостерігається тенденція до підвищення амплітуди Р300 у правій гемісфері в УЛНА, опромінених у дозах ≥ 0,05 Гр. Зміни інформаційних і когнітивних процесів у лівій фронто-темпоральній ділянці мають дозозалежний характер: їх вираженість більше після опромінення ≥ 0,05 Гр, ніж < 0,05 Гр (t = 1,1–2,3; p = 0,08–0,03). Причому при дозах > 0,05 Гр кількість помилок у підрахунку значущих стимулів зростає, що свідчить про дефіцит уваги.

Після експертного контролю якості зареєстрованих когнітивних потенціалів Р300 були отримані дозозалежні латералізовані (міжпівкульної асиметрії) особливості амплітуди і ЛП в лівій гемісфері, особливо, у лівій фронто-темпоральній ділянці, як наведено на рис. 3 та 4. За дозозалежним збільшенням латентності Р300 у лівій лобно-скроневій ділянці, простежено зростання амплітуди цього компонента у передніх відділах мозку з латералізацією цього зростання до правої гемісфери. Тобто, простежені дозозалежні особливості інформаційних процесів головного мозку людини, особливо у лівій лобно-скроневій ділянці вже при дозах > 0,05 Гр у віддалений період після опромінення.

Як наведено на рис. 5, зі зростанням дози опромінення збільшується кількість помилок у підрахунку «значущих» слухових сигналів, особливо, при дозах > 0,5 Гр.

Отримано значущу залежність зменшення амплітуди когнітивного компонента Р300 у проекції заднього відділу верхньої скроневої звивини (зона Верніке) пропорційно до радіаційної дози при опроміненні в дозах більше 0,05 Гр, як наведено на рис. 6.

Отримано значущу залежність збільшення ЛП когнітивного компонента Р300 у проекції заднього відділу верхньої скроневої звивини (зона Верніке) пропорційно до радіаційної дози при опроміненні у дозах більше 0,5 Гр, як наведено на рис. 7.

Тобто, зі зростанням дози опромінення інформаційні процеси і когнітивні функції погіршуються. Причому ці зміни переважно локалізуються у лівій лобно-скроневій ділянці головного мозку та, особливо, у зоні Верніке.

the exposed group as compared with the non-irradiated [M ± SD] (328.8 ± 35.6) and (332.6 ± 38.4) ms, respectively, t = -0.4; p = 0.71).

After the expert control of the registered cognitive potentials P300 quality the following differences between the clean up workers exposed at doses < 0.05 Gy (internal control) and exposed at doses ≥ 0.05 Gy have been obtained (Table 3). With a general dose-dependent trends to the amplitude decrease and LP increase there is a tendency to the P300 amplitude increase in the right hemisphere in the clean up workers irradiated at doses ≥ 0.05 Gy. Information and cognitive processes changes in the left fronto-temporal area are dose-dependent, their severity is greater after exposure at ≥ 0.05 Gy than at < 0.05 Gy (t = 1.1–2.3; p = 0.08-0.03). At that at doses > 0.05 Gy the number of errors while the significant stimuli calculating increases indicating a deficit of attention.

After the expert control of the registered cognitive potentials P300 quality dose-dependent lateralized (interhemispheric asymmetric) features of amplitude and LP in the left hemisphere, particularly in the left fronto-temporal area, have been acquired as shown in Figures 3 and 4. With the dose-dependent P300 latency increase in the left fronto-temporal area the amplitude increase of this component was traced in the anterior parts of brain along with the lateralization of that growth to the right hemisphere. That is the dose-dependent features of the human brain information processes, especially in the left fronto-temporal area, have been observed even at doses > 0.05 Gy in the remote period after irradiation.

As shown in Figure 5, with the radiation dose increase the number of errors while calculating «significant» auditory signals is growing, especially at doses > 0.5 Gy.

The significant relationship of the cognitive component P300 amplitude reduction in the projection of the posterior superior temporal gyrus (Wernicke's area) proportionally to the irradiation dose at doses > 0.05 Gy has been obtained, as shown in Figure 6.

The significant relation of the P300 cognitive component LP increase in the projection of the posterior superior temporal gyrus (Wernicke's area) proportionally to the irradiation dose has been obtained at doses > 0.5 Gy, as shown in Figure 7.

That is, with the irradiation dose increasing the information processes and cognitive functions deteriorate. Moreover, these changes are mainly localized in the left fronto-temporal area of the brain, especially in the Wernicke's area.

Таблиця 3

Амплітудно-часові характеристики та міжпівкульна асиметрія компонента Р300 слухових когнітивних ERP в УЛНА, опромінених у дозах < 0,05 Гр (внутрішній контроль) та у дозах > 0,05 Гр

Table 3

Amplitude-time characteristics and interhemispheric asymmetry of auditory cognitive ERP P300 component in the clean-up workers exposed at doses < 0.05 Gy (internal control) and at doses > 0.05 Gy

ЕЕГ відведення EEG lead	УЛНА, < 0,05 Гр Clean-up workers, < 0,05 Gy (M ± SD)	t	p	УЛНА, ≥ 0,05 Гр Clean-up workers, ≥ 0,05 Gy (M ± SD)
		Амплітуда, мкВ / Amplitude, μV		
Fp1	4,8 ± 3,0	0,4	= 0,70	4,5 ± 3,0
Fp2	4,5 ± 2,7	0,4	= 0,67	4,2 ± 2,6
F3	4,8 ± 2,3	1,2	= 0,21	4,1 ± 2,1
F4	4,4 ± 2,2	0,4	= 0,67	4,1 ± 2,1
F7	4,5 ± 2,2	0,4	= 0,65	4,2 ± 2,1
F8	4,3 ± 2,1	0,01	= 0,99	4,3 ± 2,2
C3	4,6 ± 2,2	0,8	= 0,42	4,1 ± 2,2
C4	4,3 ± 1,9	0,5	= 0,64	4,0 ± 2,2
T3	4,6 ± 2,0	0,6	= 0,24	4,0 ± 2,2
T4	4,3 ± 2,2	0,2	= 0,81	4,2 ± 2,3
T5	4,6 ± 1,8	0,9	= 0,37	4,1 ± 2,2
T6	4,5 ± 1,7	0,8	= 0,43	4,1 ± 2,3
P3	4,3 ± 1,7	0,2	= 0,87	4,2 ± 2,3
P4	4,1 ± 1,6	-0,1	= 0,94	4,2 ± 2,4
O1	4,2 ± 1,8	0,1	= 0,94	4,2 ± 2,4
O2	4,1 ± 1,8	-0,2	= 0,81	4,3 ± 2,5
		Латеральність амплітуди, % / Amplitude laterality factor, %		
Fp1-Fp2	5,1 ± 27,0	0,6	= 0,54	1,1 ± 25,2
F3-F4	9,0 ± 21,4	2,3	= 0,02	-3,9 ± 22,1
F7-F8	-3,2 ± 22,5	-0,4	= 0,68	-1,0 ± 19,7
C3-C4	1,7 ± 11,8	0,4	= 0,68	-0,4 ± 21,8
T3-T4	5,2 ± 23,9	0,7	= 0,48	1,4 ± 20,2
T5-T6	1,2 ± 18,2	-0,2	= 0,82	2,4 ± 21,5
P3-P4	2,2 ± 10,9	0,5	= 0,58	-0,1 ± 17,9
O1-O2	0,2 ± 15,5	0,2	= 0,83	-0,7 ± 17,1
		ЛП, мс / LP, ms		
Fp1	325,1 ± 42,5	-0,1	= 0,93	325,8 ± 28,3
Fp2	328,7 ± 41,9	0,6	= 0,54	323,9 ± 25,4
F3	326,7 ± 45,1	-0,3	= 0,78	329,2 ± 32,8
F4	323,2 ± 43,6	-0,2	= 0,85	324,9 ± 30,7
F7	321,2 ± 34,1	-1,1	= 0,29	330,3 ± 33,2
F8	320,0 ± 32,6	-0,6	= 0,53	325,1 ± 32,5
C3	316,2 ± 31,0	-1,8	= 0,067	331,9 ± 33,7
C4	325,4 ± 43,8	-0,6	= 0,57	330,9 ± 36,0
T3	321,8 ± 35,0	-1,5	= 0,13	335,5 ± 35,5
T4	316,1 ± 34,2	-1,3	= 0,19	327,8 ± 35,2
T5	324,3 ± 35,9	-1,4	= 0,16	337,7 ± 33,6
T6	320,8 ± 34,3	-1,3	= 0,20	332,7 ± 36,3
P3	321,3 ± 32,7	-1,7	= 0,09	336,2 ± 34,7
P4	318,0 ± 33,4	-2,0	= 0,05	334,7 ± 33,0
O1	321,9 ± 40,5	-1,8	= 0,07	339,7 ± 36,9
O2	319,2 ± 41,1	-2,2	= 0,03	340,7 ± 37,7
		Латеральність ЛП, % / LP laterality factor, %		
Fp1-Fp2	-0,6 ± 3,2	-1,3	= 0,19	0,3 ± 2,2
F3-F4	0,5 ± 1,6	-0,2	= 0,81	0,6 ± 2,5
F7-F8	0,2 ± 2,8	-1,0	= 0,32	0,8 ± 2,2
C3-C4	-1,2 ± 4,3	-2,0	= 0,06	0,2 ± 2,0
T3-T4	0,9 ± 2,7	-0,4	= 0,72	1,1 ± 3,0
T5-T6	0,5 ± 3,2	-0,2	= 0,85	0,6 ± 2,3
P3-P4	-0,6 ± 2,3	0,6	= 0,53	0,2 ± 2,0
O1-O2	0,4 ± 2,9	1,2	= 0,23	-0,1 ± 1,3
Помилки підрахування значущих стимулів, кількість Significant stimuli calculating errors, number	0,8 ± 1,0	-0,9	= 0,38	1,2 ± 2,3

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

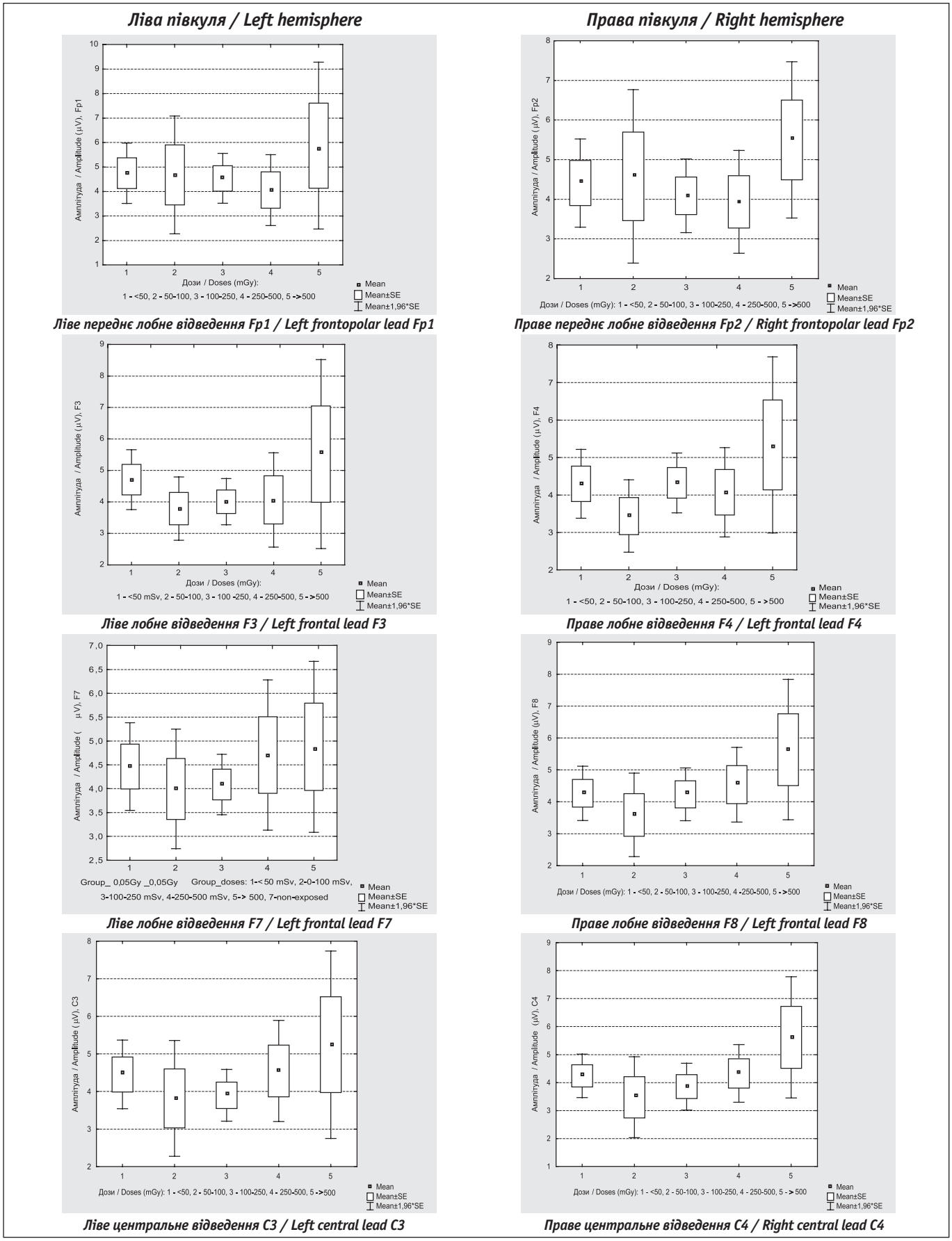
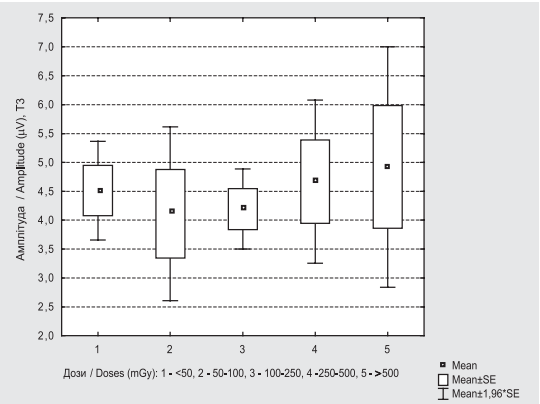


Рисунок 3. **Асиметричне зменшення амплітуди когнітивного компонента Р300 залежно від дози опромінення**

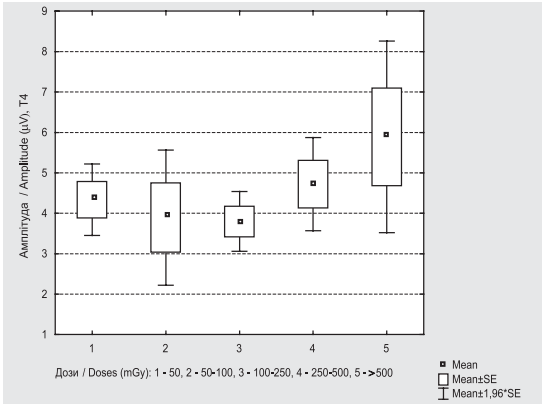
Figure 3. **Asymmetrical P300 cognitive component amplitude reduction depending on the irradiation dose**

Ліва півкуля / Left hemisphere

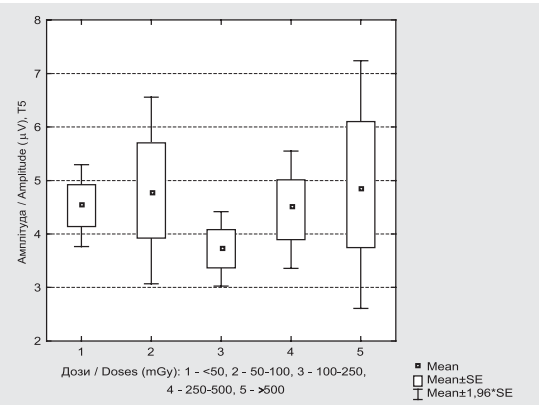


Ліве переднє скроневе відведення T3 / Left anterior temporal lead T3

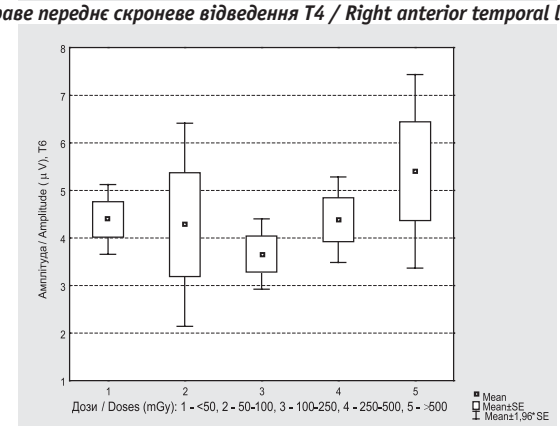
Права півкуля / Right hemisphere



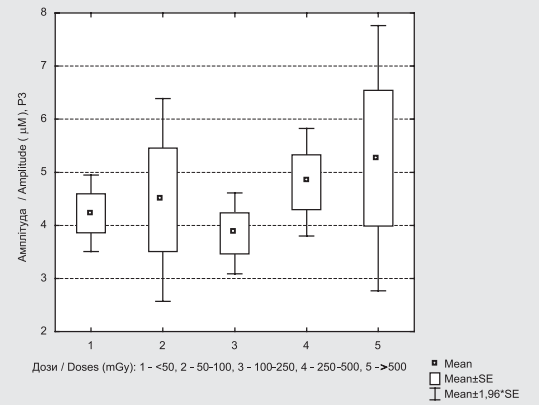
Праве переднє скроневе відведення T4 / Right anterior temporal lead T4



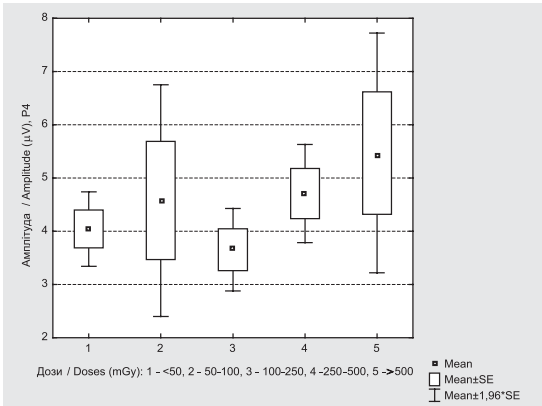
Ліве заднє скроневе відведення T5 / Left posterior temporal lead T5



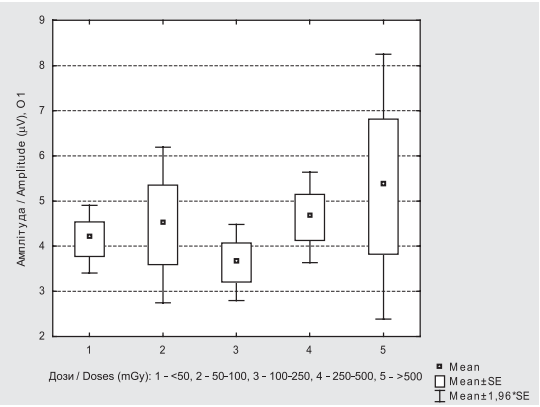
Праве заднє скроневе відведення T6 / Right posterior temporal lead T6



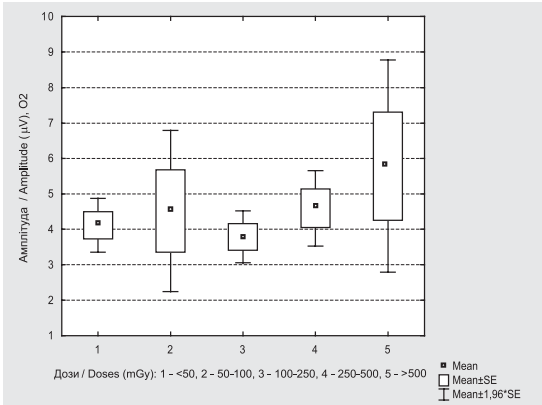
Ліве тім'яне відведення P3 / Left parietal lead P3



Праве тім'яне відведення P4 / Right parietal lead P4



Ліве потиличне відведення O1 / Left occipital lead O1



Праве потиличне відведення O2 / Right occipital lead O2

Рисунок 3 (продовж.). **Асиметричне зменшення амплітуди когнітивного компонента P300 залежно від дози опромінення**

Figure 3 (cont.). **Asymmetrical P300 cognitive component amplitude reduction depending on the irradiation dose**

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

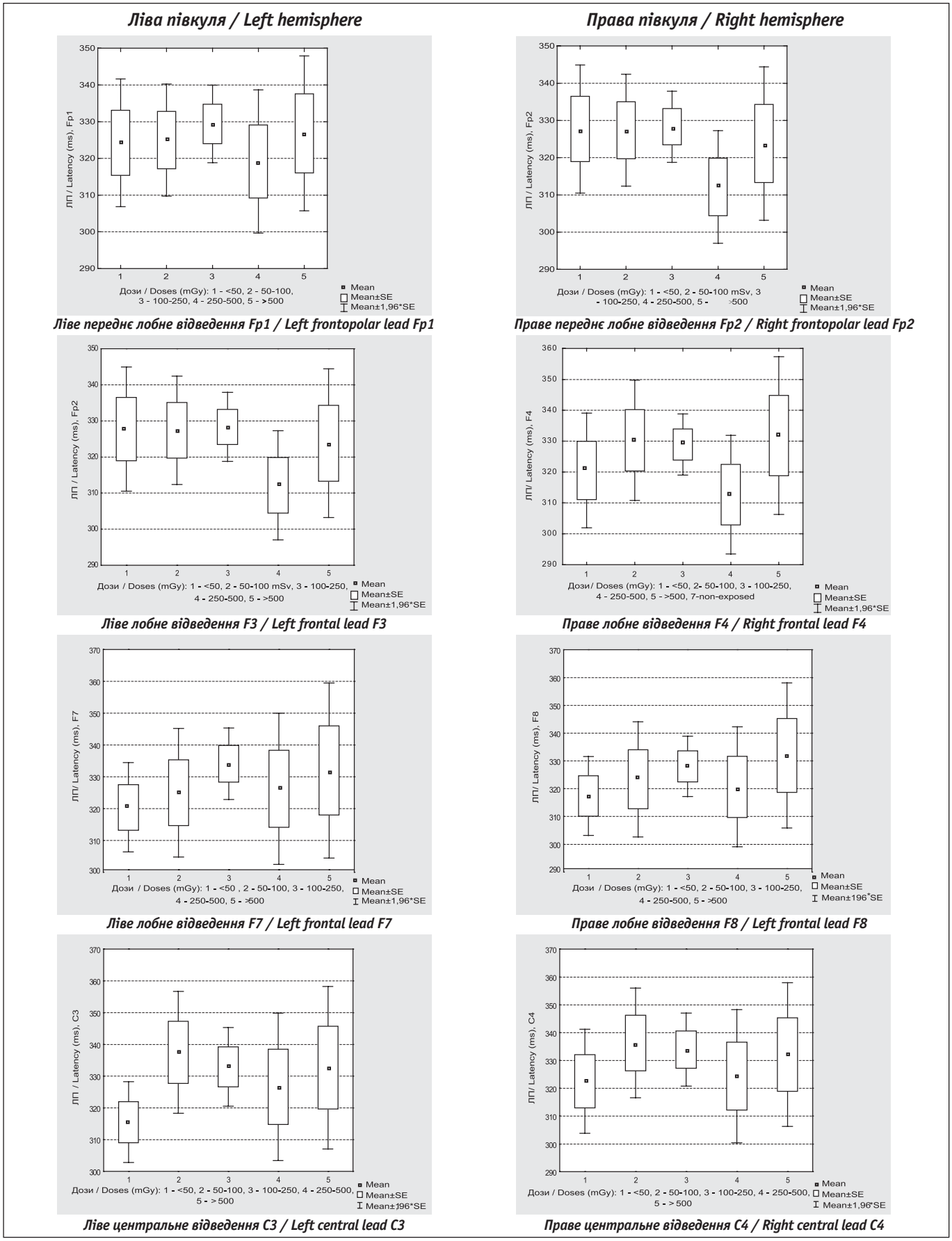
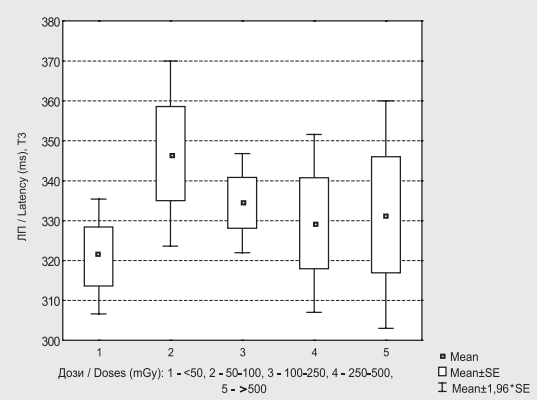


Рисунок 4. **Асиметричне збільшення латентного періоду когнітивного компонента Р300 у лівій гемісфері залежно від дози опромінення**

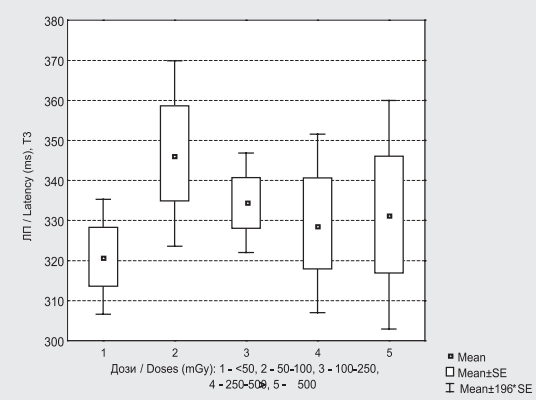
Figure 4. **Asymmetrical P300 cognitive component latency increase in the left hemisphere depending on the irradiation dose**

Ліва півкуля / Left hemisphere

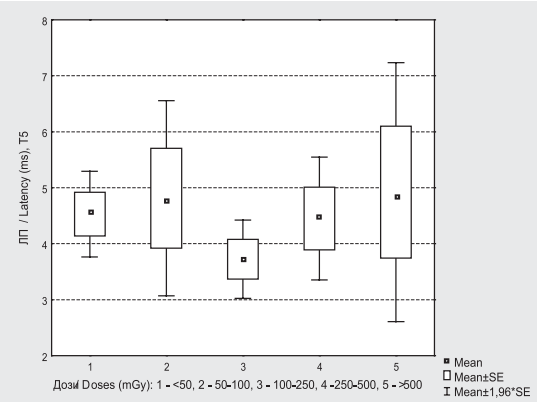


Ліве передньо скроневе відведення T3 / Left anterior temporal lead T3

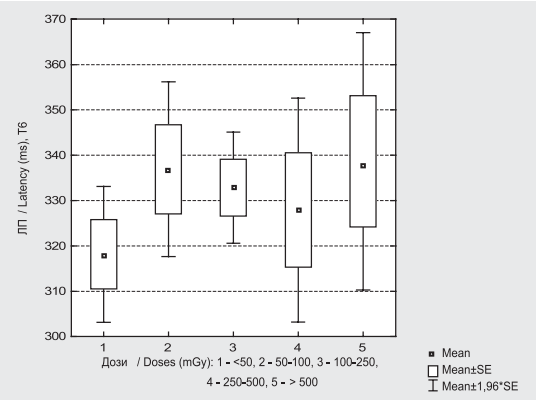
Права півкуля / Right hemisphere



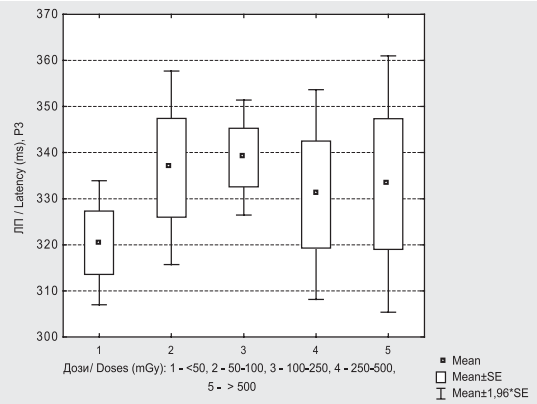
Праве передньо скроневе відведення T4 / Right anterior temporal lead T4



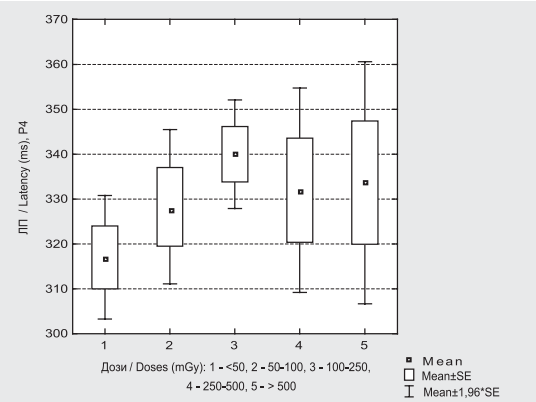
Ліве заднє скроневе відведення T5 / Left posterior temporal lead T5



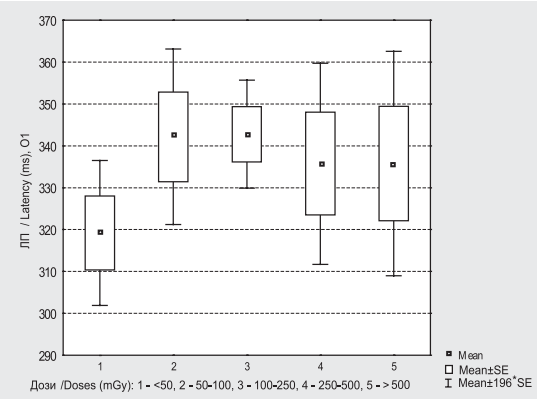
Праве заднє скроневе відведення T6 / Right posterior temporal lead T6



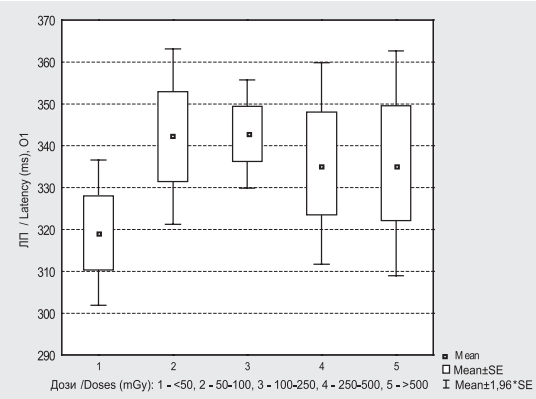
Ліве тім'яне відведення P3 / Left parietal lead P3



Праве тім'яне відведення P4 / Right parietal lead P4



Ліве потиличне відведення O1 / Left occipital lead O1



Праве потиличне відведення O2 / Right occipital lead O2

Рисунок 4 (продовж.). Асиметричне збільшення латентного періоду когнітивного компонента P300 у лівій гемісфері залежно від дози опромінення

Figure 4 (cont.). Asymmetrical P300 cognitive component latency increase in the left hemisphere depending on the irradiation dose

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

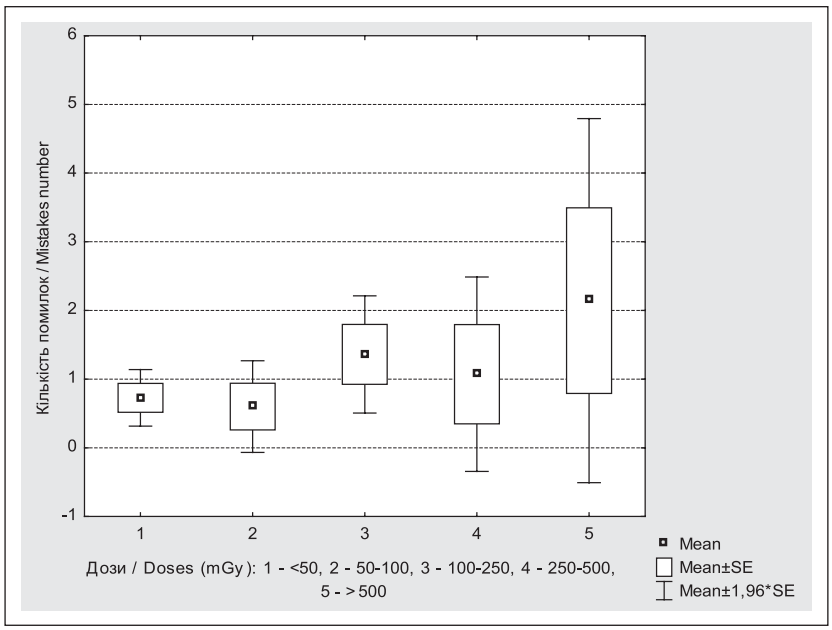


Рисунок 5. **Помилки в підрахунку кількості «значущих» стимулів залежно від дози опромінення**

Figure 5. **Errors in calculating the number of «significant» stimuli depending on the irradiation dose**

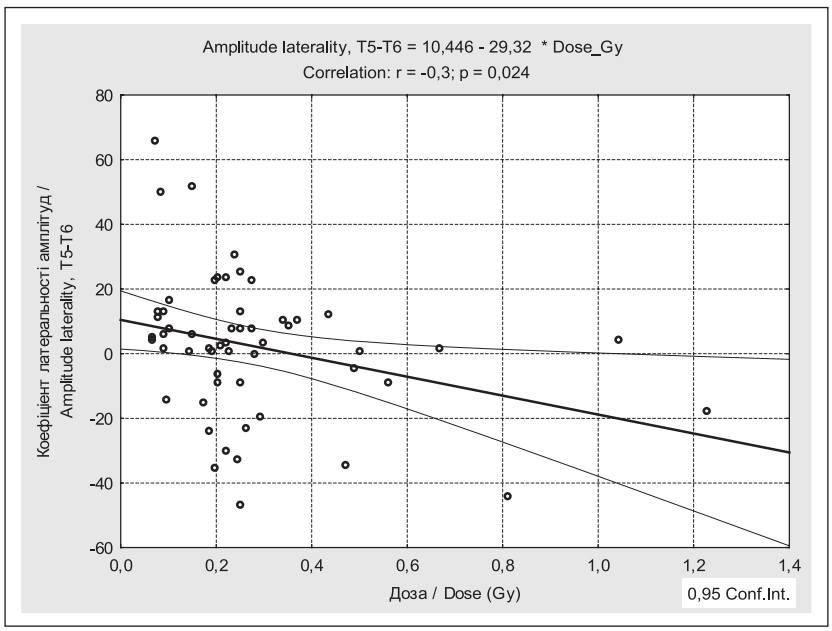


Рисунок 6. **Лінійна регресійна залежність зменшення амплітуди когнітивного компонента Р300 у зоні Верніке – проекції заднього відділу верхньої скроневої звивини (критеріальна змінна) пропорційно до радіаційної дози (предиктор) при опроміненні у дозах > 0,05 Гр**

Figure 6. **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**

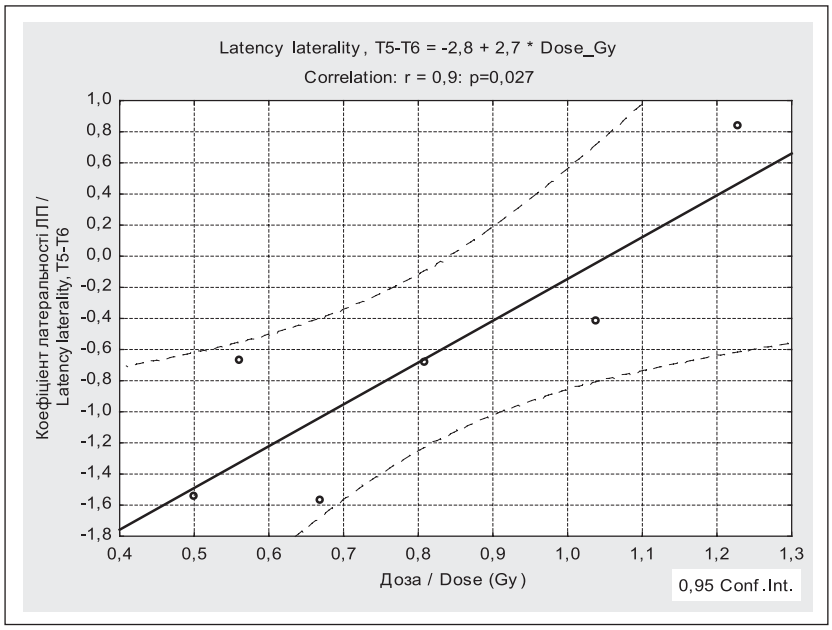


Рисунок 7. **Лінійна регресійна залежність збільшення ЛП когнітивного компонента Р300 у зоні Верніке – проекції заднього відділу верхньої скроневої звивини (критеріальна змінна) пропорційно до радіаційної дози (предиктор) при опроміненні в дозах > 0,5 Гр**

Figure 7. **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 > 0.5 Gy**

ДИСКУСІЯ, ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Можливим порогом радіоцеребрального ефекту у церебральній ділянці Верніке є 0,05 Гр загального опромінення: зі зростанням дози опромінення зменшується амплітуда та зростає ЛП когнітивного компонента Р300, особливо, при дозах > 0,3–0,5 Гр. При дозах > 0,5 Гр виявлено функціональний зв'язок (r = 0,9; p = 0,027) з радіаційною дозою. Зона Верніке – це задній відділ верхньої скроневої звивини домінантної [лівої у праворуких] гемісфери (рис. 7), 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 (рис. 8).

Відомо, що пошкодження зони Брока веде до порушення сприйняття мови, а пошкодження зони Верніке спричиняє погіршення сприйняття та розуміння мови [45]. 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 [46]. Центральним механізмом, що лежить в основі даного дефекту є порушення фонематичного слуху [47]. Тому при локальних ураженнях вторинних відділів скроневої частки людина втрачає можливість чітко розрізняти звуки мови і у неї відзначаються явища, що позначаються терміном мовна акустична агнозія або більш широко відомим терміном сенсорна афазія [46]. У клінічній картині

DISCUSSION, CONCLUSIONS AND PROSPECTS

Possible radiocerebral effect threshold in the cerebral Wernicke's area is 0.05 Gy of total irradiation; with the growth of irradiation dose the P300 cognitive component amplitude decreases whereas the LP of P300 increases, especially at doses > 0.3–0.5 Gy. At doses > 0.5 Gy a functional relationship with irradiation dose (r = 0,9; p = 0,027) has been revealed. The Wernicke's zone is the posterior superior temporal gyrus of the dominant [left in the right-handed persons] hemisphere (Figure 7) which is responsible for primary rational integration of auditory impulses as well as the processes of the heard language understanding occur therein. At that it is considered that the Wernicke's and Broca's zones together are responsible both for information understanding and speech reproduction (Figure 8).

It is known that Broca's area damage leads to disruption of speech perception and the Wernicke's zone damage causes deterioration in the language perception and understanding [45]. The essential fact is that the secondary parts of temporal cortex (and especially the cortex of the dominant left hemisphere) are structures specially adapted for the analysis and synthesis of speech sounds, in other words, devices for verbal hearing [46]. The central mechanism underlying this defect is a disturbance of phonemic hearing [47]. Therefore, in case of local lesions of secondary parts of the temporal lobe patients lose an opportunity to distinguish speech sounds clearly and they are observed phenomena designated by the term «linguistic acoustic agnosia» or the more commonly known term «sensory aphasia» [46]. This defect is clinically

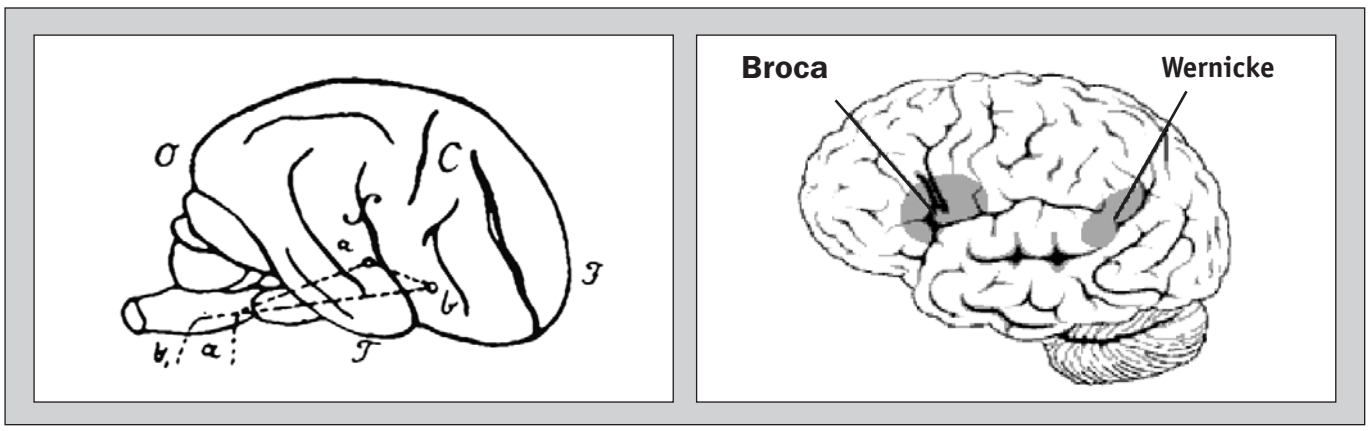


Рисунок 8. Зона Верніке (сенсорна мовна зона) – зона кори головного мозку, що бере участь в обробці інформації, повэязаної з мовою (малюнки з відкритого інтернетного доступу). Ділянка кори головного мозку, де знайдені дозозалежні зміни при дозах більше лише за 0,05 Гр.

Figure 8. Wernicke's zone (sensory speech area) is the area of the cerebral cortex involved in processing information related to language (pictures on Open Access Web address). The area of the cerebral cortex where the dose-dependent changes have been found only at doses greater than 0.05 Gy.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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, при чому мова також беззмістовна і за граматичним оформленням. [47]. Приблизно в половині випадків спостерігається логорея – надлишок мовної продукції, мовне нетримання [48]. 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 (ритмічних постукувань), порушення емоційної сфери – хворі тривожні, емоційні реакції у них нестійкі [47].

Таким чином, порушення фонематичного слуху та нездатність людини розуміти почуту мову (мовна акустична агнозія) є основними ознаками ураження вторинних відділів скроневої частки лівої домінантної 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 [47].

Ортодоксально консервативним порогом радіаційно індукованих нейроанатомічних порушень вважають 2–4 Зв загального опромінення, тоді як первинного радіаційного ураження ЦНС – 50–100 Гр [49, 50]. Проте на сьогодні встановлено, що ЦНС є радіочутливою системою, а ступінь її дисфункції може бути квантифікована електрофізіологічними, біохімічними і/або поведінковими параметрами [51]. Когнітивний дефіцит у віддалений період після радіаційного опромінення може бути виявлений при низьких дозах, які не викликають некроз білої речовини головного мозку [52]. Зокрема, в УЛНА на ЧАЕС, опромінених у дозах більше 0,3 Гр, спостерігається характерний пострадіаційний когнітивний дефіцит, котрий в цілому відповідає загальним критеріям легкого когнітивного порушення (F06.7) [53], 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 [51], виявлення нового радіоцеребрального ефекту з можливим порогом дози опромінення 0,05 Гр, який проявляється у порушенні інформаційних процесів у зоні Верніке лівої домінант-

manifested in the «phenomenon of the words meaning detachment», namely, in violation of the 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 [47]. In approximately half the cases logorrhoea manifesting as an excess of speech production as well as verbal incontinence is observed [48]. 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 rhythm assessment and reproduction (rhythmical taping), impaired emotional sphere. Patients are anxious and their emotional responses are unstable [47].

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 [47].

Orthodoxically, the conservative threshold for radiation-induced neuroanatomical lesions was assumed to be 2–4 Sv for whole body irradiation while that for the primary CNS radiation damage was assumed to be 50–100 Gy [49, 50]. At present, however, it is found that CNS is radiosensitive and the degree of its dysfunction can be quantified by electrophysiological, biochemical and/or behavioral parameters [51]. Cognitive deficit in the remote period after radiation exposure can be detected at low doses that do not cause necrosis of the brain white matter [52]. In particular, the Chornobyl 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) [53] 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 [51], 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

ної півкулі, становить значний інтерес з точки зору радіаційної медицини, радіобіології, прикладної нейрофізіології та нейропсихології. Даний факт обумовлює потребу подальшого динамічного клінічного та 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.

Необхідність подальшого дослідження радіоцеребральних ефектів, зокрема з використанням дешевої та неінвазивної методики дослідження слухових когнітивних викликаних потенціалів Р300, обумовлена викликами сьогодення, що пов'язані з бурхливим розвитком ядерних технологій і ядерної енергетики, медичної радіології, а також із загрозою ядерного тероризму та аварій на об'єктах атомної промисловості.

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 дозових порогів радіоцеребральних ефектів малих доз та вироблення адекватних заходів радіаційної безпеки і критеріїв радіаційного нормування. Для виявлення нейрофізіологічних біологічних маркерів іонізуючого випромінювання необхідні подальші міжнародні дослідження з адекватним дозиметричним супроводом.

Wernicke's area dominant left hemisphere 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 therapeutical measures.

The need for further investigation of radiocerebral effects, particularly applying the cheap and non-invasive research method of cognitive auditory evoked potentials P300, is determined by the current challenges associated with the rapid development of nuclear technology and nuclear energy, medical radiology as well as the threat of nuclear terrorism and accidents at nuclear industry plants.

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.

РЕЗЮМЕ

Актуальність проблеми вивчення радіоцеребральних ефектів обумовлюють особливості науково-технічного прогресу, що передбачають частий контакт людини з джерелами іонізуючого випромінювання штучного та природного походження, а також загроза ядерної війни і ядерного 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 Р300 були виявлені специфічні дозозалежні зміни інформаційних процесів головного мозку людини.

Вперше була виявлена лінійна регресійна залежність зменшення амплітуди когнітивного компоненту Р300

RESUME

The relevance of the radiocerebral effects study 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 terrorism, long-term space travel planning, etc. The 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.

The linear regression relationship for cognitive component P300 amplitude decrease in the

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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 Р300, 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 та нейрофізіологічного моніторингу осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, з метою встановлення нейропсихіатричних наслідків і 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 та 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.

Іонізуюче випромінювання є одним з найбільших ризиків для людей, які виконують дослідницькі місії за межами низької навколоземної орбіти (low Earth orbit, LEO) [54]. Експериментальна программа The Anomalous Long Term Effects of Astronauts (ALTEA), розроблена Італійським космічним агентством (ASI) з метою вивчення довготривалих ефектів космічної радіації на ЦНС людини, передбачає вимірювання параметрів космічної радіації, що проходить через голови членів екіпажу, а також вивчення особливостей біоелектричної активності головного мозку і зорового сприйняття [55]. 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 зорової сенсорної системи, але й з порушеннями функцій інших сенсорних систем (зокрема, слухової) та гіпокампу. Особлива увага має бути

Wernicke's area, the projection of the left posterior superior temporal gyrus (by criteria variable) proportianally 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.

Ionizing radiation is considered to be a major risk for people who perform research missions beyond low Earth orbit (low Earth orbit, LEO) [54]. 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 [55]. 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

зосереджена на вивченні порушень таких когнітивних функцій як навчання, увага, пам'ять (особливо короткотривала), виконавчі функції, мова (особливо імпресивна) та їх нейрофізіологічних корелятів. Для виявлення нейрофізіологічних біологічних маркерів іонізуючого випромінювання необхідні подальші міжнародні дослідження з адекватним дозиметричним супроводом.

Подяка

Автори висловлюють щиру подяку виконуючій обов'язки провідного наукового співробітника відділу радіаційної психоневрології ІКР ННЦРМ канд. мед. наук Т.К. Логановській за креативну допомогу, експертизу психофізіологічних показників та верифікацію бази даних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.

2. Luck S. J. Event-related potentials / [S. J. Luck] // 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

3. Shagass C. Evoked brain potentials in psychiatry / C. Shagass. - New York, London : Plenum Press, 2012. - 274 p.

4. Шагас Ч. Вызванные потенциалы мозга в норме и патологии / Ч. Шагас. - Москва : Мир, 1975. - 318 с.

5. Зенков Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней : руководство для врачей / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. - Москва : МЕДпресс-информ, 2011. - 488 с.

6. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В. В. Гнездицкий. - Москва : МЕДпресс-информ, 2003. - 264 с.

7. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b / J. Polich // J. Clin. Neurophysiol. - 2007. - Vol. 118. - P. 2128-2148.

8. P300 development across the Lifespan: a systematic review and meta-analysis / R. van Dinteren, M. Arns, M. L. A. Jongsma, R. P. C. Kessels // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, no 2. - P. e87347.

9. Дутов В. Б. Ранние и отставленные психофизиологические реакции человека на действие малых доз импульсного рентгеновского излучения / В. Б. Дутов, С. И. Пеймер, А. Г. Свердлов // Тезисы докладов 1-го Всесоюзного радиобиологического съезда. - Пущино, 1989. - Т. 4. - С. 872-873.

10. Дутов В. Б. Действие импульсного рентгеновского излучения на центральную нервную систему человека / В. Б. Дутов, А. Г. Свердлов, А. А. Кузнецов // Материалы Всесоюзной научной конференции «Изменение нервной системы человека при воздействии ионизирующей радиации» / ред. Ф. С. Торубаров. - Москва : Институт биофизики, 1989. - С. 107-109.

study of disorders of such cognitive functions as learning, attention, memory (especially 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.

Acknowledgements

The authors are sincerely thankful to Loganovskaja T.K., the acting leading researcher of the Department of Radiation Psychoneurology of Clinical radiology Institute of NRCRM, Candidate of Medical Sciences (PhD) for the creative assistance, psychophysiological indices expertise and data base verification.

REFERENCES

1. Luck SJ. The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components. Kappenman ES and Luck SJ, editors. Luck SJ. Oxford University Press: Academic; 2012. 664 p.

2. 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 [Internet]. Washington, DC, US: American Psychological Association; 2012. p. 523-46. Available from: http://dx.doi.org/10.1037/13619-028.

3. Shagass C. Evoked brain potentials in psychiatry. New York: Plenum Press; 1972.

4. Shagass Ch. [Evoked Brain Potentials in Normality and Pathology]. Moscow: Mir; 1975. 318 p. Russian.

5. Zenkov LR. [Functional diagnostics of nervous diseases: a guideline for physicians]. Moscow: MEDpress inform; 2011. 488 p.. Russian.

6. Gnezdickij W. [Evoked brain potentials in clinical practice]. Moscow: MEDpress inform; 2003. 264 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. Dutov VB, Pejmer SI, Sverdlov AG. [Early and delayed psychophisiological human reactions to low doses of impulse X-rays impact]. In: [Proceedings of the 1st All-union Radiobiological Congress]; 1989; Puschino, USSR. Vol. 4, p. 872-73. Russian.

10. Dutov VB, Sverdlov AG, Kuznetsov AA. [The action of pulsed X-ray radiation on the central human 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. 107-09. Russian.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

11. Нягу А. И. Нейропсихиатрические эффекты ионизирующих излучений. / А. И. Нягу, К. Н. Логановский. - Киев : Чернобыльинтеринформ, 1998. - 368 с.

12. Коган А. М. Изменения слуховых и зрительных вызванных потенциалов в различные сроки периода восстановления острой лучевой болезни / А. М. Коган, П. В. Чесалин // Материалы Всесоюзной научной конференции «Изменение нервной системы человека при воздействии ионизирующей радиации» / ред. Ф. С. Торубаров. - Москва : Институт биофизики, 1989. - С. 32-36.

13. 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 / Константин Николаевич Логановский ; Украинский научный центр радиационной медицины АМН Украины. - Киев, 1993. - 195 с.

14. Логановский К. Н. Топографическое картирование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС / К. Н. Логановский // Вопросы радиационной психиатрии : материалы конференции Украины и СНГ / МЗ Украины, Киевский НИИ общей и судебной психиатрии, Минчернобыль Украины. - Киев, 1993. - С. 63-64.

15. Логановский К. Н. Информационные процессы мозга и особенности психической деятельности лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения (ИИ) в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) / К. Н. Логановский // Республиканский межведомственный сборник «Проблемы радиационной медицины». - Киев : МЗ Украины, НЦРМ АМН Украины, 1993. - Т. 5. - С. 186-189.

16. Логановский К. Н. Влияние ионизирующего излучения на информационные процессы мозга человека / К. Н. Логановский // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле : материалы Международной конференции, (24-28 мая 1995 г.), г. Киев, Украина. - Киев : Хрещатик, 1995. - с. 52.

17. Юрьев К. Л. Клинико-нейрофизиологическая характеристика функционального состояния ствола мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / К. Л. Юрьев // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле : материалы Международной конференции, (24-28 мая 1995 г.), г. Киев, Украина. - Киев : Хрещатик, 1995. - С. 84.

18. Psychophysiological effects of chronical irradiation as a result of the Chernobyl disaster / A. I. Nyagu, K. N. Loganovsky, E. A. Vaschenko, K. L. Yuriev // Book of extended synopsis of International Conference «One decade after Chernobyl». - Vienna : EC, IAEA, WHO, 1996. - P. 347-348.

19. Central mechanisms of visual afferentation in patients with consequences of acute radiation sickness as a result of the Chernobyl accident / A. I. Nyagu, K. N. Loganovsky, K. L. Yuriev, T. K Loganovskaja // Abstracts of NATO Advanced Research Workshop on Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination. - Kiev, 1997. - P. 41.

11. Nyagu AI, Loganovsky KN. [Neuropsychiatric effects of ionizing radiation]. Kyiv: Chornobylinterinform; 1998. 368 p. Russian.

12. 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. 32-36. Russian.

13. 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 for the academic degree of a Candidate of Medical Sciences (PhD) in Nervous Disease (14.00.13) and Psychiatry (14.01.18)]. Kyiv: Ukrainian Scientific Centre for Radiation Medicine of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 1993. 195 p. Russian.

14. Loganovsky KN. [Topographic mapping of somatosensory evoked potentials (SSEP) in persons exposed to ionizing radiation as a result of Chernobyl accident]. [Proceedings of the Ukraine and CIS Conference: The radiation psychiatry issues]. Kyiv: The Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv Research Institute for General and Forensic Psychiatry, Minchernobyl of Ukraine; 1993. p. 63-64. Russian.

15. 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)]. Republican interdepartmental collected articles «Problems of radiation medicine». Kiev: The Ministry of Public Health of Ukraine, RCRM AMS of Ukraine. 1993;5:186-89. Russian.

16. 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, Kyiv, Ukraine. Kyiv: Chreshchatik Publishing House, 1995. p. 52. Russian.

17. 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, Kyiv, Ukraine. Kyiv: Chreshchatik Publishing House, 1995. p. 85. Russian.

18. 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. 347-48.

19. Nyagu AI, Loganovsky KN, Yuriev KL, Loganovskaja TK. 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, 1996. p. 41.

20. Пострадиационная энцефалопатия в отдаленный период острой лучевой болезни / А. И. Нягу, К. Н. Логановский, Н. Ю. Чупровская [и др.] // Укр. мед. часопис. - 1997. - № 2(2). - С. 33-44.

21. Nyagu A. I. Neurophysiological appropriateness of ionising radiation effects. Low doses of ionising radiation: biological effects and regulatory control / A. I. Nyagu, K. N. Loganovsky // IAEA-TECDOC-976 : contributed papers of International Conference, 17-21 November 1997, Seville. - IAEA, WHO, UNSCEAR, 1997. - P. 261-264.

22. Психофизиологические последствия облучения / А. И. Нягу, К. Н. Логановский, К. Л. Юрьев, Л. Л. Здоренко // Международный журнал радиационной медицины. - 1999. - № 2. - С. 3-24.

23. Логановский К. Н. Неврологические и психопатологические синдромы в отдаленном периоде воздействия ионизирующих излучений / К. Н. Логановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2000. - № 100 (4). - С. 15-21.

24. Loganovsky K. N. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident / K. N. Loganovsky, T. K. Loganovskaja // Schizophr. Bull. - 2000. - Vol. 26 (4). - P. 751-773.

25. Nyagu A. I. Psychological consequences of nuclear and radiological accidents: delayed neuropsychiatric effects of the acute radiation sickness following Chernobyl / A. I. Nyagu, K. N. Loganovsky, K. L. Yuryev // 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.

26. 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 / Костянтин Миколайович Логановський ; Науковий центр радіаційної медицини АМН України. - Київ, 2002. - 462 с.

27. Remote neuropsychiatric effect / K. Loganovsky, A. Kovalenko, N. Chuprovskaja [et al.] // Health effects of the Chornobyl accident – a quarter of century aftermath ; Chapter 17. Nervous System and Psychosocial Aspects / ed. by A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita. - Kyiv : DIA. - P. 464-472.

28. Логановский К. Н. Значение метода сомато-сенсорных вызванных потенциалов в дифференциальной диагностике патологических состояний нервной системы, возникших после лучевого воздействия / К. Н. Логановский // Материалы III Международной конференции по проблемам медицины катастроф / Кабинет Министров Украины, Комиссия по чрезвычайным ситуациям, МЗ Украины, Управление здравоохранения Киевского горисполкома. - Киев, 1991. - Т. I. - С. 100-102.

29. Нощенко А. Г. Оценка электрофизиологических проявлений процессов обработки сенсорной информации у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом вегетативной дистонии / А. Г. Нощенко, К. Н. Логановский // Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС : тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции. - Киев, 1991. - С. 160-161.

30. Нягу А. И. Особенности вызванных потенциалов на изменение зрительного паттерна и электрокожную стимуляцию у больных вегетативной дистонией / А. И. Нягу, А. Г. Нощенко, К. Н. Логановский // Тезисы

20. Nyagu AI, Loganovsky KN, Chuprovskaja NYu, Vashchenko EA, Kostjuchenko VG, Zazimko RN, et al. [Postradiation encephalopathy in the remote period of acute radiation sickness]. Ukrainian Medical Journal. 1997;2(2):33-44. Russian.

21. Nyagu AI, Loganovsky KN. Neurophysiological appropriateness of ionising radiation effects. 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. 261-64.

22. Nyagu AI, Loganovsky KN, Yuryev KL, Zdorenko LL. Psychophysiological aftermath of irradiation. International Journal of Radiation Medicine, 1999;2:3-24.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Loganovsky KN. Mental disorders at exposure to ionising radiation as a result of the Chernobyl accident: neurophysiological mechanisms, unified clinical diagnostics, treatment. [dissertation for the academic degree of a Doctor of Medical Sciences in Radiobiology (03.00.01) and Psychiatry (14.01.16)]. Kyiv: Scientific Centre for Radiation Medicine of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2002. 462 p.

27. Loganovsky K, Kovalenko A, Chuprovskaja N, Antipchuk Ye, Bomko M, Napreyenko A, et al. Remote neuropsychiatric effect. In: Serdiuk A, Bebeshko 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.

28. 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 3rd International Conference on emergency medicine issues. Kyiv: Cabinet of Ministers of Ukraine, The Committee on Emergency Situations, Ministry of Public Health of Ukraine, The Department of Public Health of Kyiv Executive Committee; 1991. Vol. I. p. 100-2. Russian.

29. 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

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

докладов 1-го совещания по картированию мозга / Отделение физиологии АН СССР, Институт высшей нервной деятельности (ВНД) и нейрофизиологии (НФ) АН СССР, Проблемная комиссия «Картирование мозга». - Москва : 1991. - С. 86-88.

31. Нягу А. И. Отдаленные последствия психогенного и радиационного факторов аварии на Чернобыльской АЭС на функциональное состояние головного мозга человека / А. И. Нягу, А. Г. Нощенко, К. Н. Логановский // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1992. - № 92 (4). - С. 72-77.

32. Нягу А. И. Влияние факторов 30-км зоны Чернобыльской АЭС на функциональное состояние систем афферентации человека / А. И. Нягу, А. Г. Нощенко, К. Н. Логановский // Материалы научной конференции 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.

33. Нощенко А. Г. Особенности функционального состояния головного мозга у лиц, работающих в условиях 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС, с точки зрения возрастных изменений / А. Г. Нощенко, К. Н. Логановский // Лікарська справа. - 1994. - № 2. - С. 16-19.

34. Нощенко А. Г. Віддалені ефекти впливу комплексу чинників радіоекологічної катастрофи на центральну нервову систему потерпілих / А. Г. Нощенко ; АМН України, Науковий центр радіаційної медицини. - Київ, 1997. - 238 с.

35. 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 / K. N. Loganovsky // Journal of Chronic Fatigue Syndrome. - 2000. - Vol. 7 (3). - P. 3-16.

36. Loganovsky K. N. Psychophysiological features of somatosensory disorders in victims of the Chernobyl accident / K. N. Loganovsky // Human Physiology ; [translated from Fiziologiya Cheloveka]. - 2003. - Vol. 29 (1). - P. 110-117.

37. Школьник В. М. Воздействие ионизирующего излучения на центральную нервную систему (по данным клиники и полимодальных вызванных потенциалов) / В. М. Школьник, А. В. Погорелов // Лікарська справа. - 1998. - № 3. - С. 18-21.

38. Янович Л. А. Акустичні викликані потенціали в осіб, які зазнають впливу іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС / Л. А. Янович // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2009. - Вип. 14. - С. 176-181.

39. Янович Л. А. Функціональний стан зорової сенсорної системи в осіб, які зазнають впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС / Л. А. Янович // Український медичний часопис. - 2009. - № 6 (74). - С. 100-102.

40. Янович Л. А. Соматосенсорні викликані потенціали в осіб, які зазнають впливу іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС / Л. А. Янович // Гігієна населених місць. - 2010. - № 56. - С. 244-247.

41. Specificity of auditory evoked potentials changes in participants of Chernobyl accident consequences: I. Analysis of early N1 component / L. A. Zhavoronkova, A. P. Belostotskii, M. A. Kulikov [et al.] // Human

Republican Theoretical and Practical Conference: «The Results of Assessment of Chernobyl NPP Accident Medical Consequences». Kyiv; 1991. p. 160-1. Russian.

30. 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.

31. 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.

32. 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; 1992 Sep 28-30; Kyiv, UA. Kyiv: Association «Chernobyl Doctors», USCRM; 1992. p. 140-4. Russian.

33. Noshchenko AG, Loganovskii KN. [The functional brain characteristics of people working within the 30-kilometer area of the Chernobyl Nuclear Power Plant from the viewpoint of age-related changes]. Lik Sprava. 1994 Feb;2:16-9. Russian.

34. 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.

35. 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.

36. Loganovskii KN. Psychophysiological features of somatosensory disorders in victims of the Chernobyl accident. Fiziol Cheloveka. 2003 Jan-Feb;29(1):122-30; Human Physiology, 29(1): 110-17. Translated from Fiziologiya Cheloveka.

37. 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.

38. Yanovych LA. [Acoustic evoked potentials in people experienced ionizing radiation after Chornobyl accident]. Problems Radiac Med Radiobiol. 2009;14:176-81.Ukrainian.

39. Yanovych LA. [The functional state of visual system in persons being affected by ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident]. Ukrainian Medical Journal. 2009 Nov-Dec;6(74):100-2. Ukrainian.

40. Yanovych LA. [Somatosensory evoked potentials in persons being affected by ionizing radiation as a result of the Chernobyl

Physiology [translated from Fiziologiya Cheloveka]. - 2010. - Vol. 36 (2). - P. 32-43.

42. Features of cognitive audiory evoked potentials changes at participants of liquidation of chernobyl accident consequences the message II. The analysis of late component P300 / L. A. Zhavoronkova, A. P. Belostotskii, M. A. Kulikov [et al.] // Human Physiology [translated from Fiziologiya Cheloveka]. - 2010. - Vol. 36 (4). - P. 22-33.

43. Нарушения высших психических функций и когнитивных слуховых вызванных потенциалов у ликвидаторов Чернобыльской аварии / Л. А. Жаворонкова, А. П. Белостоцкий, Н. Б. Холодова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - № 112(5). - С. 47-54.

44. Loganovsky K. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality following exposure to ionizing radiation / K. Loganovsky, T. Loganovskaja // Clinical Neuropsychiatry. Journal of Treatment Evaluation. - 2013. - Vol. 10 (3-4). - P. 174.

45. Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки [Электронный ресурс] : 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».

46. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии : учебное пособие для студентов высших учебных заведений / А. Р. Лурия. - М. : Издательский центр «Академия», 2003. - 384 с.

47. Цветкова Л. С. Нейропсихологическиая реабилитация больных. Речь и интеллектуальная деятельность: Учеб. Пособие / Л. С. Цветкова. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: Издательство Московского психолого-социального института; Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК», 2004. - 424 с. - (Серия «Библиотека психолога»).

48. Бизюк А. П. Основы нейропсихологии : учебное пособие / А. П. Бизюк. - СПб. : Речь, 2005. - 293 с.

49. Гуськова А. К. Основные итоги и источники ошибок в установлении радиационного этиопатогенеза неврологических синдромов и симптомов / А. К. Гуськова // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - № 107(12). - С. 66-70.

50. Гуськова А. К. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение (обзор) / А. К. Гуськова, И. Н. Шакирова // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1989. - № 89(2). - С. 138-142.

51. Логановский К. Н. Влияет ли ионизирующая радиация на головной мозг человека? / К. Н. Логановский // Український медичний часопис. - 2009. - Т. 3, № 71. - С. 56-69.

52. Late behavioural and neuropathological effects of local brain irradiation in the rat / H. Hodges, N. Katzung, P. Sowinski [et al.] // Behavioural brain research. - 1998. - Vol. 91(1). - P. 99-114.

53. Удосконалення діагностики та реєстрації нервово-психічних розладів та цереброваскулярної патології у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [Текст] : метод. рек. / ДУ « Наук. центр радіац. медицини АМН України», Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи ; уклад.: К. М. Логановський, В. О. Бузунов, Н. Ю. Чупровська, М. О. Бомко, С. А. Чумак [та ін.]. - Київ : [б. в.], 2010. - 40 с.

accident]. Hygiene Inhab Places. 2010;56:244-7. Ukrainian.

41. Zhavoronkova LA, Belostotskii AP, Kulikov MA, Oknina LB, Kholodova NB, Kuptsova SV. Specificity of auditory evoked potentials changes in participants of Chernobyl accident consequences: I. Analysis of early N1 component. Fiziol Cheloveka. 2010;Mar-Apr;36(2):32-43 [Human Physiology, Translated from Fiziologiya Cheloveka].

42. Zhavoronkova LA, Belostotskii AP, Kulikov MA, Kuptsova SV, Kholodova HB, Oknina LB. Features of cognitive audiory 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].

43. 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.

44. 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.

45. Bernard JB, Nicole MG. [Cognition, Brain and Consciousness: Introduction To Cognitive Neroscience. 2nd edition] [translated from English; Shulgovskij VV, editor] [Internet]. Moscow: BINOM, Laboratorija znanij; 2014. Vol. 2. 467 p. Russian.

46. Luria AR [The Fundamentals of Neuropsychology]. Moscow: Academija; 2003. 384 p. Russian.

47. Tsvetkova LS. [Neuropsychological rehabilitation of patients. Speech and intellectual activity]. 2nd edition. Moscow: Publishing of Moscow psychosocial Institute; 2004. 424 p. Russian.

48. Bizjuk AP. [The Fundamentals of Neuropsychology: A Guideline].Sankt-Petersburg: Rech; 2005. 293 p. Russian.

49. Gus'kova AK. [Establishment of the radiation etiopathogenesis of neurological syndromes andsymptoms: summary and sources of mistakes]. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2007;107(12):66-70. Russian.

50. Gus'kova AK, Shakirova IN (1989). [Reaction of the nervous system on alterative ionizing irradiation]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1989;89(2):138-42. Russian.

51. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain? Ukr Med Journal. 2009;3(71):56-69.

52. 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.

53. Loganovsky KM, Buzunov VO, Chuprovska NYu, Bomko MO, Chumak SA, et al., compilers. [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»,

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

54. Anomalous long term effects in astronauts' central nervous system (ALTEA) - 07.14.16 [Electronic resource] / National Aeronautics and Space Administration (NASA); Italian Space Agency (ASI). - Available from: http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/137.html. - Title from the screen.

55. Simulation of the ALTEA experiment on the International Space Station with the Geant 3.21 program / R. Scrimaglio, G. Nurzia, E. Rantucci [et al.] // Advances in Space Research. - 2006. - Vol. 37(9). - P. 1770-1776.

«Ukrmedpatentinform». 2010. 40 p.. Ukrainian.

54. 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.

55. 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 [Internet]. 2006;37(9):1770-6. Available from doi: 10.1016/j.asr.2004.11.029.

Стаття надійшла до редакції 30.06.2016 *Received: 30.06.2016*

УДК: 575.1:616-005.6:616.155.191-021.3:616.155.291

О. Ю. Міщенюк[1]✉, В. М. Шкарупа[3], О. М. Костюкевич[2], Л. В. Неумержицька[1], С. М. Кравченко[1], С. В. Клименко[1]

[1]Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна
[2]Державна наукова установа "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини", Державного управління справами, Київ, 01014, Україна
[3]Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21000, Україна

ВНЕСОК СПАДКОВОЇ ТРОМБОФІЛІЇ В ЗБІЛЬШЕННЯ ЧАСТОТИ ТРОМБОЗІВ У ХВОРИХ НА Ph-НЕГАТИВНІ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НОВОУТВОРЕННЯ, ВКЛЮЧАЮЧИ ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

Мета. Визначення внеску носійства *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції та *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції у виникнення тромбозів у хворих на Ph-негативні мієлопроліферативні новоутворення (МПН),опромінених в діапазоні доз 0,001–0,99 Гр та без опромінення.

Матеріали та методи. Проаналізовано клінічні та молекулярно-генетичні характеристики хворих на радіаційно-асоційовану та спонтанну справжню поліцитемію (СП), есенціальну тромбоцитемію (ЕТ) і первинний мієлофіброз (ПМФ). Група радіаційно-асоційованої СП, ЕТ та ПМФ представлена 35, 10 та 22 хворими відповідно, а когорта спонтанної СП, ЕТ та ПМФ – 149, 111 і 78 пацієнтами відповідно.

Результати та висновки. При спонтанному ПМФ носійство будь-якого з двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії збільшує частоту (3 із 6 проти 8 із 72; p = 0,033) та ризик виникнення (ВР = 6,09; 95 % ДІ = 1,40–26,43) тромбозів. Наявність *G1691A* алеля гена проакцелерину у хворих на ПМФ, які не зазнали впливу іонізуючої радіації, зумовлює зростання ймовірності розвитку тромбозів у венозному судинному руслі в 10,14 раза (95 % ДІ = 1,67–61,33). При спонтанних і радіаційно-асоційованих Ph-негативних МПН (в осіб, опромінених у діапазоні доз 0,001–0,99 Гр) більший коефіцієнт виникнення венозних, артеріальних та будь-яких тромбозів спостерігається у носіїв *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції, ніж в осіб з алелем дикого типу. Зокрема, у носіїв *G1691A* алеля гена проакцелерину, які належали до групи хворих на СП із радіаційним анамнезом, на 33,33 людино-років визначено більший коефіцієнт виникнення будь-яких тромбозів (95 % ДІ = 0,22–100,00; p = 0,048) та судинних подій у венозному руслі (95% ДІ=12,50–50,00; p = 0,003). У хворих на ПМФ із радіаційним анамнезом також виявлено різницю (20,00 людино-років; 95 % ДІ = 1,51–50,00; p = 0,035) між коефіцієнтом виникнення будь-яких тромбозів і артеріальних васкулярних подій, розрахованим для носіїв *G1691A* алеля гена проакцелерину та для осіб з алелем дикого типу. У носіїв нуклеотидного варіанта *G20210A* гена II фактора коагуляції зі спонтанною ЕТ та ПМФ, порівняно з пацієнтами з алелем дикого типу, спостерігався більший коефіцієнт з його розрахунку на 100 людино-років розвитку венозних тромбозів.

Ключові слова: Ph-негативні мієлопроліферативні новоутворення, тромбози, спадкова тромбофілія.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 291–311.

✉ Міщенюк Ольга Юріївна, e-mail: omische@gmail.com

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

O.Y. Mishcheniuk[1]✉, V.M. Shkarupa[3], O.M. Kostukevich[2], L. V. Neumerzhitcka[1], S. M. Kravchenko[1], S.V. Klymenko[1]

[1]State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova Street, Kyiv, 04050, Ukraine
[2]Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine, Verhnya street, 5, Kiev, 01014, Ukraine
[3]National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov street, 56, Vinnytsia, 21000,Ukraine

The contribution of hereditary thrombophilia to increasing the frequency of thrombosis in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms, including the victims from the Chornobyl accident

Objective. The definition of a contribution of the carriage of the *G1691A* allele of thecoagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene in the development of thrombosis in Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) patients, who were irradiated in the dose range 0,001-0,99 Gy and who were not.

Materials and methods. The clinical and molecular-genetic characteristics of patients with radiation-associated and spontaneous polycythemia vera (PV), essential trombotsytemiya (ET) and primary myelofibrosis (PMF) were analyzed. The group of radiation-associated PV, ET and PMF represented by 35, 10 and 22 patients respectively, and the cohort of spontaneous PV, ET and PMF – 149, 111 and 78 patients respectively.

Results and conclusions. The carriage of any of the two molecular-genetic markers of hereditary thrombophilia at spontaneous PMF increases the frequency (3 of 6 vs 8 of 72; p = 0.033) and risk (RR = 6.09; 95 % CI = 1.40–26.43) of thrombosis. The presence of the *G1691A* allele of the proaccelerin gene in patients with PMF, who were not exposed to ionizing radiation, causes increase the likelihood of venous thrombosis at 10.14 times (95 % CI = 1.67–61.33). At spontaneous and radiation-associated Ph-negative MPN (in individuals exposed to doses in the range 0,001–0,99 Gy), the higher rate of the occurrence of venous, arterial and any thrombosis was observed in carriers of the *G1691A* allele the coagulation factor V gene, than in those, whose have the wild-type allele. In particular, the *G1691A* allele of the proaccelerin gene carriers, that are belonged to the group of patients with radiation-associated PV, have at 33.33 person-years bigger rate of any thrombosis (95 % CI = 0.22–100.00, p = 0.048) and venous vascular events (95 % CI = 12.50–50.00; p = 0.003).In PMF patients with a radiation anamnesis were found the difference (20.00 person-years; 95 % CI = 1.51–50.00, p = 0.035) between the ratio of any thrombosis and arterial vascular events, which was calculated for the *G1691A* allele of the proaccelerin gene and for those, who have the wild-type allele. The carriers of the *G20210A* nucleotide variant of the coagulation factor II gene with spontaneous ET and PMF, compared with patients with the wild-type allele, have a higher rate of venous thrombosis per 100 patient-years.

Key words: Ph-negative myeloproliferative neoplasm, thrombosis, inherited thrombophilia.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:291–311.

ВСТУП

Існують переконливі дані, що іонізуюча радіація (ІР) сприяє підвищенню ймовірності виникнення тромботичних подій в осіб, які зазнали її впливу. Зокрема, підтверджено, що в осіб, які вижили після атомного бомбардування Японії, збільшується ризик тромбозів і зростає рівень летальності від інфаркту міокарда (ІМ) [1, 2]. Аналіз даних хворих, які підлягали лікуванню онкологічної патології з включенням радіотерапії, дозволив визначити більший у 8,2 раза ризик виникнення кардіоваскулярної патології в осіб після 40 років, порівняно з пацієнтами того ж віку, яким не проводилась радіотерапія [3].

INTRODUCTION

There is convincing evidence that ionizing radiation (IR) improves the probability of thrombotic events in patients who have experienced its effects. In particular, there were confirmed, that the people, who survived the atomic bombing in Japan, have the increased risk of thrombosis and mortality from myocardial infarction (MI) [1, 2]. The analysis of patients data, who underwent the treatment of cancer pathology with inclusion radiotherapy, allowed to identify, that people over 40 years, compared with patients of the same age, whom was not performed radiotherapy, have more than 8.2 times greater risk of cardiovascular disease [3].

Отже, можна припустити, що частота і вірогідність виникнення тромботичних подій, зумовлених наявністю нерадіаційних набутих або спадково-детермінованих факторів, в осіб, які додатково зазнали впливу ІР, буде відрізнятись від такої, що спостерігається в загальній популяції.

Одним зі спадкових предикторів виникнення тромбозів, що визначається у 20 % їх випадків, є наявність у осіб *G1691A* алеля гена проакцелерину – Лейденської мутації [4]. Підтвердження вагомого внеску мутаційного алеля в розвиток венозних тромботичних подій отримано в масштабному мета-аналізі, в який включено 46 досліджень. Відповідно до його результатів, гетерозиготне носійство *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції збільшує ризик венооклюзій в 3,5 раза, а гомозиготне – у 7,8 раза [5]. Заміна гуаніну на аденін в кодоні 20210 гена протромбіну – фактору коагуляції II є другим за частотою генетичним дефектом, після Лейденської мутації, у структурі поліморфізмів спадкових тромбофілій [6]. Частота *G20210A* алеля гена протромбіну серед європеоїдів варіює від 0,7 до 4 %, а в групі пацієнтів з кардіоваскулярними епізодами, що виникли вперше, її частота складає 6 % випадків [7].

Незважаючи на зацікавленість до вивчення алельних поліморфізмів генів факторів коагуляції, залишаються рідкісними публікації, присвячені аналізу маркерів спадкової тромбофілії у хворих на онкогематологічні захворювання, які здатні викликати протромботичний зсув гемостазу. Зокрема, до гематологічних новоутворень з високою ймовірністю виникнення тромбозів належать Ph-негативні мієлопроліферативні новоутворення (МПН) [8, 9]. Дані нечисленних досліджень, присвячених визначенню ролі молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії у формуванні підвищеного ризику тромбозів при Ph-негативних МПН, є вкрай неоднозначними [10–13].

Таким чином, визначення внеску молекулярно-генетичних детермінант тромбозів в осіб з іншими їх предикторами, зокрема новоутвореннямиі радіаційним анамнезом, дозволить проаналізувати особливості взаємодії між спадковими та набутими чинниками виникнення васкулярних епізодів.

МЕТА

Метою дослідження було визначення внеску носійства *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції та *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції у виникнення тромбозів у хворих на Ph-негативні мієлоп-

This is allowed to suggest, that the frequency and likelihood of thrombotic events, that were caused by the presence of non-radiation acquired or genetically-determined factors, will be different in individuals, who were exposed to additional IR, compared of the general population.

One of the genetic predictors of thrombosis, which is determined in 20% of the cases, is the presence of the *G1691A* allele of proaccelerin gene – Leiden mutation [4]. Confirmation of significant role of the mutation allele in development of venous thrombotic events was obtained in a large-scale meta-analysis of the 46 studies. Accordance with the results of meta-analysis, the heterozygous carriage of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene increases the risk of venoocclusion to 3.5 times, and the homozygous carriage – to 7.8 times [5]. The replacement of guanine to adenine in the codon 20210 of prothrombin gene – the coagulation factor II is second in frequency of the genetic defect, after Leiden mutation, in the structure of genetics polymorphisms of the hereditary thrombophilia [6]. The frequency of *G20210A* allele of prothrombin gene among Caucasians ranges from 0.7 % to 4 %, and in patients with cardiovascular episodes that emerged in the first time, its frequency is 6 % [7].

Despite the interest in the study of allelic polymorphisms of genes of the coagulation factors, publications with the analysis of genetic markers of the thrombophilia in patients with oncohematological pathologies, which could cause the prothrombotic shift of the hemostasis, remain rare. In particular, at Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN), that relate to the hematological tumors with a high probability of thrombosis [8, 9]. Date few studies with the definition of the role of molecular genetic markers of the hereditary thrombophilia in the formation of an increased risk of thrombosis in Ph-negative MPN are extremely controversial [10–13].

Thus, the appreciation of the contribution of molecular-genetic determinants of thrombosis in patients with other their predecessors, particular with tumors and radiation history, will allow to analyze the features of the interaction between the hereditary and acquired factors of vascular episodes.

OBJECTIVE

Definition of a contribution of the carriage of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene in the development of thrombosis in Ph-neg-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

роліферативні новоутворення, опромінених в діапазоні доз 0,001–0,99 Гр, та без опромінення.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Клінічні дані та результати лабораторного дослідження хворих на Ph-негативні МПН, які обстежувались або лікувались у Державній установі «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», були отримані під час збору анамнезу пацієнтів і обробки їх медичної документації, а саме історій хвороб, виписних епікризів із них та амбулаторних карт. Хворі на справжню поліцитемію (СП), есенціальну тромбоцитемію (ЕТ) і первинний мієлофіброз (ПМФ) були рандомізовані на когорту пацієнтів із тромбозами в анамнезі та осіб без них. Наявність тромбозів у пацієнтів підтверджувалась відповідним записом у медичній документації. Під час аналізу клінічних даних враховували, в якому саме руслі- артеріальному чи венозному – і коливиникали судинні епізоди. Також визначали період часу між первинним оглядом пацієнта гематологом з верифікацією діагнозу Ph-негативної МПН та останнім його обстеженням, фіксуючи загальну тривалість клінічного спостереження.

Носійство нуклеотидного варіанта *G1691A* гена фактора V коагуляції та *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції визначено за допомогою аналізу довжин рестрикційних фрагментів продуктів алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (АС-ПЛР) у хворих на Ph-негативні МПН із радіаційним анамнезом, які зазнали опромінення в діапазоні доз 0,001–0,99 Гр (основна група), та без нього (контрольна група) (табл. 1).

Виділення ДНК з мононуклеарних клітин ПК здійснювали стандартним методом із використанням комерційного набору QIAampDNAminikit (Qiagen,

ative MPN patients, who were irradiated in the dose range 0.001–0.99 Gy and who were not.

MATERIALS AND METHODS

The results of clinical and laboratorial examination of Ph-negative MPN patients, who were treated or consulted in State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», obtained during the patient history taking and processing of their medical records, such as their epicrisis and outpatients records. Patients with polycythemia vera (PV), essential trombotsytemiyu (ET) and primary myelofibrosis (PMF) were randomized to a cohort of patients with a history of thrombosis and those without. The presence of thrombosis in patients was confirmed the notation for previous medical records. During analyzing the clinical data, we taken into account type of vascular episodes (arterial or venous) and when thrombosis emerged. Also, we determined the period of time between the initial clinical examination of patients with verification of the Ph-negative MPN and their last inspection, with the fixing of a total time of the clinical observation.

The carriage of the *G1691A* nucleotide variant of the coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene were determined by the restriction enzyme analysis of allele-specific PCR (AS-PCR) products in Ph-negative MPN patients, who were irradiated in the dose range 0.001–0.99 Gy (the main group) and who were not (the control group) (Table 1).

The DNA isolation of mononuclear cells of PB performed the standard method using a commercial set QIAampDNAminikit (Qiagen, Germany)

Таблиця 1

Узагальнені дані щодо осіб, в яких проводилось визначення наявності *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції та *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції

Table 1

Summary data on individuals, whom was conducted determine the presence of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene

Нозологія / disease	Ph-негативні МПН / Ph-negative MPN (n = 401)	
	радіаційно-асоційовані / radiation-associated (n = 63)	спонтанні / spontsneous(n = 338)
СП / PV	31	149
ЕТ / ET	10	111
ПМФ / PMF	22	78
Всього / All	63	338

Німеччина) або NucleospinDNAMini-Kit (Duren, Німеччина) згідно з протоколом, наданим виробником. Специфічні олігонуклеотидні праймери розроблено на підставі раніше опублікованих нуклеотидних послідовностей [7, 14, 15]. Послідовності праймерів, молекулярна маса продуктів АС-ПЛР і рестрикції фрагменту *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції та *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції наведені в табл. 2.

or NucleospinDNAMini-Kit (Duren, Germany) according to the protocol provided by the manufacturer. The specific oligonucleotide primers were designed based on the previously published the nucleotide sequences [7, 14, 15]. The sequences of primers, the molecular weight product of PCR, and the restriction fragment of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene shown in Table 2.

Таблиця 2

Послідовності праймерів, молекулярна маса продукту ПЛР, рестрикційного фрагменту *G1691A* алеля гена фактора V і *G20201A* алеля гена фактора II коагуляції

Table 2

The sequences of primers, the molecular weight product of PCR, the restriction fragment of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene

Тип праймера Primers	Послідовності праймерів Sequences of primers	Молекулярна маса / molecular weight	
		продукт ПЛР product of PCR	рестрикційний фрагмент мутантного алеля restriction fragment of the mutant allele
	***G1691A* алель гена фактора V коагуляції**		
Прямий / straight	5'-tcaggcaggaacaacaccat	241 п. н.	209 п. н.
Зворотній / reverse	5'-ggttacttcaaggacaaaatacctgtaaagct		
	***G20201A* алель гена фактора II коагуляції**		
Прямий / straight	5'-tctagaaacagttgcctggc	345 п. н.	322 п. н.
Зворотній / reverse	5'-atagcactgggagcattgaagc		

Під час дослідження кодону *1691* гена проакцелерину та кодону *20210* гена протромбіну для ампліфікації ДНК, ПЛР здійснювали в мікропробірках (Eppendorf, Germany) у безолійній системі. Кінцеві об'єми реакційних сумішей становили по 24 мкл та містили приблизно 20 нг ДНК, 5,0 пмоль кожного з праймерів, 12 мкл суміші 2 × Мастер Мікс для ПЛР (2 × PCR Master Mix Fermentas, Литва) і води, вільної від нуклеотидів. Ампліфікацію проводили на термоциклері Gene-AmpPCR 2400, AppliedBiosystem.

Для визначення частоти *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції суміш ампліфікували протягом 36 циклів. Алель-специфічна полімеразна ланцюгова реакція складалась з етапу денатурації – 1 хв при 94 °С, анілингу – 1 хв при 55 °С, елонгації – 1 хв при 72 °С, фінального синтезу – 10 хв при 72 °С, азупинку реакції проводили охолодженням реакційної суміші до 4 °С.

Для визначення *G20210A* алеля гена протромбіну суміш для АС-ПЛР ампліфікували протягом 35 циклів. Алель-специфічна полімеразна ланцюгова реакція складалась з етапу денатурації – 1 хв при 94 °С, анілингу – 30 с при 59 °С, елонгації – 1 хв при 72 °С, фінального синтезу – 10 хв при 72 °С. Полімеразну

The PCR was performed in a microtube (Eppendorf, Germany) in a system without oil. It was made for the amplification of DNA during the investigation of the *1691* codon of the proaccelerin gene and the *20210* codon of the prothrombin gene. The final volume of the reaction mixtures was 24 ml and contained 20 ng of DNA, 5.0 pmol of each primer, 12 ml mixture of 2 × Master Mix for PCR (2 × PCR Master Mix Fermentas, Lithuania) and water free of nucleotides. The amplification was performed in the Thermocycler Gene-AmpPCR 2400, AppliedBiosystem.

The mixture was amplified for 36 cycles to determine the frequency of *G1691A* allele of the coagulation factor V gene. The Allele-specific polymerase chain reaction consisted of the denaturation stage – 1 min at 94 °С, annealing – 1 min at 55 °С, elongation – 1 min at 72 °С, final synthesis – 10 min at 72 °С, and the stopping of the reaction, which was carried out by the cooling to 4 °С of the mixture.

The mixture was amplified for 35 cycles for to determine the frequency of the *G20210A* allele of the prothrombine gene. The Allele-specific polymerase chain reaction consisted of the stage: the denaturation – 1 min at 94 °С, the annealing – 30 sec at 59 °С, the elongation – 1 min at 72 °С, the

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ланцюгову реакцію зупиняли охолодженням реакційної суміші до 4 °С.

Склад сумішей для АС-ПЛР та температурні режими реакцій відповідали наведеним у роботах [7, 14, 15].

Для рестрикції ампліфікату використовували ендонуклеазу – *Hind III* (Fermentas, Литва). Фрагменти ДНК аналізували за допомогою гель-електрофорезу в 3 % агарозному гелі та візуалізували в прохідному ультрафіолетовому світлі після фарбування гелю розчином бромистого етидію.

Нуклеотидний варіант *G1691A* гена фактора V коагуляції встановлювали при появі смуги на електрофореграмі, яка відповідає молекулярній масі 209 п. н. Алель дикого типу гена проакцелерину визначали за присутності продукту молекулярною вагою 241 п. н., наявність якого й слугувала контролем реакції. Алель *G20210A* та алель дикого типу гена фактору II коагуляції візуалізувалась на електрофореграмі як смуга, що відповідає молекулярній масі 322 п. н. і 345 п. н., відповідно. Наявність алеля дикого типу гена протромбіну також слугувала контролем проведеної реакції.

Під час статистичного аналізу непараметричні показники порівнювали за допомогою точного тесту Фішера в двобічному варіанті. Ступінь взаємозв'язку між категоріальними показниками вимірювали у вигляді відносного ризику (ВР) із відповідним 95 % довірчим інтервалом (ДІ).

Загальна частота виникнення тромботичних ускладнень за період клінічного спостереження виражалася у вигляді коефіцієнта судинних епізодів. Коефіцієнт визначався як відношення абсолютної кількості осіб із наявністю тромботичних ускладнень, що спостерігалися в загальній групі хворих, до суми тривалостей ризику кожної особи в усій когорті пацієнтів, яких обстежували. Для кожної особи тривалість ризику тромбозу складалась із часу, протягом якого вона належала до групи, яку досліджували, проте не мала судинного ускладнення, але мала ризик його отримати. Ці періоди ризику кожного члена групи підсумовувались. Сума тривалостей ризику, яка знаходиться в знаменнику, вимірюється в людино-роках [16, 17]. Різницю між частотою виникнення судинних епізодів у носіїв молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії та осіб без них оцінювали за методом, описаним H. Sahai та A. Kurshid. Для визначення того, наскільки цимолекулярно-генетичні маркери збільшують частоту виникнення тромботичних подій протягом періоду клінічного спостереження, використано показник

final synthesis – 10 min at 72 °C. The PCR was stopped by cooling the reaction mixture to 4°C

The mixtures of the AS-PCR reactions correspond to the temperatures, that were given in [7, 14, 15].

For restriction of the amplificat used the *Hind III* (Fermentas, Lithuania) endonuclease. The DNA fragments were analyzed by the electrophoresis in 3 % agarose gel and visualized in the transmitted UV light after the staining of the gel by the ethidium bromide solution.

The *G1691A* nucleotide variant of coagulation factor V gene was confirmed by the appearance on the electropherogram of a stripe which corresponds to the molecular weight 209 b. p. The wild-type allele of proaccelerin gene was determined by the presence of molecular weight 241 b. p., which also served as a control reactions. The *G20210A* allele and the wild-type allele of coagulation factor II gene visualized on the electropherogram as a strip, which corresponded to the molecular weight 322 b. p. and 345 b. p. respectively. Presence of the wild-type allele of prothrombin gene also served as a control of the reaction.

During the statistical analysis, non-parametric data were compared using Fisher exact test in the bidirectional version. The degree of the relationship between categorical indicators is expressed as relative risk (RR) with a corresponding 95 % confidence interval (CI).

The total frequency of thrombotic complications during the period of clinical observation was expressed in the form of the rate of vascular episodes. The rate is defined as the ratio of the absolute number of people with the presence of thrombotic complications, which were observed in the overall group of patients, to the amount of the risk durations of each person in the entire cohort of patients. The duration of an each individual risk of thrombosis was the time during which a patient belonged to the study group and did not have any vascular complications, but still has the risk to get it. These periods of risks of each team member were summarized. The total duration of the risk, which is the denominator, measured in person-years [16, 17]. The difference between the rate incidence of vascular episodes in the carriers of the molecular-genetic marker and the persons without it is estimated by the method described by H. Sahai and A. Kurshid. For the determination, as far the molecular genetic markers were increased the incidence of thrombotic events, during the period of clinical observation, we applied the

різниці між коефіцієнтами судинних епізодів з відповідним 95 % ДІ. Використання даного статистичного інструменту дозволяє порівняти групи з різними періодами спостереження [18].

Наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакету Statistica 10,0 (StatSoft, США) та MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba, Бельгія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Молекулярно-генетичне дослідження носійства *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції та *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції проведено в 180 хворих на СП, із них 31 пацієнт належав до основної, а 149 осіб – до контрольної групи. Успішна ампліфікація спостерігалась у 100 % випадків.

Наявність одного з двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії, а саме *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції або *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції, виявлена у 10 із 149 (6,71 % випадків) хворих на спонтанну та в 1 із 31 (3,22 % випадків) пацієнта, хворого на радіаційно-асоційовану СП. Різниці в частоті носійства будь-якого з двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії в основній та контрольній групах не виявлено (p = 0,692). У 3 із 10 носіїв протромботичних мутацій факторів коагуляції контрольної групи та в 1 із 1 носія основної групи було судинне ускладнення в анамнезі. Зауважимо, що частота клінічної реалізації протромбогенного потенціалу носійства *G1691A* алеля гена проакцелерину або *G20210A* алеля гена протромбіну за спонтанної та радіаційно-асоційованої СП не відрізнялась (p=0,363).

Нуклеотидний варіант *G1691A* гена фактора V коагуляції представлений у 6 зі 149 (4,02 % осіб) випадків спонтанної та в 1 з 31 (3,22 % осіб) епізодів радіаційно-асоційованої СП. Різниці в частоті носійства алеля *G1691A* гена проакцелерину в основній та контрольній групах СП не виявлено (p = 1,000). У 2 із 6 носіїв *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції зі спонтанною СП присутні тромботичні епізоди в анамнезі, а саме атипові венозні тромбози. Частота реалізації протромбогенного потенціалу наявності нуклеотидного варіанта G1691A гена проакцелерину у хворих на радіаційно-асоційовану СП не відрізнялась від такої, розрахованої для спонтанної мієлопроліфера-

index of the difference between the rates of vascular episodes with a corresponding 95% CI. Using this statistical tool allows you to compare different periods of observation [18].

The presence of significant differences is assumed by the error probability less than 0.05.

Statistical analysis of the results was performed on a PC. Numerical data was analyzed using the Statistica 10.0 (StatSoft, USA) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba, Belgium).

RESULTS AND DISCUSSION

The molecular-genetic studies of the *G1691A* allele of coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of coagulation factor II gene carriers were conducted in 180 PV patients (31 persons in the main group and 149 people – in the control group). Successful amplification was observed in 100 % of cases.

The presence of any of the two molecular genetic markers of the hereditary thrombophilia, such as the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene, was detected in 10 of 149 (6.71 % of cases) patients with spontaneous PV and in 1 of 31 (3.22 % of cases) patients with radiation-associated PV. In the main and control group was not found a difference between the frequency of the carriers of any of the two molecular genetic markers of the hereditary thrombophilia (p = 0.692). In 3 out of 10 carriers prothrombotic mutations of coagulation factors in the control group and in 1 of 1 carrier in thew main group had vascular complications in a history. Notably that the frequency of clinical manifestation of protrombogenic potential of proaktseleryn gene G1691A allele or prothrombin gene G20210A allele carriage in spontaneous and radiation-associated PV did not differ (p = 0.363).

The *G1691A* nucleotide variant of the coagulation factor V gene was represented in 6 of 149 (4.02 % of cases) spontaneous cases and in 1 of 31 (3.22 % of cases) episodes of radiation-associated PV. In the main and control groups PV was not found the difference between the frequency of the carriers of the *G1691A* allele of the proaccelerin gene (p = 1.000). Two of 6 the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene carriers with spontaneous PV had thrombotic episodes in an anamnesis, namely, – atypical venous thrombosis. The frequency of implementation of protrombogenic potential the fact of the presence of the G1691A nucleotide variant of the gene in patients with radiation-associated PV did not differ from that

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

тивної патології, і визначалась в 1 із 1 випадку (p = 0,428).

Алель *G20210A* гена протромбіну ідентифіковано в 4 із 149 (2,68 %) хворих на радіаційно-асоційовану СП, а в 1 з її 4 носіїв присутня в анамнезі васкулярна подія, представлена типовим артеріальним тромбозом. Нуклеотидний варіант *G20210A* гена фактора II коагуляції не визначено в жодного з 31 пацієнта з СП, який постраждав унаслідок аварії на ЧАЕС. Проте, різниці в частоті носійства алеля *G20210A* гена протромбіну в основній і контрольній групах хворих на СП не виявлено (p = 1,000).

Частота носійства маркерів спадкової тромбофілії у хворих на спонтанну СП з тромбозами і пацієнтів без них, що складала 5,76 % (у 3 осіб) та 7,21 % (у 7 осіб) випадків відповідно, однакова (3 із 52 проти 7 із 97; p = 1,000). У хворих на радіаційно-асоційовану СП з васкулярними епізодами в анамнезі частота носійства G1691A алеля гена проакцелерину або G20210A алеля гена протромбіну дорівнювала 9,09 % (у 1 особи) та не відрізнялась (1 із 11 проти 0 із 20; p = 0,354) від частоти, визначеної для пацієнтів без тромботичних ускладнень.

При СП різниці в частоті судинних подій у хворих з наявністю будь-якого з двох генетичних маркерів спадкової тромбофілії та пацієнтів без них не виявлено в контрольній (3 з 10 осіб проти 49 з 139 осіб; p = 1,000) і основній (1 з 1 особи проти 10 з 30 осіб; p = 0,354) групах.

Не спостерігалось також збільшення частоти будь-яких тромбозів та венозних судинних ускладнень серед носіїв *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції зі спонтанною (2 із 6 проти 50 з 143; p = 1,000 та 2 із 6 проти 26 із 143; p = 0,314 відповідно) і радіаційно-асоційованою (1 із 1 проти 10 із 30; p = 0,354 та 1 із 1 проти 7 із 30; p = 0,233 відповідно) СП, порівняно з особами з алелями дикого типу. Не визначено превалювання частоти будь-яких тромбозів та артеріальних васкулярних подій у контрольній групі хворих на СП з нуклеотидним варіантом *G20210A* гена фактора II коагуляції (1 із 4 проти 51 із 145; p = 1,000 та 1 із 4 проти 23 проти 145; p = 0,508) порівняно з пацієнтами без нього.

З метою визначення внеску *G1691A* алеля гена проакцелерину і *G20210A* алеля гена протромбіну в зміну частоти виникнення тромбозів з урахуванням фактору часу, обраховано загальну частоту розвитку судинних подій протягом періоду клінічного спостереження (коефіцієнт розвитку тромбозів) пацієнтів із наявністю та відсутністю генетичних маркерів спадкової тромбофілії. Порівняно частоти розвитку

calculated for spontaneous myeloproliferative diseases, and determined to 1 of 1 case (p = 0.428).

The *G20210A* allele of prothrombin gene was identified in 4 of 149 (2.68 %) patients with radiation-associated PV. One of 4 carriers had in a history of a vascular event – a typical arterial thrombosis. The *G0210A2* nucleotide variant of coagulation factor II gene is not defined in any of the 31 PV patients, which has suffered as a result of the accident. However, differences in the *G20210A* allele frequency carriers of the prothrombin gene in the main and the control groups of PV patients were not found (p = 1.000).

Frequency of the carriers of the hereditary thrombophilia markers in the spontaneous PV patients with thrombosis and without them, amounting to 5.76 % (n=3) and 7.21 % (n=7) cases respectively, is the same (3 of 52 vs 7 of 97, p = 1.000). Frequency of carriers of the G1691A allele of the proaccelerin gene or the G20210A allele of prothrombin gene in radiation-associated PV patients with vascular episodes in the anamnesis was 9.09% (n=1) and did not differ (1 of 11 vs 0 of 20; p = 0.354) from the frequency, determined for patients without thrombotic complications.

No difference in the incidence of vascular events in PV patients with any of the two genetic markers of the hereditary thrombophilia and patients without them is found in the control (3 of 10 people vs 49 of the 139 persons; p = 1.000) and the main (1 of 1 people vs 10 of 30 people; p = 0.354) group.

Also, there was no the increasing of the frequency of any thrombosis and venous vascular complications among the carriers of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene with spontaneous (2 of 6 vs 50 of 143, p = 1.000 and 2 of 6 vs 26 of 143, p = 0.314 respectively) and radiation-associated (1 of 1 vs 10 of 30, p = 0.354 and 1 of 1vs 7 of 30, p = 0.233 respectively) PV, in comparison with the carriers of the wild-type alleles. The prevalence of the rate of any thrombosis and arterial vascular events in the control group patients with the *G20210A* nucleotide variant of the coagulation factor II gene (1 of 4 vs 51 of 145, p = 1.000 and 1 of 4 vs 23 of 145, p = 0.508), in comparison of the patients without its, was not found.

For the determination the contribution of the *G1691A* allele of proaccelerin gene and the *G20210A* allele of prothrombin gene to the change of the incidence of thrombosis considering the time factor and calculated the overall incidence of cardiovascular events over a period of clinical observation (rate of thrombosis) in patients with presence and absence of genetic markers of hereditary thrombophilia. We

тромбозів протягом періоду клінічного спостереження (коефіцієнти розвитку судинних епізодів) між хворими на СП з наявністю Лейденської мутації або *G20210A* алеля гена протромбіну і пацієнтами без неї. Рівень зростання частоти виникнення тромбозів у хворих на СП, який обумовлений наявністю спадкової тромбофілії, виражався у вигляді різниці між частотами виникнення тромботичних епізодів із відповідними 95 % ДІ.

У носіїв *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції, у порівнянні з особами з алелем дикого типу, визначено вище значення частоти розвитку будь-яких тромботичних подій та венозних васкулярних ускладнень протягом періоду клінічного спостереження при спонтанній та радіаційно-асоційованій СП (табл. 3). Визначено, що в носіїв *G1691A* алеля гена проакцелерину, які належали до контрольної групи хворих на СП, спостерігається на 25,00 людино-років достовірно більший коефіцієнт виникнення будь-яких тромбозів (95 % ДІ = 0,62–50,00; p = 0,044) і судинних подій у венозному руслі (95 % ДІ = 10,00–50,00; p = 0,039), а в основній групі – на 33,33 людино-років (95 % ДІ = 0,22–100,00; p = 0,048 та 95 % ДІ = 12,50–50,00; p = 0,003, відповідно). Натомість не виявлено різниці між значенням коефіцієнта виникнення як будь-яких тромбозів, так і артеріальних васкулярних подій, розрахованим для хворих на спонтанну СП з нуклеотидним варіантом *G20210A* гена II фактора коагуляції, і коефіцієнтом, визначеним для когорти пацієнтів без нього.

Молекулярно-генетичні маркери спадкової тромбофілії виявлені у 5 із 111 (4,50 %) хворих на спонтанну ЕТ, проте їх носійство не визначено за даного радіаційно-асоційованого мієлопроліферативного неопластичного процесу. Різниця між частотою G1691A алеля гена фактора V коагуляції або G20210A алеля гена протромбіну у хворих на ЕТ основної групи та в пацієнтів контрольної групи була відсутня (5 із 111 проти 0 із 10; p = 1,000).

Наявність алеля *G1691A* гена проакцелерину визначено у 3 із 111 (2,70 %) випадків спонтанної та в жодному з епізодів радіаційно-асоційованої ЕТ. Різниці у частоті носійства нуклеотидного варіанту *G1691A* гена фактора V коагуляції між основною та контрольною групами пацієнтів з ЕТ (3 із 111 проти 0 із 10; p = 1,000) не виявлено. В 1 із 3 носіїв *G1691A* алеля гена проакцелерину зі спонтанною ЕТ присутній тромбоз в анамнезі – типовий венозний судинний епізод.

Нуклеотидний варіант *G20210A* гена фактора II коагуляції зустрічався у 2 із 111(1,80 %) хворих на ЕТ

compared the incidence of thrombosis during a period of clinical observation (rate of vascular episodes) between PV patients with Leiden mutation or the *G20210A* allele of the prothrombin gene and those without it. The level of the increasing of the incidence of thrombosis in PV patients, which is due to the presence of the hereditary thrombophilia, was expressed as the difference between the incidences of thrombotic episodes with respective 95% CI.

At spontaneous and radiation-associated PV the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene carriers, compared with those, who had the wild-type allele, were identified above the incidence rate of any thrombotic events and venous vascular complications during the period of clinical observation (Table 3). It was determined, that in the *G1691A* allele of the proaccelerin gene carriers, that belonged to the control group of patients with PV, were observed at 25.00 person-years greater rate of any thrombosis (95 % CI = 0.62–50.00, p = 0.044) and venous vascular events (95 % CI = 10.00–50.00; p = 0.039) and in the main group – at 33.33 person-years (95% CI = 0.22–100.00, p = 0.048 and 95 % CI = 12.50–50.00, p = 0.003 respectively). Instead, the differences were not found between the rate of the occurrence of any thrombosis and arterial vascular events, which was calculated for spontaneous PV patients with the *G20210A* nucleotide variant of the coagulation factor II gene, and which was defined in the cohort of patients with wild allele.

The molecular genetic markers of the hereditary thrombophilia were detected in 5 of 111 (4.50 %) patients with spontaneous ET, but their carriers have not defined in the group of patients with the radiation-associated myeloproliferative neoplastic process. The difference in the frequency of the G1691A allele of the coagulation factor V gene or the G20210A allele of the prothrombin gene in the main and of the group of ET patients was not observed (5 of 111 vs 0 of 10,p = 1.000).

The allele *G1691A* of proaccelerin gene was identified in 3 of 111 (2.70%) cases of spontaneous in none of radiation-associated ET episodes. No difference in frequency of factor V gene nucleotide variant G1691A carrier was found between coagulation and control group patients with ET (3 of 111 to 0 of 10; p = 1.000). 1 of the 3 allele carriers *G1691A* gene proaccelerin with spontaneous thrombosis present ET in history i.e. a typical venous vascular episode.

The *G20210A* nucleotide variant of the coagulation factor II gene met in 2 of 111 (1.80 %) ET

Таблиця 3

Частота розвитку тромбозів у хворих на СП з алелем *G1691A* гена фактору V, *G20210A* гена фактора II коагуляції та з алелем дикого типу

Table 3

The frequency of thrombosis in PV patients with the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene, the *G20210A* allele of the coagulation factor II and patients with wild-type allele

Локалізація тромбозів Localization of thrombosis	Хворі з наявністю тромбозів та алеля дикого типу гена фактору V коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the wild-type allele of the coagulation factor V gene		Хворі з наявністю тромбозів та *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene		*p**
	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) the incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	
Основна група хворих на СП / the main group of PV patients (n = 31)					
Усі тромбози / all thrombosis (n = 11)	153,00	6,66 (3,12–12,50)	2,50	33,33 (1,01–99,00)	0,048
Венозні тромбози / all thrombosis (n = 7)	153,00	3,22 (1,06–7,69)	2,50	33,33 (1,01–99,00)	0,003
Контрольна група хворих на СП / the control group of PV patients (n = 149)					
Усі тромбози / all thrombosis (n = 52)	610,00	8,33 (6,25–11,11)	6,34	33,33 (3,84–100,00)	0,044
Венозні тромбози / all thrombosis (n = 28)	610,00	4,34 (5,26–6,25)	6,34	33,33 (3,84–100,00)	0,001

Локалізація тромбозів Localization of thrombosis	Хворі з наявністю тромбозів та алеля дикого типу гена фактору II коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the wild-type allele of the coagulation factor II gene		Хворі з наявністю тромбозів та *G20210A* алеля гена фактору II коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene		*p**
	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) the incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	
Контрольна група хворих на СП / the control group of PV patients (n = 149)					
Усі тромбози / all thrombosis (n = 52)	611,29	8,33 (6,25–11,11)	5,05	20,00 (0,50–100,00)	0,388
Артеріальні тромбози / arterial thrombosis (n = 24)	611,29	4,16 (2,63–5,88)	5,05	20,00 (0,50–100,00)	0,086

Примітка. *p** – різниця між значенням частоти виникнення тромбозів у хворих на СП з алелем *G1691A* гена фактору V, *G20210A* гена фактора II коагуляції та з алелем дикого типу (розрахунок на 100 людино-років).
Note. *p** – the difference between the incidence of thrombosis in PV patients with the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene, the *G20210A* allele of the coagulation factor II and patients with wild-type allele (calculated per 100 person-years).

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21.

контрольної групи, а в 1 із 2 його носіїв була васкулярна подія в анамнезі, представлена типовим венозним тромбозом. У пацієнтів з ЕТ основної групи носійство *G20210A* алеля гена протромбіну не виявлено. Різниці в частоті носійства нуклеотидного варіанта *G20210A* гена фактора II коагуляції між хворими на ЕТ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, і пацієнтами з мієлопроліферативним неопластичним процесом без впливу аварійного іонізуючого опромінення, не визначено (0 із 10 проти 2 із 111; p = 1,000).

Частота носійства *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції або *G20210A* алеля гена протромбіну у хворих на спонтанну ЕТ із тромбозами в анамнезі та без них, що складала 10,00 % (у 2 осіб) і 3,29 % (у 3 осіб) випадків відповідно, була однаковою (2 із 20 проти 3 із 91; p = 0,220).

Підтверджено, що наявність будь-якого з двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії у хворих контрольної групи не збільшує частоту тромботичних ускладнень при спонтанній ЕТ (2 із 5 проти 18 із 106; p = 0,220).

Також не виявлено збільшення частоти будь-яких тромбозів та венозних васкулярних ускладнень у носіїв G1691A алеля гена фактору V коагуляції зі спонтанною ЕТ (1 із 3 осіб проти 19 з 108 осіб; p = 0,452 та 1 із 3 проти 10 із 108; p = 0,271 відповідно), порівняно з особами з алелем дикого типу. Не спостерігалось превалювання частоти тромботичних подій і венозних судинних епізодів у хворих на спонтанну ЕТ із нуклеотидним варіантом G20210A гена фактора II коагуляції (1 із 2 проти 19 із 109 осіб; p = 0,329 та 1 із 2 проти 1 із 2 проти 10 із 109; p = 0,189 відповідно) у порівнянні з хворими без нього.

Проведено аналіз внеску спадкової тромбофілії в розвиток тромбозів при ЕТ з урахуванням фактору часу. Для цього порівнювали частоту розвитку тромбозів за період клінічного спостереження між хворими на ЕТ із наявністю Лейденської мутації або *G20210A* алеля гена протромбіну і пацієнтами без неї.

Визначено, що при спонтанній ЕТ носії G1691A алеля гена фактору V коагуляції, у порівнянні з особами з алелем дикого типу, мають більшу частоту розвитку тромбозів та венозних судинних епізодів протягом періоду клінічного спостереження за ними (табл. 4). При спонтанній ЕТ різниця в загальній частоті виникнення будь-яких тромбозів і судинних подій у венозному руслі між особами із *G1691A* алелем гена проакцелерину та пацієнтами без нього становить 33,33 людино-

patients from the control group,the oneof 2 carriershad a vascular event in the anamnesis, represented as a typical venous thrombosis. It was not found the carriers of the *G20210A* allele of the prothrombin gene in the main group of ET patients. The differences of the frequency of the G20210A nucleotide variant of the coagulation factor II gene carrierswas not defined between the ET patients survived the Chernobyl accident, and patients with MNP, who were not affected by the emergency ionizing radiation (0 of 10 vs 2 of 111, p = 1.000).

The frequency of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene carriers or the *G20210A* allele of the prothrombin gene in spontaneous ET patients with thrombosis and without them was similar (2 of 20 vs 3 of 91, p = 0.220) and was corresponded to 10.00 % (2 people) and 3.29 % (3 persons) cases respectively.

It was confirmed, that the presence of any of the two of the molecular-genetic markers of the hereditary thrombophilia in the control group patients did not increase the incidence of thrombotic complications in spontaneous ET (2 of 5 vs 18 of 106, p = 0.220).

Also not revealed an increase in the frequency of any thrombosis and venous vascular complications in carriers G1691A allele gene factor V coagulation with spontaneous ET (1 of 3 people to 19 108 persons; p = 0.452 and 1 of 3 vs. 10 of 108; p = 0.271 respectively), compared with those of wild-type allele. There was no prevalence rate of thrombotic events and venous vascular episodes in patients with spontaneous ET with nucleotide variant G20210A gene factor II, coagulation (1 of 2 to 19 with 109 people; p = 0.329 and 1 of 2 against 1 of 2 to 10 from 109, p = 0.189, respectively) compared with patients without it.

To evaluate the contribution of hereditary thrombophilia in the development of thrombosis with ET in considering the time factor we compared the incidence of thrombosis during a period of the clinical observation between ET patients with the presence of Leiden mutation or the *G20210A* allele of the prothrombin gene and those without it.

At spontaneous ET the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene carriers vs. those, who had the wild-type allele, have above the incidence rate of any thrombotic events and venous vascular episodes during the period of clinical observation (Table 4). At a spontaneous ET the difference of overall incidence of any thrombosis and venous vascular events between patients with the *G1691A* allele of the proaccelerin gene and those without was 33.33 person-years (95 % CI = 0.08–50.0,p = 0.049 and

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 4

Частота розвитку тромбозів у хворих на ЕТ контрольної групи з алелем *G1691A* гена фактору V, *G20210A* гена фактора II коагуляції та з алелем дикого типу

Table 4

The frequency of thrombosis in ET patients with the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene, the *G20210A* allele of the coagulation factor II and patients with wild-type allele

Локалізація тромбозів Localization of thrombosis	Хворі з наявністю тромбозів та алеля дикого типу гена фактору V коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the wild-type allele of the coagulation factor V gene		Хворі з наявністю тромбозів та *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene		*p**
	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) the incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	
		Контрольна група хворих на ЕТ / the control group of ET patients (n = 111)			
Усі тромбози / all thrombosis (n = 20)	280,00	6,66 (4,16–11,11)	2,50	33,33 (1,01–100,00)	0,049
Венозні тромбози / venous thrombosis (n = 11)	280,00	3,57 (1,72–6,66)	2,50	33,33 (1,01–100,00)	0,003

Локалізація тромбозів Localization of thrombosis	Хворі з наявністю тромбозів та алеля дикого типу гена фактору II коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the wild-type allele of the coagulation factor II gene		Хворі з наявністю тромбозів та *G20210A* алеля гена фактору II коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene		*p**
	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) the incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	
		Контрольна група хворих на ЕТ / the control group of ET patients (n = 111)			
Усі тромбози / all thrombosis (n = 20)	278,30	6,66 (4,16–11,11)	4,20	25,00 (0,60–100,00)	0,194
Венозні тромбози / all thrombosis (n = 11)	278,30	4,00 (1,96–7,14)	4,20	25,00 (0,50–100,00)	0,050

Примітка. *p** – різниця між значенням частоти виникнення тромбозів у хворих на спонтанну ЕТ із алелем *G1691A* гена фактору V, *G20210A* гена фактора II коагуляції та з алелем дикого типу (розрахунок на 100 людино-років).
Note. *p** – the difference between the incidence of thrombosis in PV patients with the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene, the *G20210A* allele of the coagulation factor II and patients with wild-type allele (calculatedper 100 person-years).

років (95 % ДІ = 0,08–50,0; p = 0,049 та 95 % ДІ = 12,5–50,0; p = 0,003 відповідно). Крім того, у хворих на спонтанну ЕТ, на межі статистичної значущості (p = 0,050), виявлено різницю між значеннями коефіцієнта виникнення венозних тромбозів для носіїв нуклеотидного варіанту *G20210A* гена II фактора коагуляції та для осіб з алелем дикого типу, що складала 20,00 людино-років (95 % ДІ = 0,002–33,33; p = 0,050).

У групі хворих на спонтанний та радіаційно-асоційований ПМФ 6 із 78 (7,69 %) осіб та 2 із 22 (9,09 %) пацієнтів відповідно, були носіями одного з двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії. Різниці у частоті носійства маркерів спадкової тромбофілії в основній та контрольній групах ПМФ не виявлено (6 із 78 проти 2 із 22; p = 1,000). За наявності *G1691A* алеля гена фактора V або *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції у хворих на ПМФ, які не зазнали впливу аварійного іонізуючого опромінення, тромбози зустрічались у 3 із 6 носіїв та були представлені як венозними васкулярними подіями – у 2 випадках, так і артеріальним васкулярним епізодом – в 1 епізоді. У хворих на ПМФ із радіаційним анамнезом судинні події були в 1 із 2 носіїв молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії. Різниці в частоті клінічної реалізації протромбогенного потенціалу носійства *G1691A* алеля гена фактора V або *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції в основній та контрольній групі ПМФ не спостерігалось (1 із 2 проти 3 із 6; p = 1,000).

Виявлено більшу частоту носійства G1691A алеля гена фактора V коагуляції або *G20210A* алеля гена протромбіну {27,27 % (у 3 осіб) і 4,47 % (у 3 осіб) випадків, відповідно} у хворих на спонтанний ПМФ із тромбозами в анамнезі, ніж у пацієнтів без них (3 із 11 проти 3 із 67; p = 0,033). У хворих на радіаційно-асоційований ПМФ із тромботичними ускладненнями та без них частота носійства маркерів спадкової тромофілії не відрізнялась (1 із 4 проти 1 із 18; p = 0,337) і становила 25,00 % (у 1 особи) та 5,55 % (у 1 особи) епізодів відповідно.

Наявність *G1691A* алеля гена проакцелерину або *G20210A* алеля гена протромбіну у хворих на спонтанний ПМФ збільшувала частоту тромбозів (3 із 6 проти 8 із 72; p = 0,033) та в 6,09 раза (ВР = 6,09; 95 % ДІ = 1,40-26,43) підвищувала ймовірність їх виникнення. Проте при радіаційно-асоційованому ПМФ носійство маркерів спадкової тромбофілії не впливало на частоту тромботичних судинних подій (1 із 2 проти 2 із 20; p = 0,337).

95 % CI = 12.5–50.0, p = 0.003 respectively). In addition, in the cohort patients with spontaneous ET, on the borderline of statistical significance (p = 0.050), were found the differences between the rates of the occurrence of venous thrombosis, which were calculated for the *G20210A* variant nucleotide of the coagulation factor II gene carriers and for those with wild-type allele. It amounted to 20.00 person-years (95 % CI = 0.002–33.33, p = 0.050).

In the group of patients with a spontaneous and radiation-associated PMF 6 of 78 (7.69 %) and 2 of 22 (9.09 %) subjects, respectively, were carriers of one of the two molecular-genetic markers of hereditary thrombophilia. No differences in the frequency of carriers of genetic-markers of thrombophilia in the main and control groups of PMF were found (6 of 78 vs 2 of 22, p = 1.000). Thromboses in patients with PMF, who were not affected by the emergency ionizing radiation, were encountered in 3 of the 6 of the carriers of the *G1691A* allele of coagulation factor V or the *G20210A* allele of coagulation factor II gene. Thromboses were presented as venous vascular events (n=2) and as arterial vascular episodes (n=1). In PMF patients with radiation in a history, vascular events were in 1 of 2 carriers of the molecular genetic markers of hereditary thrombophilia. No difference in the frequency of clinical implementation of the prothrombogenic potential of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene or *G20210A* allele of the factor II gene carriers of the main and control group of PMF was observed (1 of 2 vs 3 of 6, p = 1.000).

The bigger frequency of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene or the *G20210A* allele of the prothrombin gene {27.27 % (n=3) and 4.47 % (n=3), respectively} was revealed in PMF patients with spontaneous thrombosis, than in patients without these (3 of 11 vs 3 of 67, p = 0.033). In radiation-associated PMF patients with thrombotic complications of and without there, the frequency of carriers of genetic markers of thrombophilia did not differ (1 of 4 vs 1 of 18, p = 0.337) and amounted to 25.00% (1 person) and 5.55% (1 person) episodes respectively.

Presence of the *G1691A* allele of proaccelerin gene or the *G20210A* allele of prothrombin gene has increased the frequency of thrombosis (3 of 8 vs 6 of 72, p = 0.033) and the probability of their occurrence in 6.09 times (RR = 6.09; 95 % CI = 1.40–26.43) in patients with spontaneous PMF. However, the genetic markers of thrombophilia did no effect on the incidence of thrombotic vascular events (1 of 2 vs 2 of 20, p = 0.337) in radiation-associated PMF.

Таблиця 5

Частота розвитку тромбозів у хворих на ПМФ з алелем *G1691A* гена фактору V, *G20210A* гена фактора II коагуляції та з алелем дикого типу

Table 5

The frequency of thrombosis in PMF patients with the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene, the *G20210A* allele of the coagulation factor II and patients with wild-type allele

Локалізація тромбозів Localization of thrombosis	Хворі з наявністю тромбозів та алеля дикого типу гена фактору V коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the wild-type allele of the coagulation factor V gene		Хворі з наявністю тромбозів та *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene		*p**
	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) the incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	
Основна група хворих на ПМФ / main group of PMF patients(n = 22)					
Усі тромбози / all thrombosis (n = 4)	93,50	3,22 (0,66–9,09)	4,00	25,00 (0,63–100,00)	0,035
Артеріальні тромбози / arterial thrombosis (n = 4)	93,50	3,22 (0,66–9,09)	4,00	25,00 (0,63–100,00)	0,035
Контрольна група хворих на ПМФ / control group of PMF patients (n = 78)					
Усі тромбози / all thrombosis (n = 11)	176,28	5,00 (4,16–10,00)	5,75	33,33 (3,84–100,00)	0,004
Венозні тромбози / venous thrombosis (n = 7)	176,28	2,85 (0,19–6,66)	5,75	33,33 (3,84–100,00)	0,0001

Локалізація тромбозів Localization of thrombosis	Хворі з наявністю тромбозів та алеля дикого типу гена фактору II коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the wild-type allele of the coagulation factor II gene		Хворі з наявністю тромбозів та *G20210A* алеля гена фактору II коагуляції Patients with thrombosis and the presence of the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene		*p**
	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	кількість людино-років amount of person-years	частота епізодів на 100 людино-років, (95 % ДІ) the incidence of episodes on 100 person-years, (95 % CI)	
Контрольна група хворих на ПМФ / control group of PMF patients (n = 78)					
Усі тромбози / all thrombosis (n = 11)	611,29	5,55 (2,70–10,00)	5,05	20,00 (0,72–100,00)	0,083
Артеріальні тромбози / arterial thrombosis (n = 4)	611,29	1,66 (0,34–5,00)	5,05	20,00 (0,72–100,00)	0,0008

Примітка. *p** – різниця між значенням частоти виникнення тромбозів у хворих на ПМФ з алелем *G1691A* гена фактору V, *G20210A* гена фактора II коагуляції та з алелем дикого типу (розрахунок на 100 людино-років).
Note. *p** – the difference between the incidence of thrombosis in PMF patients with the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene, the *G20210A* allele of the coagulation factor II and patients with wild-type allele (calculated per 100 person-years).

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21.

У контрольній та основній групі пацієнтів із ПМФ *G1691A* алель гена фактора V коагуляції представлена 4 із 78 (5,12 %) та 2 із 22 (9,09 %) випадків відповідно, а *G20210A* алель гена протромбіну – 2 із 78 (2,56 %) та 0 із 22 епізодів відповідно. У 2 із 4 носіїв *G1691A* алеля гена проакцелерину, які належали до контрольної групи хворих на ПМФ, в анамнезі був судинний епізод, а саме: атиповий венозний – в одного хворого, типовий венозний – в іншого. В основній групі пацієнтів із ПМФ 1 із 2 носіїв *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції мав типову васкулярну артеріальну подію. У 1 із 2 носіїв *G20210A* алеля гена фактора II коагуляції зі спонтанним ПМФ також був один судинний епізод, що представлений атиповим венозним тромбозом.

При спонтанному та радіаційно-асоційованому ПМФ не спостерігалось збільшення зустрічальності тромбозів серед носіїв *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції (2 із 4 проти 9 з 74; p = 0,093 та 1 із 2 проти 3 із 17; p = 0,337відповідно). У хворих на спонтанний ПМФ різниці в частоту тромбозів між пацієнтами з нуклеотидним варіантом *G20210A* гена фактора II коагуляції та особами без нього не виявлено (1 із 2 проти 10 із 76; p = 0,263). Проте визначено, що венозні тромбози зустрічаються частіше за носійства *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції хворими на спонтанну ПМФ, ніж за наявності дикого алеля в даній групі пацієнтів (2 із 4 проти 5 із 74; p = 0,038), а їх ризик зростає в 10,14 раза (95 % ДІ = 1,67-61,33). Натомість, в основній групі пацієнтів із ПМФ наявність *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції не сприяла зростанню рівня частоти артеріальних васкулярних подій (1 із 2 проти 3 із 17; p = 0,337). Не виявлено різниці в частоті артеріальних тромбозів між хворими на спонтанний ПМФ із нуклеотидним варіантом *G20210A* гена фактора II коагуляції та без нього (1 із 2 осіб проти 3 із 76; p = 0,100).

У носіїв *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції, які хворі на спонтанний і радіаційно-асоційований ПМФ, порівняно з особами з алелем дикого типу, визначено вищий рівень частоти розвитку протягом періоду клінічного спостереження будь-яких тромбозів, венозних та артеріальних васкулярних ускладнень (табл. 5).

В основній групі хворих на ПМФ різниця між коефіцієнтом виникнення будь-яких тромбозів і артеріальних васкулярних подій, розрахованим для носіїв G1691A алеля гена фактору V коагуляції та для осіб з алелем дикого типу, дорівнювала 20,00 люди-

In the control and study group of PMF patients the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene was presented in 4 of 78 (5.12 %) and in 2 of 22 (9.09 %) cases respectively and the *G20210A* allele of the prothrombin gene – in 2 of 78 (2.56 %) and in 0 of 22 episodes respectively. The 2 of 4 carriers of the *G1691A* allele of the proaccelerin gene, that were belonged to the control group of PMF patients, had a history of vascular episodes, – namely an atypical venous case – in one patient, a typical vein – in the other. In the study group of patients with PMF 1 of 2 allele carriers *G1691A* factor V gene coagulation had typical arterial vascular event. In 1 of 2 allele carriers of *G20210A* gene coagulation factor II with spontaneous PMF there was also a vascular episode presented as atypical venous thrombosis.

At spontaneous and radiation-associated PMF no increasing of occurrence of thromboses was observed among carriers of *G1691A* allele of coagulation factor V gene (2 of 4 vs 9 of 74, p = 0.093 and 1 of 2 vs 17 of 3, p = 0.337 respectively). No difference of the incidence of thromboses among spontaneous PMF patients with the G20210A nucleotide variant of the coagulation factor II gene and persons without it was found (1 of 2 vs 10 of 76, p = 0.263). However, the venous thrombosis is more often presented in the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene carriers with spontaneous PMF, than in the group of patients with a wild allele (2 of 4 vs 5 of 74, p = 0.038), and their risk was increases to 10.14 times (95 % CI = 1.67–61.33). Instead, the availability of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene was not conducive to the growing of the rate of arterial vascular events (1 of 2 vs 3 of 17, p = 0.337) in the main group of PMF patients. There was no difference in the incidence of arterial thrombosis among spontaneous PMF patients with the G20210A nucleotide variant of the coagulation factor II gene and persons without there (1 of 2 vs 3 of 76, p = 0.100).

At spontaneous and radiation-associated PMF the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene carriers, compared with those, who had the wild-type allele, were identified above the incidence rate of any thrombotic events, venous and arterial vascular complications during the period of clinical observation (Table 5).

In the main group of PMF patients the difference of the rate incidence of any thrombosis and arterial vascular events between patients with the G1691A allele of the proaccelerin gene and those without it was equals to 20.00 person-years (95 % CI =

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

но-років (95 % ДІ = 1,51–50,00; p = 0,035). У контрольній групі ПМФ різниця в частоті виникнення будь-яких тромбозів і судинних подій у венозному руслі, між пацієнтами з *G1691A* алелем гена проакцелерину та хворими без нього становила 33,33 людино-року (95 % ДІ = 9,09–50,00; p = 0,004 та 95 % ДІ =16,66-50,00; p = 0,0001 відповідно).

Між хворими на спонтанний ПМФ із *G20210A* алелем гена протромбіну та особами з алелем дикого типу виявлено достовірну різницю коефіцієнтів виникнення венозних тромботичних подій, яка дорівнювала 25,00 людино-років (95 % ДІ = 11,11–50,00; p = 0,0008). Також при спонтанному ПМФ, на межі статистичної значущості, виявлено різницю між коефіцієнтами виникнення будь-яких тромбозів, які обчислено для носіїв нуклеотидного варіанта *G20210A* гена II фактору коагуляції та для осіб з алелем дикого типу (25,00 людино-років; 95 % ДІ = 3,03–50,00; p = 0,083).

Підсумовуючи результати дослідження, можна констатувати, що наявність нуклеотидного варіанта *G1691A* гена V фактору коагуляції та *G20210A* алеля гена протромбіну значуще не впливає на частоту тромбозів у хворих як на радіаційно-асоційовану, так і на спонтанну СП та ЕТ. Також не підтверджено, що між носіями маркерів спадкової тромбофілії, хворими на СП / ЕТ, із радіаційним анамнезом та без нього існує різниця в частоті тромбозів. Натомість виявлено, що при спонтанному ПМФ носійство будь-якого з двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії збільшує частоту та ризик виникнення будь-яких тромботичних подій. Також доведено, що наявність нуклеотидного варіанта *G1691A* гена проакцелерину у хворих на ПМФ, які не зазнали впливу радіаційного іонізуючого опромінення, зумовлює зростання ймовірності розвитку тромбозів у венозному судинному руслі.

Різниця у внеску маркерів спадкової тромбофілії в частоту тромбозів у хворих на різні Ph-негативні МПН, найімовірніше пояснюється тим, що при СП та ЕТ ймовірність виникнення васкулярних подій набагато вища, ніж на при ПМФ [8, 9]. Відповідно до більшості досліджень із визначення внеску в збільшення ризику виникнення васкулярних подій носійства маркерів спадкової тромбофілії, останні, в першу чергу, є предикторами тромбозів у осіб без інших факторів їх розвитку [19]. Так, V. De Stefano і співавт. довели наявність впливу носійства спадкової тромбофілії на ризик розвитку судинних подій при ЕТ при виключенні зі статистичного аналізу хворих

1.51–50.00, p = 0.035 respectively). In the control group PMF the difference in the rate of the incidence of any thrombosis and venous vascular events, among patients with *G1691A* allele of the proaccelerin gene and persons without it was 33.33 person-years (95 % CI = 9.09–50.00; p = 0.004 and 95 % CI = 16.66– 50.00, p = 0.0001 respectively).

The significant difference of the rate incidence of venous thrombotic events, what was amounted to 25.00 person-years (95 % CI = 11.11–50.00, p = 0.0008), was found at spontaneous PMF patients with the *G20210A* allele of the prothrombin gene and persons with the wild-type allele. Also, at spontaneous PMF, on the border of statistical significance, was found the difference between the rate of any thrombosis, what was calculated for carriers of the *G20210A* nucleotide variant of the coagulation factors II gene and for those, who had the wild-type allele (25.00 person-years; 95 % CI = 3.03–50.00, p = 0.083).

The summarizing the results of the study, we can state that the presence of the *G1691A* nucleotide variant of the coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the prothrombin gene significantly does not influence on the frequency of thromboses in radiation-associated and spontaneous PV and ET patients. Also, it was not confirmed that between the carriers of the markers of the hereditary thrombophilia with SP / ET and with a history of radiation anamnesis and without it, exists a difference on the incidence of thromboses. Instead, it was found, that at spontaneous PMF the carrying of any of the two molecular-genetic markers of the hereditary thrombophilia increases the frequency and risk of any thrombotic events Also, it was proved that the presence of the *G1691A* nucleotide variant of the proaccelerin gene in PMF patients, which are not exposed to ionizing radiation, increase the likelihood of venous thromboses.

The difference in contribution of genetic markers of thrombophilia in the incidence of thrombosis in patients with different Ph-negative MPN, most likely is due to the fact, that vascular events at PV and ET are much probable than at PMF [8, 9]. According to most studies on assay of contribution in the increasing risk of vascular events, the carrying of markers of hereditary thrombophilia, the last, first and foremost, is a predictor of thrombosis in patients without other factors of their development [19]. Thus, V. De Stefano et al. proved the influence on a risk of developing of vascular events at ET of hereditary thrombophilia carrying in a case of the exclusion from statistical analy-

з іншими предикторами тромбозів. Зокрема, у пацієнтів з ЕТ виявлено, що після їх стратифікації відповідно до віку та *JAK2V617F* статусу, збільшення ризику виникнення тромбозів, обумовлене носійством *G1691A* алеля гена фактору V або *G20210A* алеля гена фактору II коагуляції, зберігається тільки в осіб, молодших за 60 років [20]. Можна припустити, що означена тенденція екстраполюється і на різні за рівнем ризику виникнення тромбозів типи Ph-негативних МПН.

Отримані нами дані щодо реалізації тромбогенного потенціалу носійства нуклеотидного варіанта *G1691A* гена проакцелерину у хворих на ПМФ, які не зазнали впливу радіаційного іонізуючого опромінення в дозовому діапазоні 0,001–0,99 Гр, саме у венозному судинному руслі узгоджуються з результатами іншого дослідження. Результати аналізу, що демонструють наявність впливу носійства *G1691A* алеля гена проакцелерину на виникнення венозних тромбозів і рекурентних васкулярних подій при СП та ЕТ, опубліковані M. Ruggeri зі співавторами (2002). Частота зустрічальності Лейденської мутації у хворих з венозними тромботичними ускладненнями, що виникли до верифікації діагнозу, значуще вища, ніж у пацієнтів без них (16 % проти 3 %) [10]. Проте в дослідженні A. Trifa та співавторів підтверджено, що носійство *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції збільшує ймовірність розвитку як артеріальних, так і венозних тромбозів при СП та ЕТ [13]. Щоправда, навіть комбінований мутаційний статус був предиктором розвитку артеріальних тромбозів за відсутності факторів ризику розвитку атеросклерозу [19]. Це підтримує гіпотезу щодо превалювання атерогенних факторів ризику над спадковими предикторами формування тромбофілічного фенотипу в патогенезі артеріальних васкулярних подій.

Також, за допомогою розрахунку коефіцієнту розвитку тромбозів у пацієнтів з наявністю та відсутністю генетичних маркерів спадкової тромбофілії, визначено їх внесок у зміну частоти виникнення васкулярних епізодів з урахуванням фактору часу.

Так, нами підтверджено, що при спонтанних і радіаційно-асоційованих Ph-негативних МПН більше значення коефіцієнта виникнення венозних, артеріальних та усіх тромбозів спостерігається в носіїв G1691A алеля гена фактору V коагуляції, ніж в осіб з алелем дикого типу. У контрольній групі ЕТ та ПМФ виявлено більше значення коефіцієнта виникнення венозних тромбозів також у носіїв нуклеотидного варіанта G20210A гена II фактору коагуляції,

sis patients with other predictors of thrombosis. In particular, it was found, that after stratification of ET patients according to age and *JAK2V617F* status, the increasing of the risk of thromboses, which is caused by the carrying of *G1691A* allele of coagulation factor V gene or the *G20210A* allele of coagulation factor II gene preserved only in individuals younger than 60 years [20]. We can assume that the trend is extrapolated to the different types Ph-negative MPN, which were formed according to a risk of thromboses.

Our data about the implementation of thrombogenic potential in the venous line of the carrying of the G1691A nucleotide variant of the proaccelerin u gene in PMF patients, who are not exposed to radiation ionizing radiation in the dose range 0,001–0,99 Gy, are consistent with data of other researches. The analysis, which is demonstrating the impact of the carrying of the *G1691A* allele of the proaccelerin gene in the occurrence of venous thrombosis and recurrent vascular events in PV and ET is published by M. Ruggeri et al (2002). The frequency of Leiden mutation in patients with venous thrombotic complications, which were arising before the diagnosis verifying, is significantly higher, than in those without mutation (16 % vs. 3 %) [8] However, the study of A. Trifa et al. was confirmed, that the carrying of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene increases the likelihood of arterial and venous thrombosis at PV and ET [13]. However, even the combined mutational status was predictive of arterial thrombosis in the absence of the atherosclerosis risk factors [19]. This is supports the hypothesis about the predictive predominance in the pathogenesis of arterial vascular events the atherogenic risk factors over the heritable predictor of the thrombophilic phenotype formation.

Also, by calculating the incidence rate of thrombosis in patients with and without genetic markers of hereditary thrombophilia, their contribution have been defined to the change of the incidence of vascular episodes taking into account the time factor.

Thus, we confirmed that at spontaneous and radiation-associated Ph-negative MPN, the higher rate of the incidence of venous, arterial and all thrombosis was observed in the G1691A allele of the coagulation factor V gene carriers, than in those with wild-type allele. The more rate of venous thrombosis in carriers of the G20210A nucleotide variant of the coagulation factor II gene, in comparison with patients with wild-type

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

порівняно з пацієнтами з алелем дикого типу. Натомість, при спонтанній СП не визначено більшого значення коефіцієнта виникнення будь-яких тромбозів і коефіцієнта розвитку артеріальних васкулярних подій у носіїв *G20210A* алеля гена II фактору коагуляції, порівняно з пацієнтами з диким типом гена протромбіну.

Дані, отримані в нашому дослідженні, дещо не узгоджуються з результатами дослідження, проведеного H. Gisslinger та співавторами [12]. Згідно з ними, Лейденська мутація не асоціювалась з розвитком венозних тромботичних подій, на противагу нуклеотидному варіанту *G20210A* гена протромбіну. Частота венозних тромботичних епізодів у хворих на ЕТ та СП із *G20210A* алелем гена протромбіну становила 6,2 випадку на 100 людино-років, натомість у пацієнтів із алелем дикого типу – 0,8 випадку на 100 людино-років. А носійство *G20210A* алеля гена протромбіну збільшувало частоту виникнення венозних тромбозів протягом періоду клінічного спостереження в 17,5 раза. Тенденція щодо превалювання васкулярних подій у венозному судинному руслі в носіїв мутантного алеля гена протромбіну зберігалася як у когорті з маніфестацією тромбозу до, так і після верифікації Ph-негативної МПН [12].

Зазначимо, що існують дослідження, в яких не виявлено жодного впливу носійства маркерів спадкової тромбофілії, зокрема *G1691A* алеля гена фактора V коагуляції та *G20210A* алеля гена протромбіну, на збільшення ризику розвитку васкулярних подій при Ph-негативних МПН [11].

Наявність додаткового внеску радіаційного анамнезу у збільшення ризику виникнення тромботичних подій, зумовлених наявністю спадкової тромбофілії у хворих на Ph-негативні МПН, виявлено у дослідженні [21], яке було проведено нами раніше. Визначено, що при ПМФ більша частота тромбозів спостерігається в носіїв мутантного алеля гена проакцелерину з радіаційним анамнезом, ніж у осіб з диким алелем. Проте зазначена тенденція не спостерігалась у хворих на ПМФ, які не постраждали від впливу ІР. У поточному дослідженні нами не виявлено жодного внеску ІР у зміну частоти або вірогідність виникнення тромботичних васкулярних подій, детермінованих носійством маркерів спадкової тромбофілії при СП, ЕТ та ПМФ, що найімовірніше пояснюється збільшенням вибірки хворих, порівняно з попереднім нашим дослідженням.

Інші дослідження, метою яких було визначення взаємодії між носійством маркерів спадкової

allele, was detected in the control group of ET and PMF. However, at spontaneous PV the more incidence rate of any thrombosis and arterial vascular events was observed in carriers of the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene, compared with patients with the wild-type of the prothrombin gene.

The data obtained in our study somewhat do not agree with a study conducted by H. Gisslinger et al. [12]. According to them, Leiden mutation was not associated with the development of venous thrombotic events as opposed the *G20210A* nucleotide variant of the prothrombin gene. The incidence of venous thrombotic episodes in ET and PV patients with the *G20210A* allele of the prothrombin gene was 6.2 cases per 100 person-years, while in patients with wild-type allele – 0.8 cases per 100 person-years. The carrying of the *G20210A* allele of the prothrombin gene increased the incidence of venous thrombosis to 17.5 times during a period of the clinical observation. The trend towards the prevalence of the venous vascular events in the mutant allele carriers of the prothrombin gene was kept in a cohort of patients with the thrombosis, which were manifested before and after the verification of Ph-negative MPN [12].

Note, that there are studies in which no any influence of carrying of genetic markers of the thrombophilia was identified, in particular the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene and the *G20210A* allele of the prothrombin gene, into the risk increasing of vascular events at Ph-negative MPN [11].

The presence of additional contribution of the radiation anamnesis into the increasing of the risk of thrombotic events, which were caused by the presence of the hereditary thrombophilia at Ph-negative MPN patients, was found in our study [21], which was conducted earlier. It was determined, that the greater frequency of thrombosis at PMF is observed in carriers of the mutant allele of the proaccelerin gene with the radiation anamnesis, than those with wild allele. However, this trend was not observed in PMF patients, who are not affected by the impact of IR. In the current study we have not identified any contribution of IR to the change of the frequency or the likelihood of thrombotic vascular events, which were determined the carrying of the hereditary thrombophilia at PV, ET and PMF. It is likely due to the increasing of samples of patients, compared to the previous our study.

Other studies, the purpose of which was the determination of the interaction between the

тромбофілії та ІР щодо модифікації ризику виникнення тромбозів у хворих на Ph-негативні МПН відсутні.

Отже, визначення особливостей внеску ІР у підвищення ймовірності виникнення тромботичних подій у осіб з іншими спадковими та набутими тригерами їх розвитку є перспективним і потребує подальшого дослідження.

ВИСНОВКИ

1. При спонтанному ПМФ носійство будь-якого з двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії збільшувало частоту (3 із 6 проти 8 із 72; p = 0,033) і ризик виникнення (ВР = 6,09; 95 % ДІ = 1,40–26,43) будь-яких тромботичних подій.
2. Наявність нуклеотидного варіанта *G1691A* гена проакцелерину у хворих на ПМФ, які не зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозовому діапазоні 0,001–0,99 Гр зумовлює зростання ймовірності розвитку тромбозів у венозному судинному руслі в 10,14 раза (95 % ДІ = 1,67–61,33).
3. У носіїв *G1691A* алеля гена проакцелерину, які належали до контрольної та основної груп хворих на СП, спостерігається на 25,00 людино-років і 33,33 людино-року відповіднодостовірно більший коефіцієнт виникнення будь-яких тромбозів (95 % ДІ = 0,62–50,00; p = 0,044 та 95 % ДІ = 0,22–100,00; p = 0,048 відповідно) та судинних подій у венозному руслі (95 % ДІ = 10,00–50,00; p = 0,039 ті 95% ДІ= 12,50–50,00; p = 0,003 відповідно), ніж в осіб з алелем дикого типу.
4. При спонтанній ЕТ різниця в загальній частоті виникнення будь-яких тромбозів і судинних подій у венозному руслі між особами з *G1691A* алелем гена проакцелерину та пацієнтами без нього становить 33,33 людино-року (95 % ДІ = 0,08–50,0; p = 0,049 та 95 % ДІ = 12,5–50,0; p = 0,003 відповідно). Також, у хворих на спонтанну ЕТ, на межі статистичної значущості (p=0,050), виявлено різницю між коефіцієнтами виникнення венозних тромбозів у носіїв нуклеотидного варіанта *G20210A* гена II фактора коагуляції та осіб з алелем дикого типу, що складала 20,00 людино-років (95 % ДІ = 0,002–33,33; p = 0,050).
5. В основній групі хворих на ПМФ встановлено достовірну різницю (20,00 людино-років; 95 % ДІ = 1,51–50,00; p = 0,035) між коефіцієнтом виникнення будь-яких тромбозів і артеріальних васкулярних подій, розрахованим для носіїв *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції та для осіб з алелем дикого типу. У контрольній групі ПМФ різниця в частоті ви-

inherited thrombophilia markers and IR to the modification of the risk of thrombosis in Ph-negative MPN patients, do not exist.

Thus, the determination of features of the IR contribution to the increasing of the likelihood of thrombotic events in patients with other hereditary and acquired triggers their development is promising and needs further investigation.

CONCLUSIONS

1. At spontaneous PMF the carrying of any of the two molecular genetic markers of the hereditary thrombophilia increased the frequency (3 of 8 vs 6 of 72, p = 0.033) and risk (RR = 6.09; 95 % CI = 1.40–26.43) of any thrombotic events.
2. The presence of the *G1691A* nucleotide variant of the proaccelerin gene in PMF patients, who are not exposed to the ionizing radiation in the dose range 0,001–0,99 Gy, causes to increase the likelihood of venous thrombosis to 10.14 times (95% CI = 1.67–61.33).
3. In the carriers of the *G1691A* allele of the proaccelerin gene, that belonged to the control and main group of PV patients, observed at 25.00 person-years and 33.33 person-years the significantly greater rate of any thrombosis (95 % CI = 0.62–50.00, p = 0.044 and 95 % CI = 0.22–100.00, p = 0.048 respectively) and venous vascular events (95 % CI = 10.00–50.00, p = 0.039 and 95 % CI = 12.50–50.00, p = 0.003 respectively), than in those with wild-type allele.
4. At spontaneous ET the difference of the overall incidence of any thrombosis and venous vascular events between persons with the *G1691A* allele of the proaccelerin gene and those without it, is 33.33 person-years (95 % CI = 0.08–50.0, p = 0.049 and 95 % CI = 12.5–50.0, p = 0.003 respectively). Also, at spontaneous ET patients on the border of statistical significance (p = 0.050), was observed the difference between the incidence of venous thrombosis in carriers of the *G20210A* nucleotide variant of the coagulation factor II gene and those with wild-type allele, which was accounted at 20.00 person-years (95 % CI = 0.002–33.33, p = 0.050).
5. In the main group of PMF patients was found the significant difference (20.00 person-years; 95 % CI = 1.51–50.00, p = 0.035) between the incidence ratios of any thrombosis and arterial vascular events, what were calculated for the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene carriers and for those with wild-type allele. The difference in the incidence of

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

никнення будь-яких тромбозів і судинних подій у венозному руслі між хворими з *G1691A* алелем гена проакцелерину та пацієнтами без нього становила 33,33 людино-року (95 % ДІ = 9,09–50,00,p = 0,004 та 95 % ДІ =16,66–50,00,p = 0,0001 відповідно). Між хворими на спонтанний ПМФ із *G20210A* алелем гена протромбіну та особами з алелем дикого типу виявлено достовірну різницю коефіцієнтів виникнення венозних тромботичних подій, яка дорівнювала 25,00 людино-років (95 % ДІ = 11,11–50,00,p = 0,0008).

any thrombosis and venous vascular events between patients with the *G1691A* allele of the proaccelerin gene and persons without it, was totaled 33.33 person-years (95 % CI = 9.09–50.00, p = 0.004 and 95 % CI = 16.66–50.00, p = 0.0001 respectively) in the control group of PMF. Among patients with spontaneous PMF the *G20210A* allele the prothrombin gene and persons with wild-type allele was found the significant difference rate of venous thrombotic events, which amounted at 25.00 person-years (95 % CI = 11.11–50.00, p = 0.0008).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003 / Y. Shimizu, K. Kodama, N. Nishi[et al.] // BMJ. - 2010. - Vol. 340. - P. b5349. - doi: 10.1136/bmj.b5349.

2. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997 / D. L. Preston, Y. Shimizu, D. A. Pierce [et al.] // Radiat. Res. - 2003. - Vol. 160, no. 4. - P. 381-407.

3. Lee C.K. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience / C.K. Lee, D. Aeppli, M.E. Nierengarten // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2000. - Vol.48, no. 1. - P. 169-179.

4. Castoldi E. APC resistance: biological basis and acquired influences / E. Castoldi, J. Rosing // J. Thromb. Haemost. - 2010. - Vol.8, no. 3. - P.445-453.

5. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation / J. Segal, D. Brotman, A. Necochea [et al.] // JAMA. - 2009. - Vol.301, no. 23. - P. 2472-2485.

6. Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction / C. Butt, H. Zheng, E. Randell [et al.] // Blood. - 2003. - Vol.101, no. 8. - P. 3037-3041.

7. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S. Poort, F. Rosendaal, P. Reitsma, R. M. Bertina // Blood. - 1996. - Vol. 88, no. 10. - P. 3698-3703.

8. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases / F. Dentali, W. Ageno, E. Rumi [et al.] // Thromb. Res. - 2014. - Vol.134, no. 1. - P.41-43.

9. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management / A.Tefferi // Am. J. Hematol. - 2013. - Vol. 88, no. 6. - P. 507-516.

10. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia / M. Ruggeri, H. Gisslinger, A. Tosetto [et al.] // Am. J. Hematol. - 2002. - Vol.71, no. 1. - P.1-6.

11. JAK2 V617F, hemostatic polymorphisms, and clinical features as risk factors for arterial thrombotic events in essential thrombocythemia / M. Moreno, M. Lozano, V. Rold?n [et al.] // Ann. Hematol. - 2008. - Vol.87, no. 9. - P. 763-776.

REFERENCES

1. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. BMJ. 2010;340:b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.

2. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. Radiat. Res. 2003;160(4):381-407.

3. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(1):169-79.

4. Castoldi E, Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. J Thromb Haemost. 2010;8(3):445-53.

5. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation. JAMA. 2009;301(23):2472-85.

6. Butt C, Zheng H, Randell E, Robb D, Parfrey P, Xie YG. Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction. Blood. 2003;101(8):3037-41.

7. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88(10):3698-703.

8. Dentali F, Ageno W, Rumi E, Casetti I, Poli D, Scoditti U, et al. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases. Thromb Res. 2014;134(1):41-3.

9. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2013;88(6):507-16.

10. Ruggeri M, Gisslinger H, Tosetto A, Rintelen C, Mannhalter C, Pabinger I, et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Hematol. 2002;71(1):1-6.

11. Moreno MJ, Lozano ML, Roldan V, Bellosillo B, Garcia-Barbera N, Rivera J, et al. JAK2 V617F, hemostatic polymor-

12. Mutation of the prothrombin gene and thrombotic events in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia: a cohort study / H. Gisslinger, M. M?llner, I. Pabinger [et al.] // Haematologica. - 2005. - Vol.90, no. 3. - P.408-410.

13. The relationship between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR mutations and the first major thrombotic episode in polycythemia vera and essential thrombocythemia / A. Trifa, A. Cucuianu, R. Popp [et al.] // Ann. Hematol. - 2014. - Vol. 93, no. 2. - P. 203-209.

14. Absence of factor V Leiden (G1691A) mutation, FII G20210A allele in coronary artery disease in North India / N. Gupta, F. Khan, M. Tripathi [et al.] // IJMS. - 2003. - Vol. 57,no. 12. - P. 535-542.

15. Gandrille S. A rapid screening method for the factor V Arg506>Gln mutation / S. Gandrille, M. Alhenc-Gelas, M. Aiach // Blood Coagul. Fibrinolysis. - 1995. - Vol.6, no.3. - P. 245-248.

16. Боровиков В.П. STATISTIKA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. П. Боровиков. - СПб.: Питер, 2003. - 688 с.

17. Орлов А.И. Прикладная статистика: учебник / А. И. Орлов. - М.: Экзамен, 2004. - 656 с.

18. Sahai H. Statistics in epidemiology: methods techniques and applications / H. Sahai, A. Kurshid. - CRC Press, 1996. - 352 p.

19. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction/ F. J. Van de Water, J. K.French, M.Lund [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 36, no. 3. - P. 717-722.

20. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia / V. De Stefano, T. Za, E. Rossi [et al.] // Haematologica. - 2009. - Vol.94, no. 5. - P. 733-737.

21. Molecular characterization of Ph-negative myeloproliferative neoplasms in Ukraine / O.Y. Mishcheniuk, O.M. Kostukevich, I.V. Dmytrenko [et al.] // Exp. Oncol. - 2013. - Vol.35, no. 3. - P. 202-206.

12. Gisslinger H, Mullner M, Pabinger I, Heis-Vahidi-Fard N, Gisslinger B, Brichta A, et al. Mutation of the prothrombin gene and thrombotic events in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia: a cohort study. Haematologica. 2005;90(3):408-10.

13. Trifa AP, Cucuianu A, Popp RA, Coada CA, Costache RM, Militaru MS, et al. The relationship between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR mutations and the first major thrombotic episode in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Ann Hematol. 2014;93(2):203-9.

14. Gupta N, Khan F, Tripathi M, Singh VP, Tewari S, Ramesh V, et al. Absence of factor V Leiden (G1691A) mutation, FII G20210A allele in coronary artery disease in North India. IJMS. 2003;57(12):535-42.

15. Gandrille S, Alhenc-Gelas M, Aiach M. A rapid screening method for the factor V Arg506>Gln mutation. Blood Coagul Fibrinolysis. 1995 May;6(3):245-8.

16. Borovikov VP. [STATISTIKA: the art of data analysis on the computer. For professionals]. Sanct Peterburg; 2003. 688 p. Russian.

17. Orlov Al. [Applied Statistics: textbook]. Moscow: Ekzamen; 2004. 656 p.

18. Sahai H, Kurshid A. Statistics in epidemiology: methods techniques and applications. CRC Press, 1996. 352 p.

19. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36(3):717-22.

20. De Stefano V, Za T, Rossi E, Fiorini A, Ciminello A, Luzzi C, et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. // Haematologica. 2009;94(5):733-7.

21. Mishcheniuk OY, Kostukevich OM, Dmytrenko IV, Sholoyko VV, Prokopenko IM, Martina ZV, et al. Molecular characterization of Phnegative myeloproliferative neoplasms in Ukraine. Exp Oncol. 2013;35(3):202-6.

Стаття надійшла до редакції 27.04.2016 *Received: 27.04.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК: 616.12-008/009.72:575.174.015.3:616-001.26

О. М. Настіна, Г. В. Плескач, Н. В. Курсина, О. Д. Базика, О. М. Макаревич, І. В. Абраменко, А. А. Чумак, Д. О. Білий✉

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

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ *rs966221* ГЕНА ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ *4D*

Мета дослідження полягала у вивченні особливостей структурно-функціонального стану серцево-судинної системи в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) з ішемічною хворобою серця (ІХС) та різними генотипами rs966221 гена фосфодіестерази 4D *(PDE4D)*.

Матеріали і методи. Обстежено 121 УЛНА з ІХС та 63 хворих на ІХС, які не зазнали впливу іонізуючого випромінювання. Стандартизоване обстеження включало ехо-допплеркардіографічне дослідження (ЕхоКГ) з використанням Diagnostic Ultrasound System DS-N3 (Mindray). Поліморфізм rs966221 *PDE4D* визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною рестрикцією продуктів реакції.

Результати. Розподіл генотипів *PDE4D* в УЛНА був наступним: СС генотип – 42, СТ генотип – 49 та ТТ генотип – 30 осіб. В контрольній групі носіями тих же генотипів були 27, 21 та 15 осіб відповідно. Всі ЕхоКГ-показники в УЛНА та неопромінених хворих вірогідно не відрізнялись. У носіїв генотипу ТТ обох груп частка хворих зі збільшеним індексом маси міокарда була найвищою (82,9 %) в порівнянні з генотипом СС (78,4 %) та СТ (71,4%). Концентричний тип гіпертрофії лівого шлуночка зустрічався у 54,9 % пацієнтів з генотипом СС, 51,8 % з СТ і 45,7 % з ТТ, а ексцентричний – у 23,5; 21,4 і 37,1%, відповідно. Відносне число осіб з підвищеним індексом кінцевого діастолічного об'єму у носіїв генотипу СС було 27,5 %, генотипу СТ – 26,8 % і генотипу ТТ – 40% ($p>0,05$). Збільшення індексу кінцевосистолічного об'єму відзначено у 27,5; 30,4 і 28,6 %, а зниження фракції викиду – у 15,7; 23,2 і 22,9 % пацієнтів, відповідно. Найбільша кількість осіб з порушенням діастолічної функції була серед хворих на ІХС носіїв ТТ генотипу (75 %), в порівнянні з даними при генотипі СС (66,7 %) і СТ (42,9 %).

Висновки. У хворих з однаковим генотипом, як УЛНА, так і неопромінених осіб, практично були відсутні відмінності показників, що характеризують структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка. При аналізі змін структури міокарда лівого шлуночка відзначена наступна особливість: у хворих з генотипом ТТ частіше зустрічався ексцентричний тип гіпертрофії лівого шлуночка, а з генотипом СС – концентричний. У третини пацієнтів з генотипами СС і СТ спостерігалося порушення систолічної функції ЛШ, у носіїв генотипу ТТ їх число досягало 40 %. Діастолічна дисфункція також виявлялася частіше у пацієнтів з генотипом ТТ в порівнянні з генотипом СС і СТ.

Ключові слова: учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, іонізуюче випромінювання, ехо-допплеркардіографічне дослідження, ішемічна хвороба серця, ген фосфодіестерази *4D*.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 312–335.

✉ Білий Давид Олександрович, e-mail: dbelyi_2000@yahoo.com

O. Nastina, G. Pleskach, N. Kursina, O. Bazyka, O. Makarevich, I. Abramenko, A. Chumak, D. Belyi✉

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

Structural and functional state of heart left ventricle depending on polymorphism rs966221 phosphodiesterase 4D gene in emergency workers of the Chornobyl NPP suffering from coronary heart disease

Objective. This study consisted in examination the features of structural and functional state of the cardiovascular system in emergency workers (EW) of the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) who suffered from coronary heart disease (CHD) and having different genotypes due to polymorphism rs966221 phosphodiesterase 4D *(PDE4D)* gene.

Materials and methods. The study involved 121 EW and 63 non-irradiated patients with CHD. Standardized survey included echo-doppler-cardiography (EchoCG) that was done by Diagnostic Ultrasound System DS-N3 (Mindray). Polymorphism rs966221 *PDE4D* determined by polymerase chain reaction followed by restriction reaction products.

Results. The distribution of genotypes *PDE4D* in EW was as follows: CC – 42, CT – 49 and TT – 30 patients. In the control group, carriers of the same genotypes were 27, 21 and 15 persons respectively. All echocardiographic parameters in EW workers and non-irradiated patients did not differ significantly. Amongst TT genotype carriers of both groups the proportion of patients with increased myocardial mass index was the highest (82.9%) compared to CC genotype (78.4%) and CT (71.4%). The concentric type of left ventricular (LV) hypertrophy was found in 54.9% of patients with CC genotype, in 51.8% with CT genotype and 45.7% with TT genotype, while the eccentric type in 23.5, 21.4 and 37.1% respectively. The relative number of people with high LV end diastolic volume (EDV) normalized by body surface area (BSA) was 27.5% in CC genotype carriers, 26.8% in CT genotype and 40% in TT genotype carriers ($p > 0.05$). The increase of BSA-indexed LV end systolic volume (ESV) was found in 27.5, 30.4 and 28.6%, and the ejection fraction in 15.7, 23.2 and 22.9% respectively. The largest number of CHD patients with inadequate diastolic function was in carriers of TT genotype (75%) compared with the data in CC (66.7%) and CT genotypes (42.9%) carriers.

Conclusions. In patients with the same genotype, both EW and non-irradiated persons there were virtually no differences in indicators of the structural and functional status of LV. The analysis of changes of LV structure the following feature was revealed: eccentric type of LV hypertrophy was more common for patients with TT genotype, but concentric type for CC genotype carriers. In one-third of patients with CC and CT genotypes and in 40% of TT genotype carriers it was observed LV systolic function disorders. Diastolic dysfunction manifested as often in patients with TT genotype compared with CC and CT genotypes carriers.

Key words: emergency workers of the Chernobyl NPP, ionizing radiation, echo-dopplercardiograhy, coronary heart disease, gene phosphodiesterase *4D*.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:312–335.

ВСТУП

У післяаварійному періоді Чорнобильської аварії у осіб, які зазнали впливу іонізуючого опромінення, спостерігається зростання хвороб серцево-судинної системи, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 2]. В результаті епідеміологічних досліджень були визначені статистично значущі відносні ризики смерті від ІХС в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), які перевищували аналогічні показники для неопроміненого населення України [2–5]. Ще раніше такі ж дані були отримані у постраждалих від атомного бомбардування японських міст [6, 7].

INTRODUCTION

An increasing level of cardiovascular system diseases, including coronary heart disease (CHD), is evidenced in persons exposed to ionizing radiation after the Chornobyl accident [1, 2]. Epidemiological studies determined the statistically significant relative risk of death from CHD in a group of emergency workers (EW) at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP), which exceeded the corresponding indexes in non-irradiated Ukrainian population [2–5]. Earlier the same results were obtained in victims of the atomic bombing of Japanese cities [6, 7].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Дотепер біологічні механізми дії іонізуючого випромінювання (ІВ) на серцево-судинну систему розкрито не повністю. Одним із таких шляхів може бути існування генетичної схильності до ІХС, прояв якої реалізується за умови впливу зовнішніх факторів, а саме ІВ. У більш ранніх наших дослідженнях показано, що носійство генотипу ТТ гена фосфодіестерази 4D *(PDE4D)* за поліморфізмом rs966221 було асоційоване з розвитком інфаркту міокарда (ІМ) в УЛНА [8]. Це узгоджується з даними літератури стосовно того, що внесок генетичної складової в ризик розвитку ІМ досягає 40 % [9].

МЕТА

З метою продовження досліджень зв'язків поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* з розвитком ІХС було доцільним визначити особливості структурно-функціональних змін міокарда в УЛНА на ЧАЕС залежно від носійства різних генотипів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 121 УЛНА на ЧАЕС з ІХС та 63 хворих на ІХС, які не зазнали впливу ІВ (контрольна група – КГ). Всі обстежені були чоловіками, їх середній вік склав (65,4 ± 9,0) і (65,6 ± 10,5) років відповідно. Доза зовнішнього опромінення (ДЗО) була встановлена методом фізичної дозиметрії і підтверджена відповідною довідкою або обліковою карткою доз у військовому квитку. Її значення коливалися від 0,1 до 98 сГр, 78 осіб (62,7 %) мали ДЗО до 25 сГр, 38 (32,7 %) – 25 сГр і більше.

Еходопплеркардіографічне (ЕхоКГ) дослідження виконували за сучасними стандартами [10] за допомогою цифрової системи SA-8000Live MEDISON (Корея). В М-модальному режимі вимірювали: кінцевий діастолічний (КДР, мм) і кінцевий систолічний (КСР, мм) розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд, мм), товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд, мм). Визначали кінцевий діастолічний (КДО, мл), систолічний (КСО, мл) об'єми ЛШ, їх індекси (ІКДО і ІКСО, мл/м^2), ударний (УО, мл) об'єм ЛШ серця, фракцію викиду (ФВ, %), відносну товщину стінки (ВТС, ум. од) ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г), її індекс (ІММ, г/м^2). Допплеркардіографічне дослідження здійснювали в імпульсному режимі. Враховували максимальну швидкість раннього (Е, см/с) і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, см/с), їх відношення (Е/А, ум. од.), час ізоволюметричного розслаблення (IVRT, мс), час сповільнення піка Е (DTe, мс).

The biological mechanisms of ionizing radiation (IR) impact on cardiovascular system is not fully disclosed for now. A genetic predisposition to CHD can be one of them. Presentation of this phenomenon occurs under an impact of external factors, such as the IR. There was shown at earlier studies of our scientists that carriage of genotype TT gene phosphodiesterase 4D *(PDE4D)* for the polymorphism rs966221 was associated with development of myocardial infarction (MI) in EW [8]. This data is consistent with publications describing the contribution of genetic component in the risk of MI up to 40 % [9].

OBJECTIVE

Aiming to continue the research of links between polymorphism rs966221 of the gene *PDE4D* and CHD development it was rational to define the structural and functional myocardial changes in a group of EW at the ChNPP depending on different genotypes.

MATERIALS AND METHODS

It was examined 121 EW at ChNPP with CHD and 63 non-exposed to IR patients with the same diagnosis (control group – CG). All patients were male gender and 65.4±9.0 and 65.6±10.5 years old respectively. The irradiation dose was established by physical dosimetry and confirmed by the appropriate certificate or registration card doses in military identification card. Its value ranged from 0.1 to 98 cGy, including 78 patients (62.7%) having dose up to 25 cGy and 38 ones (32.7%) 25 cGy or higher.

Echo-doppler-cardiography (EchoCG) investigations were performed by modern standards [10] with a digital system SA-8000Live MEDISON (Korea). By M-modal mode it was measured left ventricle (LV) internal dimension diastolic (IDd, mm) and systolic (IDs, mm), interventricular septum thickness in diastole (IVSTd, mm), LF posterior wall thickness in diastole (PWTd, mm). There were determined LV end diastolic (EDV, ml), end systolic (ESV, ml) volumes and their body surface area (BSA) – normalized values namely EDV index (EDVi, ml/m^2) and ESV index (ESVi, ml/m2), ejection volume (EV, ml), LV ejection fraction (EF, %), LV relative wall thickness of (RWT), LV mass (LVM, g) and LVM index (LVMI, g/m^2). Doppler-cardiography was performed in pulsed mode. There were accounted: E wave (E, cm/s) and A wave (A, cm/s) deceleration time, their ratio (E/A), isovolumic relaxation time (IVRT, ms), peak E decreasing time (DTe, ms).

Для дослідження поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* зразки периферичної крові збирали в пробірки з антикоагулянтом (ЕДТА), ДНК виділяли за допомогою наборів QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Велика Британія) згідно з інструкціями виробника, полімеразну ланцюгову реакцію проводили з використанням праймерів згідно з Saleheen et al. [11], як описано в роботі [8].

Статистична обробка проведена за допомогою комп'ютерної програми SPSS 19 (ознайомлювальна тріал-версія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл генотипів *PDE4D* в УЛНА був наступним: СС генотип – 42, СТ генотип – 49 та ТТ генотип – у 30 осіб. В КГ носіями тих же генотипів були 27, 21 та 15 осіб, відповідно.

Для аналізу статистичної значущості змін структур міокарда у обстежених пацієнтів залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* було використано метод ANOVA (analysis of variances) (табл. 1). Він показав, що середні значення КДР і КСР у носіїв різних генотипів не виходили за межі нормальних величин (за винятком показника КСР в пацієнтів КГ з генотипом ТТ). Не перевищувала верхню межу норми середня величина ВТС в групі контролю з генотипом СС та в УЛНА з генотипом ТТ. Всі інші показники, наведені в табл. 1, перевищували нормальні значення, але відмінності як між групами пацієнтів з однаковим генотипом, так і в кожній із груп з різними генотипами, були статистично незначущими. Враховуючи цей факт, відносну кількість хворих зі зміненими показниками структурного стану міокарда ЛШ визначали в УЛНА та КГ разом.

Як показано на рис. 1, частка пацієнтів зі збільшеним КДР і КСР була вищою у носіїв генотипу ТТ, а потовщення міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки частіше зустрічалося у пацієнтів з генотипом СС. Однак, всі ці відмінності не мали статистичної вірогідності, так же як і відносно ММЛШ та ІММ, які розраховувались за формулою кубів, запропонованою Американським Товариством з Ехокардіографії [12], з використанням КДР, ТЗСЛШд та ТМШПд. Можна лише відзначити, що серед носіїв генотипу ТТ частка пацієнтів с гіпертрофією ЛШ (ГЛШ), про яку свідчить підвищений ІММ (більше за 115 г/м^2), була більшою, ніж при носійстві інших двох генотипів.

To investigate the single nucleotide polymorphism (SNP) rs966221 gene *PDE4D* samples of peripheral blood collected in tubes with anticoagulant (EDTA), DNA was extracted using kits QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, UK) according to manufacturer's instructions. Polymerase chain reaction was performed by using primers according Saleheen et al. [11] as described in [8].

Statistical analysis performed using the computer program SPSS 19 (trial version).

RESULTS AND DISCUSSION

A distribution of genotypes *PDE4D* in EW was following: 42 persons with CC genotype, 49 with CT and 30 with TT genotype. In CG the 27, 21 and 15 persons were carriers of the same genotypes accordingly.

In the groups of examined patients the statistical significance in structural changes of myocardium in dependence on polymorphism rs966221 *PDE4D* gene was estimated by the method of one-way ANOVA (analysis of variances) (table. 1). It is shown that in carriers of different genotypes the mean values of LV IDd and IDs did not go beyond the normal ranges (except LV IDs for the patients of CG with TT genotype). Mean value of RWT in CG with CC genotype and in EW with TT genotype did not exceed the upper limit of norm. All other parameters listed in table. 1, exceeded normal values, but the differences between groups of patients with the same genotype, as well as inside every group with different genotypes were statistically insignificant. Taking this fact into account, the relative number of patients with changed structural indices of LV was determined in EW and CG together.

As shown on fig. 1, part of patients with increased IDd and IDs was higher in TT genotype carriers, but hypertrophy of posterior wall and interventricular septum more often occur in patients with CC genotype. However, all these differences did not have statistical significance, as well as difference between the values of LV mass and LV mass index, that was calculated by means of cube formula, that was offered by American Society of Echocardiography [12], with the use of IDd, PWTd and IVSTd. It is possible only to mark that among TT genotype carriers the part of patients having left ventricular hypertrophy (LVH), which was testified by increased LVMI (above 115 g/m^2), was higher than in carriers of other two genotypes.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 1

Показники, які характеризують структуру міокарда у обстежених з ІХС залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* (M ± SD)

Table 1

Indices of myocardium structure in patients with CHD depending on the polymorphism rs966221 (SNP83) gene *PDE4D* (M ± SD)

Показники / indeces		CC	p_1	CT	p_1	TT	p_1	p_2
КДР, мм / LVIDd (mm)	УЛНА / EW КГ / CG	53,5 ± 4,1 54,8 ± 3,0	0,395	53,1 ± 5,9 53,4 ± 3,1	0,873	54,6 ± 6,3 55,2 ± 6,6	0,895	0,476 0,844
КСР, мм / LVIDs (mm)	УЛНА / EW КГ / Cg	35,2 ± 4,7 37,0 ± 3,1	0,279	35,9 ± 6,6 35,6 ± 3,3	0,893	36,1 ± 7,5 40,2 ± 8,4	0,287	0,812 0,401
ТЗСЛШд, мм / LV PWTd (mm)	УЛНА / EW КГ / EW	11,9 ± 1,6 11,1 ± 1,4	0,189	11,7 ± 1,6 12,1 ± 2,2	0,524	11,6 ± 1,4 12,0 ± 1,2	0,542	0,757 0,428
ТМШПд, мм / IVSTd (mm)	УЛНА / EW КГ / CG	12,7 ± 2,2 12,2 ± 1,5	0,568	12,6 ± 2,0 12,0 ± 1,7	0,495	12,6 ± 1,8 11,2 ± 2,4	0,150	0,955 0,596
ВТС, ум. од. / RWT (con. un.)	УЛНА / EW КГ / CG	0,44 ± 0,06 0,40 ± 0,05	0,070	0,44 ± 0,07 0,45 ± 0,07	0,771	0,42 ± 0,07 0,46 ± 0,09	0,508	0,573 0,406
ММЛШ, г / LV mass (g)	УЛНА / EW КГ / CG	277,9 ± 75,1 268,2 ± 53,7	0,715	272,6 ± 89,5 272,4 ± 76,4	0,995	280,8 ± 65,9 264,6 ± 44,3	0,602	0,897 0,975
ІММ, г/м^2 // LV mass/BSA (g/m^2)	УЛНА / EW КГ / CG	139,3 ± 32,9 133,3 ± 27,2	0,616	134,7 ± 37,9 136,0 ± 30,1	0,932	141,8 ± 26,7 126,4 ± 12,7	0,219	0,637 0,406

Примітка. p_1 – імовірність статистичної помилки між УЛНА та КГ, p_2 – імовірність статистичної помилки між носіями різних генотипів.
Note. p_1 – statistical probability of error between EW and CG, p_2 – statistical probability of error between carriers of different genotypes.

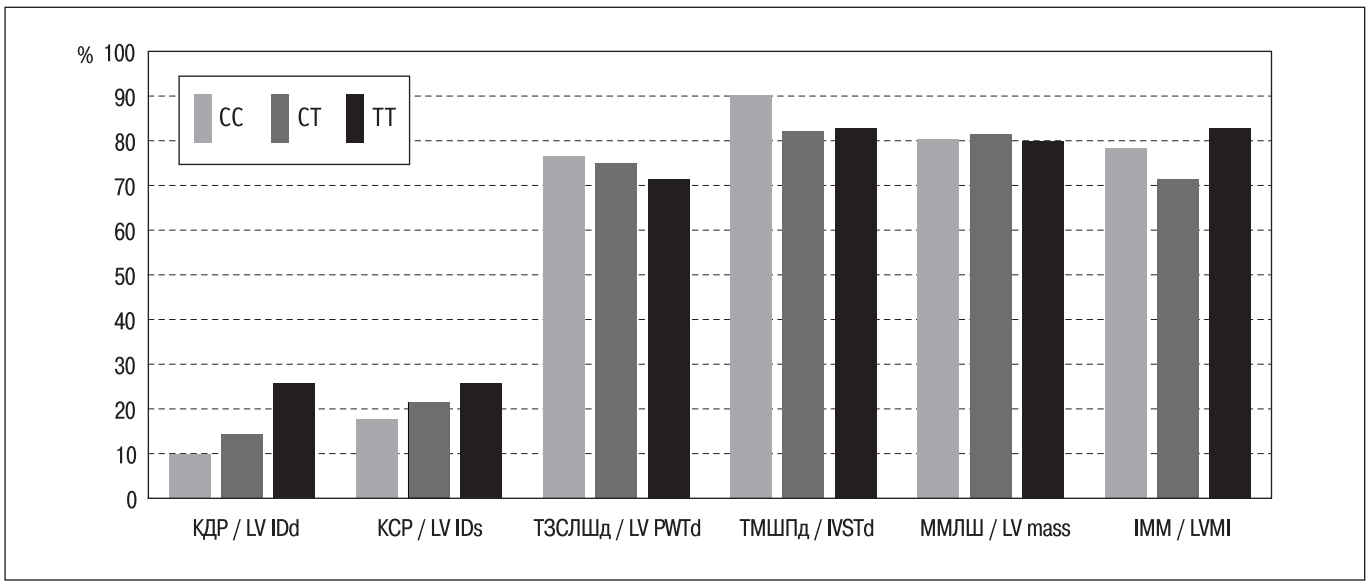


Рисунок 1. Відносна кількість обстежених зі змінами структури міокарда залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D*

Figure 1. The relative number of patients with myocardial structural changes in dependence on polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene

Встановлено, що відносна кількість пацієнтів з концентричним ремоделюванням ЛШ (коли ВТС ЛШ була вище 0,42 ум. од. при нормальному ІММ) була меншою, ніж з нормальною геометрією ЛШ (рис. 2). Концентрична ГЛШ (коли спостерігалось одночасне підвищення ВТС та ІММ ЛШ) частіше визначалась у пацієнтів з генотипом CC, хоча частка

It was founded that the relative number of patients with LV concentric remodeling (normal LV mass with increased RWT > 0.42) was lower than with normal LV geometry (Fig. 2). Concentric LVH (increased LV mass and RWT > 0.42) was more often revealed in patients with CC genotype, although relative number of CT genotype

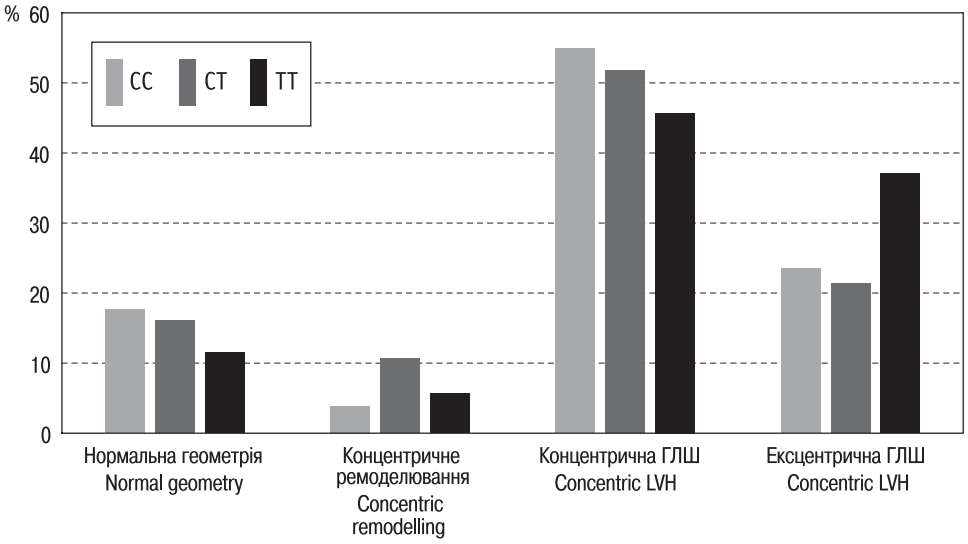


Рисунок 2. Відносна кількість обстежених зі зміненою геометрією ЛШ залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D*

Figure 2. The relative number of patients with altered left ventricular geometry depending on polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene

носіїв генотипу CT перевищувала половину, а генотипу TT була 45,7 %. Ексцентрична ГЛШ (знижена ВТС при підвищеному ІММ) реєструвалась у 37,1 % хворих на ІХС с генотипом TT, що в 1,6–1,7 раза перевищувало аналогічний тип ГЛШ в пацієнтів з генотипами CC та CT. Відсутність статистичної значущості відмінностей не дає можливості говорити про будь-які закономірності, а тільки про тенденцію, що намітилась і для підтвердження (або відхилення) якої треба збільшити групу обстежених.

Збільшення маси ЛШ і/або ВТС розглядається як незалежний фактор ризику загальної і серцевої смерті, а також розвитку кардіоваскулярних подій, таких як ІМ або інсульт. Вважають, що в кількісному відношенні ризик зростає від концентричного ремоделювання до ексцентричної гіпертрофії і досягає найвищих цифр при концентричній ГЛШ [12, 13].

Вважається, що концентрична та ексцентрична гіпертрофії мають самостійний механізм розвитку. В першому випадку потовщення стінки міокарда ЛШ і збільшення його маси відбуваються у відповідь на підвищення артеріального тиску і периферичного судинного опору, а в другому дилатація камери ЛШ викликана збільшенням об'єму циркулюючої крові [14, 15]. Деякі автори дотримуються думки, що ексцентричний тип структурно-геометричної перебудови міокарда ЛШ у дорослих пов'язаний з більш тривалим періодом існування захворювання, на фоні якого можна відстежити переходи одного типу геометрії в інший [16].

carriers exceeded 50% and TT genotype was 45.7%. Eccentric LVH (increased LV mass and RWT $\leq$ 0.42) recorded in 37.1% of patients with CHD and TT genotype, that was 1.6–1.7 times more than patients with CC and CT genotypes were. The lack of statistical significance in differences does not give an opportunity to talk about any regularity, but only on the emerging trend for confirmation (or rejection) of which should increase the group surveyed.

The increase of LV mass and/or RWT is considered as an independent risk factor of general and cardiac death, and also of development cardiovascular events such as myocardial infarction or stroke. It is believed that quantitative risk increases from concentric remodeling to eccentric hypertrophy and reaches the highest value in concentric LVH [12, 13].

It is considered that concentric and eccentric hypertrophies have an independent mechanism of development. In the first case thickening of LV wall and increased LV mass occurring in response to increased blood pressure and peripheral vascular resistance, and the second case LV chamber dilatation is caused by the increase of circulatory blood volume [14, 15]. Some authors adhere to the idea, that the eccentric type of LVH in adults is related to more protracted terms of disease where it is possible to watch passing of one type of geometry to other [16].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Враховуючи наведені дані, особливий інтерес викликав аналіз показників систолічної функції ЛШ. Однак, як видно з табл. 2, всі середні величини показників, що характеризують наповнення ЛШ в фазу діастоли і систоли, знаходилися в межах нормальних (за винятком в КГ КСО у носіїв генотипу СС і ТТ, ІКСО у носіїв ТТ, а також в УЛНА КСО з у носіїв генотипу ТТ).

Відносне число осіб з підвищеним індексом КДО у носіїв генотипу СС було 27,5 %, генотипу СТ – 26,8 % і генотипу ТТ – 40 % ($p > 0,05$). Збільшення індексу КСО відзначено в 27,5; 30,4 і 28,6 %, а зниження ФВ – у 15,7; 23,2 і 22,9 % пацієнтів, відповідно. Оскільки відмінності наведених показників були недостовірні, можна стверджувати, що у носіїв кожного з генотипів гена *PDE4D* частка осіб з порушенням систолічної функції ЛШ не перевищувала однієї третини від загального числа хворих за винятком хворих із генотипом ТТ.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за характеристиками трансмітрального потоку. Швидкість раннього Е та пізнього А наповнення і їх відношення (за винятком Е/А при генотипі СС) були в межах нормальних величин (табл. 3). Середній час ізоволюметричного розслаблення (IVRT) і сповільнення раннього діастолічного наповнення шлуночків (DTe) перевищували верхню границю норми у носіїв різних генотипів, однак, без наявності статистичної значущості. Цей факт свідчив про те, що у обстежених хворих з різними генотипами спостерігалась діастолічна дисфункція.

Taking into account cited data, the special interest caused the analysis LV systole function. However, as is evidently from a table 2, all mean indexes that characterize LV filling in diastole and systole were within the normal limits (except LV ESV in CG patients having CC and TT genotypes, LV ESVi in TT genotype carriers, and also LV ESV in EW with TT genotype).

The relative number of people with high ESV index in CC genotype carriers was 27.5%, CT genotype carriers 26.8% and for genotype TT 40% ($p > 0.05$). The increase of ESV index was observed in 27.5%, 30.4% and 28.6% carriers of these genotypes, and lowering of EF in 15.7%, 23.2% and 22.9% respectively. Due to insignificant differences between those indicators it arguably that amount of persons with LV systolic function violation in each group of genotype carriers of *PDE4D* gene did not exceed 1/3 of total number of patients except for the group with TT genotype.

LV diastolic function was estimated by transmitral flow indices. The rate of early (E) and late (A) filling and their ratio (except E/A ratio in CC genotype carrier) was within normal values (Table. 3). Medium time for isovolumic relaxation (IVRT) and deceleration time early diastolic filling (DTe) exceeded the upper limit of normal rates in carriers of different genotypes, however without any statistical significance. This fact testified that the groups of examined patients with different genotypes had diastolic dysfunction.

Таблиця 2

Показники систолічної функції серця у обстежених з ІХС залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* (M ± SD)

Table 2

Indices of heart systolic function in patients with CHD depending on the polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene (M ± SD)

Показники / indeces		CC	p_1	CT	p_1	TT	p_1	p_2
КДО, мл / EDV (ml)	УЛНА / EW КГ / CG	139,6 ± 25,5 146,6 ± 18,9	0,442	138,0 ± 37,6 138,4 ± 18,1	0,978	147,5 ± 40,5 154,8 ± 62,7	0,733	0,477 0,712
КСО, мл / ESV (ml)	УЛНА / EW КГ / CG	53,0 ± 17,4 58,7 ± 12,0	0,356	57,0 ± 27,6 53,6 ± 13,2	0,756	58,2 ± 30,9 76,7 ± 17,7	0,260	0,645 0,292
УО, мл / EV (ml)	УЛНА / EW КГ / CG	86,6 ± 16,5 87,9 ± 9,5	0,817	81,1 ± 19,5 84,8 ± 12,8	0,626	89,3 ± 18,1 78,1 ± 15,8	0,236	0,121 0,541
ІКДО, мл/м^2 / EDVi (ml/m^2)	УЛНА / EW КГ / CG	70,2 ± 11,6 73,4 ± 12,3	0,458	68,6 ± 17,4 70,3 ± 11,6	0,809	74,9 ± 16,3 73,0 ± 16,9	0,848	0,244 0,925
ІКСО, мл/м^2 / ESVi (ml/м^2)	УЛНА / EW КГ / CG	26,5 ± 7,7 29,3 ± 6,9	0,314	28,1 ± 12,3 27,3 ± 6,9	0,872	29,1 ± 14,5 35,8 ± 19,7	0,371	0,623 0,424
ФВ, % / EF (%)	УЛНА / EW КГ / CG	62,4 ± 8,0 60,2 ± 4,1	0,429	60,0 ± 9,6 61,4 ± 6,7	0,710	62,3 ± 10,4 52,8 ± 11,0	0,068	0,404 0,111

Примітка. p_1 – імовірність статистичної помилки між УЛНА та КГ, p_2 – імовірність статистичної помилки між носіями різних генотипів.
Note. p_1 – statistical probability of error between EW and CG, p_2 – statistical probability of error between carriers of different genotypes.

Таблиця 3

Показники діастолічної функції серця у обстежених з ІХС залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* (M ± SD)

Table 3

Indices of heart diastolic function in patients with CHD depending on polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene (M ± SD)

Показники // indeces	CC	CT	TT	ANOVA	
				F	p
E, см/с // E (cm/s)	50,3 ± 11,1	58,9 ± 15,4	53,1 ± 13,3	2,943	0,060
A, см/с // A (cm/s)	61,1 ± 13,7	57,9 ± 16,6	56,1 ± 15,4	0,581	0,562
E/A // E/A	0,87 ± 0,3	1,08 ± 0,3	1,01 ± 0,4	3,011	0,056
IVRT, мс // IVRT (ms)	104,4 ± 19,8	94,4 ± 23,8	109,3 ± 24,6	2,287	0,110
DTe, мс // DTe (ms)	232,4 ± 55,8	209,3 ± 33,3	232,7 ± 49,3	2,079	0,133

Найбільша кількість осіб з порушенням діастолічної функції була серед хворих на ІХС носіїв ТТ генотипу (рис. 3), порівняно з даними при генотипі СТ відмінність статистично значима ($p < 0,05$). Цей факт узгоджується з даними [17], що максимальне зниження діастолічного розслаблення ЛШ має місце у хворих з ексцентричною гіпертрофією серця, а їх частка у носіїв генотипу ТТ в нашому дослідженні була найбільшою – 37,1 %.

The largest number of patients with diastolic dysfunction was among TT genotype carriers with CHD (Fig. 3) compared with CT genotype carriers. These difference was statistically significant ($p<0.05$). This fact agrees with those in publication [17] that the maximum reduction of diastolic LV relaxation occurs in patients with eccentric hypertrophy, and their relative number was the highest (37.1%) in TT genotype carriers in our study.

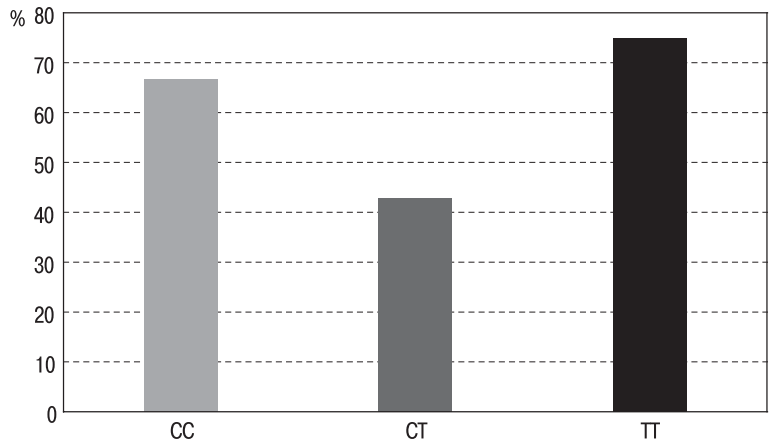


Рисунок 3. Відносна кількість обстежених зі зміненими показниками діастолічної функції ЛШ залежно від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D*

Figure 3. The relative number of patients with altered indices of LV diastolic function depending on the polymorphism rs966221 (SNP83) *PDE4D* gene

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження структури міокарда ЛШ, його систолічної і діастолічної функцій у хворих на ІХС з поліморфізмом rs966221 (SNP83) гена PDE4D дозволяють прийти до наступних висновків:

1. У хворих з однаковим генотипом, як в УЛНА, так і неопромінених осіб, практично були відсутні

CONCLUSIONS

The provided researches of LV structure, it systolic and diastolic function in patients with CHD with polymorphism rs966221 (SNP83) of PDE4D gene allow propose the following conclusions:

1. There were virtually no differences in indicators of the structural and functional status of myocardi-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

відмінності показників, що характеризують структурно-функціональний стан міокарда ЛШ.

2. При аналізі змін структури міокарда ЛШ відзначена наступна особливість: у хворих з генотипом ТТ частіше зустрічався ексцентричний тип ГЛШ, а з генотипом СС – концентричний.

3. У третини пацієнтів з генотипами СС і СТ спостерігалося порушення систолічної функції ЛШ, у носіїв генотипу ТТ їх число досягало 40 %. Діастолічна дисфункція також виявлялася частіше у пацієнтів з генотипом ТТ порівняно з генотипом СС і СТ.

um LV in patients with the same genotype both EW and non-irradiated persons.

2. It was noted the following feature of changes in LV structure: eccentric type of hypertrophy was revealed in patients with TT genotype more common, but concentric type in genotype CC carriers.

3. One-third of patients with CC and CT genotypes had violations of LV systolic function. In TT genotype carriers this number reached 40%. Diastolic dysfunction was revealed more often in patients with TT genotype comparing with CC and CT genotype carriers.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cardiovascular diseases in Chornobyl accident clean-up workers 25 years upon / I. Khomazuk, Zh. Gabulavichene, O. Nastina, N. Kursina, G. Sidorenko, O. Kovalov // Health effects of the Chorbobyl accident - a quarter of century aftermath / ed. by A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka [et al.]. - Kyiv : DIA, 2011. - P. 371-391.

2. Епідеміологія непухлинних захворювань. Учасники ЛНА / В. О. Бузунов, В. М. Терещенко, Л. І. Краснікова [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. - Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. - С. 367-379.

3. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: A review of epidemiological studies / C. Metz-Flamant, A. Bonaventure, F. Milliat [et al.] / Rev. Epidemiol. Sante Publique. - 2009. - Vol. 57, No 5. - P. 347-359.

4. Заболеваемость и смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков, период наблюдения 1992-2008 гг. / В. К. Иванов, В. В. Кащеев, С. Ю. Чекин [и др.] // Радиационная гигиена. - 2011. - Т. 4, № 2. - С. 40-49.

5. Смертность ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дозовая зависимость и группы потенциального риска / В. К. Иванов, С. Ю. Чекин, В. В. Кащеев [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2011. - Т. 51, № 1. - С. 41-48.

6. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997 / D. L. Preston, Y. Shimizu., D. A. Pierce [et al.] // Radiat. Res. - 2003. - Vol. 160. - P. 381-407.

7. Nagataki S. Latest knowledge of radiological effects: radiation health effects of atomic bomb explosions and nuclear power plant accidents / S. Nagataki // Jpn. J. Health Phys. - 2011. - Vol. 45. - P. 370-378.

8. Асоціація поліморфізму гену фосфодіестерази 4D з ризиком розвитку інфаркту міокарда в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Г. В. Плескач, О. М. Настіна, Д. О. Білий, А. А. Чумак. // Український медичний часопис. - 2014. - № 3. - Р. 126-130.

9. Why we are not able to find the coronary heart disease gene - apoE as an example / R. Poledne, J. A. Hubacek, V. Stanek [et al.] // Folia Biol (Praha). - 2010. - Vol. 56, no. 5. - P. 218-222.

10. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики асоціації

REFERENCES

1. Khomazuk I, Gabulavichene Zh, Nastina O, Kursina N, Sidorenko G, Kovalov O. Cardiovascular diseases in Chornobyl accident clean-up workers 25 years upon In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, et al., editors. Health effects of the Chorbobyl accident – a quarter of century aftermath.– Kyiv : DIA; 2011. p. 371-91.

2. Buzunov VO, Tereshenko VM, Krasnikova LI, Voychulene YuS, Tsyprikov VA. Epidemiology of non-tumor diseases. Emergency workers. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, editors. Medical consequences of Chernobyl catastrophe: 1986-2011. Ternopil: TDMU, Ukrmed kniga; 2011. p. 367-79. [Ukrainian].

3. Metz-Flamant C, Bonaventure A, Milliat F, Tirmarche M, Laurier D, Bernier MO. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: A review of epidemiological studies. Rev Epidemiol Sante Publique.2009; 57 (5): 347-59.

4. Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SYu, Maksioutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, et al. [Morbidity and mortality among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1992-2008]. Radiation hygiene. 2011; 4 (2):40-9. Russian.

5. Ivanov VK, Chekin SYu, Kashcheev VV, Maksioutov MA, Tumanov KA, Tsyb AF. [Mortality of the Chernobyl emergency workers: dose dependences and groups of the potential risk]. Radiats Biol Radioecol. 2011; 51 (1): 41-8. Russian.

6. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res. 2003; 160: 381-407.

7. Nagataki S. Latest knowledge of radiological effects: radiation health effects of atomic bomb explosions and nuclear power plant accidents. Jpn. J. Health Phys. 2011; 45: 370-78.

8. Pleskach GV, Nastina OM, Beliy DA, Chumak AA. [Association of phosphodiesterase 4D polymorphism with risk of myocardial infarction development in clean-up workers of Chornobyl NPP accident]. Ukrainian Medical Journal. 2014; 3: 126-30. Ukrainian.

9. Poledne R, Hubacek JA, Stanek V, Aschermann M, Matouskova J, Veselka J, et al. Why we are not able to find the coronary heart

кардіологів України та всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» [Електронний ресурс] / В. М. Коваленко, Ю. А. Іванів, М. М. Долженко [та ін.]. - Режим доступу : http://www.mif-ua.com/archive/article/16880

11. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistan population / D. Saleheen, S. Bukhari, S. R. Haider [et al.] // Stroke. - 2005. - Vol. 36. - P. 2270-2277.

12. Left ventricular hypertrophy, abnormal ventricular geometry and relative wall thickness are associated with increased risk of stroke in hypertensive patients among the Han Chinese / S. Wang, H. Xue, Y. Zou [et al.] // Hypertens Res. - 2014. - Vol. 37, no. 9. - P. 870-874.

13. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study / A. Verma, A. Meris, H. Skali [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. - 2008. - Vol. 1, No 5. - P. 582-591.

14. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // J. Hum. Hypertens. - 2015. - Vol. 29, no. 1. - P. 1-6.

15. Devereux R. B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis / R. B. Devereux // J Am Coll Cardiol. - 1995. - Vol. 25, no. 4. - P. 885-887.

16. Особенности структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка на ранних этапах формирования эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте / И. В. Плотникова, А. А. Соколов, И. А. Ковалев, В. В. Безляк // Кардиология. - 2012. - Т. 52, № 12. - С. 28-33.

17. Власенко О. А. Механизмы развития хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных ишемической болезнью сердца [Электронный ресурс] / О. А. Власенко // Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина. Серия «Медицина». - 2005. - № 10. - Режим доступа : http://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-razvitiya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-v-postinfarktnom-periode-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-sertsa

disease gene – apoE as an example. Folia Biol (Praha). 2010; 56 (5): 218-22.

10. Kovalenko VM, Ivaniv YA, Dolzhenko MM, Deyak SI, Potashev SV, Nosenko NM. Quantitative echocardiographic assessment of heart cavities. The draft recommendations of the working group of functional diagnostics Heart Association of Ukraine and the Ukrainian public organization «Association of Echocardiography» [Internet]. 2011 [cited 2016 Nov 15]. Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article/16880

11. Saleheen D, Bukhari S, Haider SR, Nazir A, Khanum S, Shafqat S, et al. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistan population. Stroke. 2005; 36: 2270-77.

12. Wang S, Xue H, Zou Y, Sun K, Fu C, Wang H, et al. Left ventricular hypertrophy, abnormal ventricular geometry and relative wall thickness are associated with increased risk of stroke in hypertensive patients among the Han Chinese. Hypertens Res. 2014; 37 (9): 870-4.

13. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2008; 1 (5): 582-91.

14. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. J Hum Hypertens. 2015; 29 (1): 1-6.

15. Devereux RB. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. J Am Coll Cardiol. 1995; 25 (4). 885-7.

16. Plotnikova IV, Sokolov AA, Kovalev IA, Bezlyak VV. [Features of structural and geometric remodeling of left ventricular myocardium in the early stages of essential arterial hypertension development in adolescent age]. Cardiology. 2012; 52 (12): 28-33. Russian.

17. Vlasenko OA. Mechanisms of chronic heart failure development after myocardial infarction in patients with coronary heart disease [Internet]. Vestnik KhNU. Series «Medicine». 2005; 10 [cited 2016 Nov 18]. Available from: http://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-razvitiya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-v-postinfarktnom-periode-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-sertsa

Стаття надійшла до редакції 26.05.2016 *Received: 26.05.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 615.835:543.272.32:616-053.2-008.6:614.876

Є. І. Степанова[1]✉, В. Я Березовський[2], І. Є. Колпаков[1], В. Г. Кондрашова[1], В. Ю. Вдовенко[1], О. М. Литвинець[1], Л. М. Лісуха[2], В. М. Зигало[1], В. І. Колос[1], Л. П. Міщенко[1]

[1]Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна
[2]Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, 01024, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ-МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИТЕРАПІЇ

Мета дослідження – оцінити ефективність переривчастої нормобаричної гіпокситерапії як засобу, що здатний позитивно впливати на різні ланки патогенезу ендотеліальної дисфункції у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. До клінічних ознак ендотеліальної дисфункції віднесені порушення особистісно-емоційної сфери, симптоми астено-вегетативного та невротичного характеру, симптоми з боку серцево-судинної системи, системи дихання, абдомінальні та диспептичні синдроми. 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. Переривчасту нормобаричну гіпокситерапію проводили за допомогою індивідуального апарата гірського повітря типу «Борей» виробництва державного науково-дослідного медико-інженерного центру «НОРТ» НАН України (Київ).

Результати та висновки. Клінічне обстеження показало, що призначення 44 дітям з ендотеліальною дисфункцією, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, додатково до базисної терапії переривчастої нормобаричної гіпокситерапії, сприяло зниженню частоти скарг та інтенсивності клінічних проявів у наведених симптомокомплексах. Після застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії у більшості обстежених дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій дослідження системи NO виявило підвищення в сироватці крові L-аргініну, при відсутності суттєвих змін вмісту стабільних метаболітів NO. Визначені позитивні зміни ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після оклюзійної проби. Відмічено зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів і зниження вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою. Дослідження вентиляційної спроможності легенів виявило усунення бронхоспазму у значної частини дітей. Мали місце тенденції до зниження розбалансованості різних ланцюгів керування серцевим ритмом. Виявлявся імуномодулюючий ефект: підвищення функціональної активності нейтрофілів, нормалізація показників гуморальної ланки імунітету. Переривчаста нормобарична гіпокситерапія є ефективним засобом, здатним позитивно впливати на стан системи оксиду азоту та ендотелійзалежних функцій органів та систем у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій.

Ключові слова: діти, радіоактивно забруднені території, ендотеліальна дисфункція, корекція, гіпокситерапія.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 322–335.

✉ Степанова Євгенія Іванівна, e-mail: profstepanova@i.ua

Ye.I. Stepanova[1]✉, V.Ya.Berezovsky[2], I.Ye.Kolpakov[1], V.H.Kondrashova[1], V.Yu.Vdovenko[1], O.M. Lytvynets[1], L.M. Lisukha[2],V.M. Zyhalo[1], V.I. Kolos[1], L.P. Mishchenko[1]

[1]State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova Street, Kyiv, 04050, Ukraine
[2]O. O. Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, str. Bogomoletz, 4, Kyiv 01024, Ukraine

Efficiency of endothelial dysfunctioncorrection in children-residents of radioactively contaminated areas using the method of intermittent normobaric hypoxi therapy

Objective is to evaluate the effectiveness of intermittent normobaric hypoxi therapy as the means that can positively influence on the different links in the pathogenesis of endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

Materials and methods. Disorders of personal and emotional sphere, symptoms of asthenic vegetative and neurotic character, the signs of the cardiovascular and respiratory systems, abdominal and dyspeptic syndromes are attributed to the clinical signs of endothelial dysfunction. There were determined the biochemical parameters of the content of stable metabolites of NO, 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 to occlusion test, ventilating ability of the lungs, the bioelectric activity of the myocardium. Intermittent normobaric hypoxi therapy (INHT) was performed using the individual device of mountain air of the «Borei» type produced by State Research Medical Engineering Center «NORT» NAS of Ukraine (Kyiv).

Results and conclusions. The clinical examination showed that the administration of additional intermittent normobaric hypoxi therapy to the basic treatment of 44 children with endothelial dysfunction who live in the radioactively contaminated areas, promoted to reduce the frequency of complaints and intensity of clinical manifestations in the mentioned symptom complex. An increase of serum L-arginine in the absence of significant changes in the content of NO stable metabolites was revealed in the most examined children-residents of radioactively contaminated areas by studying NO system after using the course of intermittent normobaric hypoxi therapy. Positive changes in vascular endothelium-dependent reaction to occlusion test, indicating the reduction length of the recovery period for thermographic circulation index after occlusive test, were determined. The decrease in the intensity of lipid peroxidation processes – a reduction of serum LPO end products content that react with thiobarbituric acid – was observed. The bronchospasm elimination was revealed in a large number of children with the study of the lung ventilation capacity. There were trends to reduce the imbalance of different chain of the heart rhythm management. The immunomodulatory effect was detected as: the increase in the functional activity of neutrophils, the normalization of humoral immunity link indices. Intermittent normobaric hypoxi therapy is an effective tool that can positively affect the condition of nitric oxide system and endothelium-dependent functions of the organs and systems in children-residents of radioactively contaminated areas.

Key words: children, radioactively contaminated territories, endothelial dysfunction, correction hypoxi therapy.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:322–335.

ВСТУП

Спостереження за станом здоров'я дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях свідчить про те, що тривалий вплив факторів радіаційної та нерадіаційної природи обумовив стійкі негативні його зміни. Інтегральним критерієм, що відображає ці несприятливі зрушення є підвищення показників захворюваності майже за всіма основними класами хвороб. Проте механізми, що лежать в основі несприятливих медико-біологічних наслідків остаточно не з'ясовані. Однією з причин цих порушень можуть бу-

INTRODUCTION

Monitoring the health of children living in radioactively contaminated areas indicates that prolonged exposure to the factors of radiation and non-radiation nature caused its steady negative change. The integral criterion reflecting these adverse displacements is an increase in morbidity rate almost by all major classes of disease. However, the mechanisms underlaing the adverse biomedical consequences are not completely understood. The changes in the functional state of the endothelium and nitric oxide

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ти зміни функціонального стану ендотелію та метаболізму оксиду азоту (NO) [1, 2].

На теперішній час визначена важлива роль ендотеліальної дисфункції в ініціюванні та прогресуванні клінічних проявів різноманітної соматичної патології. Механізми участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранні і пов'язані з провідною роллю ендотелію та біологічно активних речовин, які він продукує у комплексній регуляції функціональної активності і структурних змін судинної стінки, процесів тромбоутворення, атерогенезу, захисту цілісності судин тощо [3].

Встановлено, що у віддалений період Чорнобильської катастрофи у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій визначається ряд ознак ендотеліальної дисфункції з розвитком функціональних розладів з боку багатьох органів і систем та подальшою трансформацією у патологічні процеси, що потребують своєчасної корекції [4].

Серед немедикаментозних засобів корекції і лікування ендотеліальної дисфункції в ряді повідомлень відмічається ефективність переривчастої нормобаричної гіпокситерапії. Особливістю нормобаричної гіпокситерапії є спроможність вироблення комбінації термінових адаптаційних реакцій з довгостроковою перебудовою енергозабезпечуючих систем організму. За умов обмеження доставки кисню кожна клітина організму за допомогою індукованого гіпоксією фактора (HIF) розгальмовує частини геному, що не функціонували раніше, адаптується до зниження парціального тиску кисню шляхом економізації витрат кисню і часткового повернення до анаеробного метаболізму. Пригнічення мітохондріального енергообміну має важливе значення в умовах гіпоксії – за рахунок цього клітина уникає накопичення шкідливих радикалів. Зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі зменшує навантаження на системи антиоксидантного захисту, прискорює темпи проліферації клітин (в тому числі ендотелію) [5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити ефективність переривчастої нормобаричної гіпокситерапії як засобу, що здатен позитивно впливати на різні ланки патогенезу ендотеліальної дисфункції у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій.

(NO) metabolism may be one of the causes of these disorders [1, 2].

Endothelial dysfunction plays an important role in the initiation and progression of clinical manifestations of various somatic diseases. Pathways of endothelium participation in the occurrence and development of different pathological conditions are many-sided and linked to the leading role of endothelium and biologically active substances which is produced 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].

A number of endothelial dysfunction 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 established in children-residents of radioactively contaminated areas in remote period of the Chornobyl disaster [4].

An effectiveness of intermittent normobaric hypoxi therapy is noted in a number of reports among the nonmedicamental remedies for the correction and treatment of endothelial dysfunction. The capacity to develop a combination of urgent adaptive responses with long-term reconstruction of energy supplying systems is the characteristic of normobaric hypoxi therapy. In limited circumstances of the oxygen delivery, every body cell, using the hypoxia-induced factor (HIF), disinhibiting the parts of the genome that were not functioning before, is adapted to the decrease of partial pressure of oxygen through economization of oxygen consumption and partial return to anaerobic metabolism. Inhibition of mitochondrial energy metabolism has an important significance in hypoxia – due to this, the cell avoids the accumulation of the harmful radicals. The decrease in the partial pressure of oxygen in inhaled air reduces the load on the antioxidant defense system, accelerates the rate of cell proliferation (including endothelium) [5].

OBJECTIVE

To evaluate the effectiveness of intermittent normobaric hypoxi therapy as means that can positively influence on the different links in the pathogenesis of endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах клініки ННЦРМ із застосуванням комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження обстежено 44 дитини шкільного віку (від 10 до 17 років) – мешканців радіоактивно забруднених територій (РЗТ) з ендотеліальною дисфункцією. Відбір пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією проведено за допомогою розробленої нами методики [7].

Території проживання дітей належать до 2-ї зони (зона обов'язкового відселення – територія з щільністю забруднення ^{137}Cs понад 555 кБк/м^2 або ^{90}Sr понад 111 кБк/м^2) та 3-ї зони (зона гарантованого добровільного відселення – територія з щільністю забруднення ізотопами ^{137}Cs від 185 кБк/м^2 до 555 кБк/м^2 або ^{90}Sr від 5,55 кБк/м^2 до 111 кБк/м^2).

У роботі також використані результати обстеження 49 практично здорових дітей, які проживали в чистих щодо радіоактивного забруднення регіонах, проведеного у 2011–2014 рр.

Наявність ендотеліальної дисфункції визначали за клінічними та параклінічними проявами. Для виявлення ендотеліальної дисфункції при клінічному обстеженні дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, особливу увагу приділяли комплексу ознак, що свідчать про вегетативну та психоемоційну нестабільність, що проявляється у симптомах, які стосуються особистісно-емоційної сфери (пригнічений настрій, підвищена тривожність, дратівливість; емоційна лабільність; труднощі у концентрації уваги, зниження адаптації до нових умов); у симптомах астено-вегетативного та невротичного характеру (слабкість, швидка втомлюваність; запаморочення, головний біль напруги або мігренозного характеру; потьмарення в очах, захитування у транспорті, відчуття оніміння або поколювання у пальцях верхніх і нижніх кінцівок, метеочутливість, шум у вухах, порушення сну та ін.); у симптомах з боку серцево-судинної системи (біль у ділянці серця, серцебиття та перебої, задишка під час фізичного навантаження; лабільність артеріального тиску; стабільна гіпертензія). З боку системи дихання можуть бути наступні симптоми: наявність кашльової реакції на різні запахи, пил, дим, вдихання холодного повітря, наявність кашлю довше двох тижнів тричі і більше разів на рік, наявність хронічного запалення носоглотки. З боку органів травлення характерними є абдомінальний синдром (біль у епі- та мезогастральній ділянці натще, після їди, у правому підребер'ї, в обох підребер'ях); дис-

MATERIALS AND METHODS

There were examined 44 children of school age (from 10 to 17 years) – the inhabitants of the radioactively contaminated territories (RCT) – with endothelial dysfunction in the clinic conditions of NRCRM using complex clinical-laboratory and instrumental studies. Patients with endothelial dysfunction were matched using the methodology developed by us [7].

The territory of children residence is attributed to the 2nd zone (zone of mandatory evacuation – because of ^{137}Cs contamination density over 555 kBq/m^2 or ^{90}Sr over 111 kBq/m^2) and the 3rd zone (the zone of guaranteed voluntary resettlement – with contamination density of ^{137}Cs isotopes from 185 kBq/m^2 to 555 kBq/m^2 or ^{90}Sr from 5.55 kBq/m^2 to 111 kBq/m^2).

The results of examination conducted in 2011–2014 years among 49 healthy children living in clean regions regarding radioactive contamination, were also used in this work.

The presence of endothelial dysfunction was defined by the clinical and paraclinical manifestations. For the detection of endothelial dysfunction in clinical examination of children living at radioactively contaminated areas, a special attention was paid to complex signs, indicating the vegetative and psychoemotional instability, which was manifested by symptoms related to the personal and emotional spheres (depressive mood state, increased anxiety, irritability; emotional lability; difficulties in concentrating an attention, decreased adaptation to new conditions); by symptoms of asthenic vegetative and neurotic characteristics (weakness, fatigue, dizziness, tension headache or migraine character, darkening of the eyes, motion sickness in transport, numbness or tingling in the fingers of the upper and lower extremities, meteosensitivity, tinnitus, sleep disturbances etc.); by symptoms on the side of the cardiovascular system (pain in the heart area, palpitations and intermissions of the heart, dyspnea during physical loading; labile blood pressure; stable hypertension). There may be the following symptoms from the respiratory system: cough response to the presence of different odors, dust, smoke, breathing of cold air, the presence of cough epigastric burning for more than 2 weeks 3 or more times a year, the presence of chronic inflammation of the nasopharynx. The abdominal syndrome (pain in the epi- mezagastric area fasting, after eating, in the right hypochondriac region, in both hypochondriac regions); dyspeptic

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

пептичний синдром (поганий апетит, відрижка повітрям, відрижка їжею, нудота, печія, відчуття важкості у шлунку, переповнення шлунку, неприємний присмак (гіркота) у роті, запах з рота, схильність до проносів, до закрепів, метеоризм). Наявність ендотеліальної дисфункції можна припустити якщо відмічається не менш ніж 50 % ознак у кожному з наведених клінічних симптомокомплексів [7].

Параклінічними проявами ендотеліальної дисфункції можна вважати як позитивні, так і негативні відхилення від норми стабільних метаболітів NO та їх сумарного показника.

На підставі біохімічного обстеження групи практично здорових дітей, які мешкають у «чистих» щодо радіонуклідного забруднення регіонах (контрольна група), визначено межі фізіологічних коливань вмісту нітриту, нітрату, сумарного показника стабільних метаболітів NO у сироватці крові.

Біохімічними критеріями ендотеліальної дисфункції ми вважали зміни вмісту в сироватці крові стабільних метаболітів оксиду азоту за межі діапазону фізіологічних коливань ($M \pm 1\sigma$) для групи практично здорових дітей :

а) підвищення або зниження рівня нітриту в сироватці крові на 40,1 % і більше від нормальних значень;

б) підвищення або зниження рівня нітрату в сироватці крові на 49,8 % і більше від нормальних значень;

в) підвищення або зниження сумарного показника вмісту стабільних метаболітів NO у сироватці крові на 41,5 % і більше від нормальних значень [7].

Визначення рівнів азотистих сполук (NO^{2-} та NO^{3-}) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса [8].

Вміст аргініну в сироватці крові визначали за методом [9].

Показники перекисного окислення ліпідів (вміст продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), і антиоксидантного захисту (церулоплазмін, каталаза) досліджували за методами [10].

Для реєстрації ендотелійзалежної 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 [11].

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили за допомогою методу пневмотахографії,

syndrome (poor appetite, air and food belching, nausea, epigastric burning, a sensation of heaviness in the stomach, stomach fullness, unpleasant taste (the bitterness) in the mouth, smell of the mouth, tendency to diarrhea and constipation; meteorism) are characteristic on the part of the digestive system. The presence of endothelial dysfunction may be supposed if there are at least 50 % of the signs in each from the presented clinical complexes of symptoms [7].

The positive as well as the negative deviations from the norm of NO stable metabolites and their cumulative index can be considered as paraclinical manifestations of endothelial dysfunction.

The limits of physiological fluctuations of nitrites and nitrates content, total rate of NO stable metabolites in serum were defined based on the biochemical examination of practically healthy children living in the «clean» with respect to radioactive contamination regions (control group).

The changes in the content of serum nitric oxide stable metabolites outside the range of physiological fluctuations ($M \pm 1\sigma$) for group of practically healthy children were considered by us as biochemical criteria of endothelial dysfunction:

a) the increase or decrease of serum nitrite level by 40.1 % and more of the normal value;

b) the increase or decrease of serum nitrate levels by 49.8 % and more of the normal value;

c) the increase or decrease of the total index of NO stable metabolites in serum by 41.5 % and more of the normal value [7].

The determination of nitrogen compounds levels (NO^{2-} and NO^{3-}) was performed by the standard method using the Griss reagent [8].

The content of serum arginine was determined by the method [9].

The indices of lipid peroxidation (content of LPO products that react with tiobarbituric acid) and antioxidant defense (ceruloplasmin, catalase) were studied by the methods [10].

The thermographic method was used to register endothelium-dependent reaction of vascular bed to changes in blood supply conditions. The indicator of endothelial reactivity IER-3 of domestic production (SC «NORT») 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 [11].

An examination of ventilation capacity of the lungs was performed by the pneumotachographic method

за даними аналізу петлі «потік – об'єм», на пневмотахографі автоматизованому ПТА-01 вітчизняного виробництва (НТП «ПОИСК»).

Належні величини показників, а також їх співвідношення з виміряними, автоматично розраховували залежно від статі, віку і росту обстежуваного мікропроцесором приладу ПТА-01 згідно з рівняннями регресії [12]. Межі фізіологічних коливань, помірних та виражених патологічних змін визначали згідно з критеріями [12].

Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприхованого бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом – сальбутамолом, що впливає на β_2-адренергічні рецептори легенів [12].

Біоелектричну активність міокарду вивчали за допомогою методу ЕКГ у стандартних відведеннях.

Ультразвукове дослідження серця здійснювали на апараті Aloka SSD-630 з використанням ехокардіографії і допплерокардіографії.

Стан вегетативної нервової системи вивчали, застосовуючи аналіз варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія) у поєднанні з активною клиноортостатичною пробою (КОП) [13, 14].

Дослідження клітинного імунітету здійснювали за тестами другого рівня. Популяційний і субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин периферичної крові визначали методом проточної цитофлуорометрії. Рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів A, M, G визначали за допомогою імуноферментної тест-системи «Vitrotest» (ТОВ «Інноваційно-виробнича компанія «Рамінтек», Україна) у плазмі крові людини. Для оцінки функціонального стану нейтрофілів периферичної крові визначали поглинаючу здатність шляхом постановки реакції фагоцитозу з частинками латексу. Рівень циркулюючих імунних комплексів – шляхом селективної преципітації комплексів у 3,75 % розчині поліетиленгліколю з наступним вимірюванням світлопоглинання проб на спектрофотометрі [15].

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 клінічно вираженої патології органів дихання і патології серцево-судинної системи органічного характеру. У них були зареєстровані хронічні патологічні процеси в стані компенсації. Патологія була

using automated pneumotachograph PTA-01 of the domestic production (STC «POISK»), according to the analysis of the loop «flow–volume».

The expected values of parameters, and also their correlation with measured ones, were automatically calculated depending on subject's gender, age and growth by the microprocessor of the PTA-01 device according to the regression [12]. Limits of physiological fluctuations, moderate and severe pathological changes were determined subject to the criteria [12].

The pharmacological inhalation test with bronchodilator drug – salbutamol, affecting the β_2-adrenergic lung receptors was used to detect the early changes in the ventilation capacity of the lungs – bronchial hyperreactivity (latent and non latent bronchospasm) [12].

The bioelectric activity of the myocardium was studied by the ECG method in the standard deviations.

Ultrasound examination of the heart was performed by the apparatus Aloka SSD-630 using echocardiography and dopplerography.

The state of the autonomic nervous system was studied by analyzing the cardiac rhythm variability (cardiointervalography) combined with active clino-orthostatic test (COT) [13, 14].

An investigation of cellular immunity was performed by the tests of the second level. Population and subpopulation structures of immunocompetent cells in peripheral blood were determined by the method of flow cytofluorimetry. The level of serum immunoglobulins of major classes A, M, G was determined using the test system «Vitrotest» (Ltd «Innovation and production company «Ramintek», Ukraine) in the human plasma. To assess the functional status of peripheral blood neutrophils the absorbing ability was determined by setting the phagocytosis reaction with latex particles. The level of circulating immune complexes – by selective precipitation of complexes in 3.75 % solution of polyethylene glycol followed by measuring the light absorption of samples with spectrophotometer [15].

The content of ^{137}Cs in children body was determined using human radiation counter Skriner-3M. The level of incorporated cesium ranged from 269 to 6253 Bq.

No clinically significant respiratory pathology and pathology of the cardiovascular system of organic nature were noted in examined children with endothelial dysfunction. The chronic pathological processes in compensation state were regis-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

представлена захворюваннями органів травлення (функціональні розлади шлунку, гастрити, гастродуоденіти) і жовчновивідних шляхів (дискінезія, холецистити, холангіти), осередками хронічної інфекції (захворюваннями зубів та ЛОР-органів). Діти отримували комбіноване лікування: базисну терапію згідно з затвердженими протоколами МОЗ України при захворюваннях шлунково-кишкового тракту і сеанси переривчастої нормобаричної гіпокситерапії. Була проведена санація осередків хронічної інфекції. Застосування курсу сеансів переривчастої нормобаричної гіпокситерапії здійснювали за наступним методом [5].

У дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій застосовували гіпоксичну газову суміш, що складається з 12 % кисню і 88 % азоту. Сеанси переривчастої нормобаричної гіпокситерапії проводили один раз на добу і підбирали індивідуально для кожної дитини.

Використовували базовий курс: кожен сеанс складався із трьох циклів дихання (15–20 хв), у проміжках між якими пацієнт дихав атмосферним повітрям (7–10 хв).

Курс лікування складався з 7–10 сеансів.

Переривчастої нормобаричної гіпокситерапії проводили за допомогою індивідуального апарату гірського повітря типу «Борей» виробництва державного науково-дослідного медико-інженерного центру «НОРТ» НАН України (Київ).

Принцип дії апарату полягає в сепарації складових атмосферного повітря за допомогою молекулярних сит. Газову суміш подають під прозорий шолом (блістер), який опускають на голову пацієнта до контакту з плечовим поясом [5].

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

Клінічне обстеження показало, що призначення 44 дітям з ендотеліальною дисфункцією, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, додатково до базисної терапії переривчастої нормобаричної гіпокситерапії, сприяло зниженню частоти скарг та інтенсивності клінічних проявів у наведених симптомокомплексах. Встановлено суттєве зменшення частоти симптомів астено-вегетативного та невротичного характеру (з 63,6 % до 15,9 %, $p < 0,05$), порушень особистісно-емоційної сфери

tered in them. Pathology was introduced by digestive diseases (functional disorders of the stomach, gastritis, gastroduodenitis) and diseases of biliary ways (dyskinesia, cholecystitis, cholangitis), foci of chronic infection (diseases of the teeth and ENT organs). Children were received the combined treatment: basic therapy according to protocols approved by Ministry of Public Health of Ukraine in diseases of the gastrointestinal tract and INHT seances. The sanation of chronic infection foci was performed. Using the seance course of intermittent normobaric hypoxi therapy was performed according to the method [5].

Hypoxic gas mixture consisting of 12 % oxygen and 88 % nitrogen was used by children-residents of radioactively contaminated areas. Seances of intermittent normobaric hypoxi therapy were carried out once a day and were individually selected for each child.

There was used the basic course: each seance consisted of three breathing cycles (15–20 min), the patient was breathing the atmospheric air (7–10 min) between intervals.

Treatment course consisted of 7–10 seances.

INH was performed using the individual device of mountain air «Borey», the designed and manufactured by State Scientific Research and Medical Engineering Center «NORT» NAS of Ukraine (Kyiv).

The principle of the apparatus action is in the separation of atmospheric air components using the molecular sieves. Gas mixture is fed under a transparent helmet (blister), which is put on the head of the patient to contact with the shoulder belt [5].

Software Misrosoft® Ehsel 2002, StatSoft, Inc. (2011) were used for statistical processing of the data obtained. STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com and SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013).

RESULTS AND DISCUSSION

The clinical examination showed that additional administration of INH to basic treatment of 44 children with endothelial dysfunction who live in radioactively contaminated areas, contributed to reduce the frequency of complaints and intensity of clinical manifestations in presented complexes of symptoms. There was established a significant decrease in the frequency of vegetative asthenic and neurotic character symptoms (from 63.6% to 15.9%, $p < 0.05$), disorders of personal and emotional sphere

(з 70.4 % до 36,4 %, p < 0,05), симптомів з боку серцево-судинної системи (з 65,9 % до 27,3 %, p < 0,05), з боку системи дихання (з 47,7 % до 22,7 %, p < 0,05), абдомінального (з 63,6 % до 13,6 %, p < 0,05) і диспептичного (з 50,0 % до 20,5 %, p < 0,05) синдромів.

Це підтверджувалось результатами параклінічних досліджень.

Після застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії у більшості (65,9 %) обстежених дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій дослідження системи NO виявило підвищення в сироватці крові L-аргініну (в середньому на 9,1 %, p < 0,05), при відсутності суттєвих змін вмісту стабільних метаболітів NO (табл. 1).

(from 70.4 % to 36.4 %, p < 0.05), symptoms on the side of the cardiovascular system (65.9 % to 27.3 %, p < 0.05), signs on the side of the respiratory system (from 47.7 % to 22.7 %, p < 0.05), of abdominal (from 63.6 % to 13.6 %, p < 0.05) and dyspeptic (from 50.0 % to 20.5 %, p < 0.05) syndromes.

This was confirmed by the results of paraclinical investigations.

An increase of serum L-arginine (an average of 9.1 %, p < 0.05) in the absence of significant changes in the content of NO stable metabolites was revealed by studying the NO system in the majority (65.9 %) of examined children-residents of radioactively contaminated areas after using the course of intermittent normobaric hypoxy therapy (Table 1).

Таблиця 1

Динаміка вмісту L-аргініну і стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій в процесі застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії (X ± m)

Table 1

Dynamics of L-arginine and nitric oxide stable metabolites content in the serum of children-residents of radioactively contaminated areas while using the course of intermittent normobaric hypoxy therapy (X ± m)

Показник / indices	До застосування / before use	Після застосування / after use	p
L-аргінін, мкмоль/л L-arginine, mmol/L	89,45 ± 2,62	97,56 ± 3,01	< 0,05
Нітрит, мкмоль/л Nitrite, mmol/L	6,93 ± 0,53	6,41 ± 0,58	> 0,05
Нітрат, мкмоль/л Nitrate, mmol/L	31,50 ± 2,67	33,27 ± 2,81	> 0,05
Сума метаболітів NO (нітрит + нітрат) мкмоль/л Integral NO metabolites i.e. (nitrit+nitrat) mmol/L	38,43 ± 2,95	39,68 ± 3,04	> 0,05

Пояснення до результатів наших досліджень можна знайти шляхом залучення даних літератури про метаболізм L-аргініну. Відомо, що L-аргінін є субстратом для утворення NO, що синтезується ендотеліальними клітинами судин, макрофагами, нейтрофілами тощо. Метаболізм L-аргініну здійснюється двома альтернативними шляхами: 1) окисним – з утворенням NO та L-цитруліну (цей шлях є основним); 2) неокисним (аргіназним) з утворенням L-орнітину і сечовини [16, 17]. Можна припустити, що в умовах гіпоксичного впливу на організм окисний шлях до певної міри редукується. Тобто, інтенсивність використання окисного шляху метаболізму L-аргініну зменшується. При цьому відбувається менш інтенсивне розщеплення L-аргініну з утворенням NO і він накопичується в ендотеліальних клітинах судин, нейтрофілах, біосередовищах організму тощо. Про це можуть свідчити отримані нами дані про підвищення вмісту L-

An explanation for the results of our studies can be found through the involvement of the literature data regarding the L-arginine metabolism. It is known that L-arginine is a substrate for the formation of NO, which is synthesized by the endothelial cells of blood vessels, macrophages, neutrophils etc.

L-arginine metabolism is carried out by two alternative ways: 1) oxidative – with the formation of NO and L-citrulline (this is the main pathway); 2) non-oxidative (arginase pathway) – with the formation of L-ornithine and urea [16, 17]. One can assume that under hypoxic effects on the body the oxidative way is reduced to a certain degree. That is, the intensity of the oxidative pathway L-arginine usage is reduced. Thus, there is less intense cleavage of L-arginine with forming NO, and is accumulated in the endothelial cells of blood vessels, neutrophils, body biomedia etc. This may indicate our obtained findings of serum L-

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

аргініну в сироватці крові і одночасну відсутність змін рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту. Після припинення сеансів гіпоксичного впливу накопичений L-аргінін може бути використаний для більш інтенсивного утворення NO. Тобто переривчасту нормобаричну гіпоксію можна розглядати як своєрідний біофізичний засіб – донатор NO. Механізм дії такого засобу полягає в тимчасовому обмеженні витрат L-аргініну як субстрату для утворення NO і його накопиченні для можливо більш інтенсивного використання у подальшому.

Відмічено зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів – зменшення вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (на 29,6 %, $p < 0,05$), при відсутності достовірних змін вмісту в сироватці крові ферментів антиоксидантного захисту (церулоплазміну, каталази) (табл. 2).

arginine content increase and the simultaneous absence of changes in the levels of nitric oxide stable metabolites. Accumulated L-arginine can be used for the more intensive formation of NO after finishing the seances of hypoxic influence. That is intermittent normobaric hypoxia can be considered as a peculiar biophysical tool – a donator of NO. The mechanism of action of this means a temporary limit of L-arginine consumption as a substrate for the formation of NO and its accumulation for possible more intensive use in the future.

The decrease in intensity of lipid peroxidation processes – a reduction of serum content of LPO end products that react with tiobarbituric acid (29.6 %, $p < 0.05$), with no significant changes in content of serum antioxidant defense enzymes (ceruloplasmin, catalase) was revealed (Table 2).

Таблиця 2

Динаміка вмісту кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантів в сироватці крові у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій в процесі застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії (X ± 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 intermittent normobaric hypoxi therapy (X ± m)

Показник / indices	До застосування / before use	Після застосування / after use	p
Кінцеві продукти ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, нмоль/мл End products of LPO, reacting to tiobarbituric acid (nmol/mL)	3,98 ± 0,42	2,80 ± 0,37	< 0,05
Каталаза, мкат/л Catalase (mcat/L)	22,70 ± 0,85	23,64 ± 0,77	> 0,05
Церулоплазмін, мг/л Cerulosoplasmin (mg/L)	151,62 ± 7,52	163,02 ± 8,94	> 0,05

Отримані нами дані, які вказують на зниження вмісту в сироватці крові дітей кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, відсутність достовірних змін факторів антиоксидантного захисту після курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії знаходять певне підтвердження в інформації, наведеній в джерелах літератури.

Так, за даними [18], при гіпоксії індукований гіпоксією фактор (HIF) активує синтез ферментів гліколізу. Пригнічення мітохондріального аеробного енергоутворення має важливе значення в умовах гіпоксії – за рахунок цього клітина уникає накопичення шкідливих радикалів, продуктів ПОЛ, вміст яких знижується і в біосередовищах організму.

Дані, отримані останніми роками, свідчать про те, що антиоксиданти блокують синтез індукованого

Data, received by us, are indicating the decrease in content of LPO end products in serum of children that react with tiobarbituric acid, no significant changes in factors of antioxidant defense after a course of intermittent normobaric hypoxi therapy are confirmed by the information given in some literature sources.

Thus, according to [18], in hypoxia the hypoxia induced factor (HIF) activates the synthesis of glycolysis enzymes. An important significance has the inhibition of mitochondrial aerobic energy production in hypoxia – through this the cell avoids the accumulation of harmful radicals, LPO products, the content of which is reduced in biological medium of the body.

Data received recently indicate that the synthesis of hypoxia induced factor and other transcription

гіпоксією фактора (HIF) та інших факторів транскрипції. Тому при гіпоксії має місце підвищення витрати антиоксидантів на таке блокування. Індукція факторів транскрипції, в свою чергу, призводить до синтезу протекторних білків, серед яких найважливішими є репаративні білки, що сприяють відновленню структури та функції ферментів антиоксидантного захисту. В той же час у міру підвищення в результаті цих процесів вмісту антиоксидантів відбувається інгібування (гальмування) факторів транскрипції і, отже, синтез захисних білків припиняється [18, 19]. Тобто, має місце зворотний зв'язок між цими процесами і вони мають фазовий характер. При цьому підвищення вмісту антиоксидантів у біосередовищах змінюється зниженням.

Дослідження вентиляційної спроможності легенів до та після курсу гіпокситерапії показало підвищення прохідності периферичних бронхів малого діаметру (в середньому на 9,2 %, $p < 0,05$), усунення бронхоспазму у 25,1 % дітей.

Результати наших досліджень, які свідчать про підвищення показників вентиляційної спроможності легенів і усунення бронхоспазму, у значної частини дітей після курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії знаходять підтвердження в даних літератури. Так, за повідомленнями ряду дослідників, у хворих на хронічний обструктивний бронхіт і бронхіальну астму після адаптації до дії сеансів переривчастої нормобаричної гіпокситерапії прояви порушень прохідності бронхів різного ступеня зменшувались за рахунок змін резистивного та еластичного спротиву диханню. Одночасно встановлено поліпшення аеродинамічних особливостей як великих і середніх, так і дрібних бронхів [19–21].

Визначені позитивні зміни ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після оклюзійної проби (на 23,8 %, $p < 0,05$).

Мала місце тенденція до зменшення виразності синдрому серцево-судинної дезадаптації і поліпшення адаптивних реакцій на рівні як центральних регуляторних ланок, так і периферичних рецепторів. Відмічено вірогідне збільшення аеробних можливостей організму за індексом Робінсона на 15,6 %, $p < 0,05$. Мали місце тенденції до нормалізації синусового ритму: зменшення частоти порушень реполяризації за даними ЕКГ; зниження розбалансованості різних ланцюгів керування серцевим ритмом (показник дисперсії серцевого ритму знизився на 21,8 %, коефіцієнт дизритмії – на 20,2 %). При дослідженні вегетативного забезпечення діяльності відмічалось зростання чис-

factors is blocked by antioxidants. Therefore, there is increased antioxidants consumption for such blocking in hypoxia. The induction of the transcription factors, in turn, results in the synthesis of protective proteins, the reparative proteins are among them the most important that promote the restoration of the structure and function of antioxidant defense. At the same time with the increased antioxidant content as a result of these processes the inhibition of transcription factors and the synthesis of protective proteins is consequently stopped [18, 19]. That is observed a feedback between these processes that have a phase character. The increase of antioxidant content is changed to the decrease in biological media.

The increased patency (permeability) of the peripheral bronchi of small diameter (on average 9.2 %, $p < 0.05$), the bronchospasm elimination was revealed by the studies of ventilatory lung capacity in 25.1% children before and after the course of hypoxi therapy.

The results of our studies that are indicative of increased indices of ventilation lung capacity and the bronchospasm elimination in a significant number of children after a course of intermittent normobaric hypoxi therapy have been confirmed by the literature data. Thus, according to some authors, the manifestations of bronchial obstruction of different degrees was decreased as a result of changes in the resistive and elastic resistance to breathing in patients with chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma after the adaptation to the seance effect of intermittent normobaric hypoxi therapy. At the same time improving the aerodynamic features of the large, medium and small bronchi was established [19–21].

Positive changes in vascular endothelium dependent reaction to occlusion test, indicating the reduced recovery period of thermographic circulation index after occlusive test (by 23.8%, $P < 0.05$) were determined.

There was a tendency to reduce the severity of the dysadaptation cardiovascular syndrome and the improvement of adaptive responses at both the central regulatory links and peripheral receptors. The significant increase in aerobic capacity of the body according the Robinson index (by 15.6 %, $p < 0.05$) was noted. There were trends towards the normalization of sinus rhythm: reducing an imbalance of different chains for the cardiac rhythm management (index of heart rhythm dispersion decreased by 21.8 %, dysrhythmia coefficient – by 20.2 %). Increased number of children (by 29.5 %, $p < 0.05$) with normotonic type of response to

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

ла дітей (на 29,5 %, $p < 0,05$) з нормотонічним типом реагування на функціональне навантаження.

Отримані нами результати термографічного дослідження ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу та інших функціональних змін серцево-судинної системи після застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії знаходять певне підтвердження у повідомленнях інших дослідників. Так, на думку [22], реакції серцево-судинної системи у відповідь на нормобаричну гіпоксію в значному ступені обумовлені зміною регуляторних впливів на ендотелій судинної стінки. За даними [22, 23], індукований гіпоксією фактор активує експресію багатьох ангіогенних факторів і, передусім, основного регулятора ангіогенезу – фактора росту ендотелію судин (VEGF). Після курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії у плазмі крові пацієнтів реєструвалося підвищення VEGF, що автори вважають наслідком минаючого пошкодження/активації ендотеліоцитів. Встановлено також, що при дії переривчастої гіпоксії окрім VEGF змінюється продукція ряду ендотеліальних факторів – оксиду азоту, аденозину, ендотеліну, тромбоксану тощо, які беруть участь в регуляції пристосування серцево-судинної системи до гіпоксії. Внаслідок, цього змінюються частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, параметри ендотелійзалежної реакції судин на оклюзію тощо [22, 23].

Застосування переривчастої нормобаричної гіпокситерапії спричинило імуномодулюючий ефект: підвищення функціональної активності нейтрофілів (відсоток фагоцитозу збільшився на 10,3 %, $p < 0,05$; фагоцитарне число – на 8,2 %, $p < 0,05$), нормалізацію показників гуморальної ланки імунітету (підвищення концентрації у сироватці крові IgG на 24,4 %, $p < 0,05$) і зниження концентрації IgM (на 12,6 %, $p < 0,05$); зниження концентрації дрібнодисперсних (на 21,1 %, $p < 0,05$) та великодисперсних (на 21,3 %, $p < 0,05$) циркулюючих імунних комплексів.

Результати наших досліджень підтверджуються даними [5, 20], згідно з якими адаптація до переривчастої нормобаричної гіпоксії сприяла нормалізації субпопуляційного складу лімфоцитів, значно зменшувала вміст циркулюючих імунних комплексів, активувала фагоцитарну функції нейтрофілів.

Таким чином, клінічне обстеження показало, що призначення дітям з ендотеліальною дисфункцією, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, додатково до базисної терапії переривчастою нормобаричною гіпокситерапією, сприяло зниженню частоти

functional load was observed in the study of vegetative maintenance of activity.

The results obtained by us in thermographic study of vascular endothelium reaction to occlusion test and other functional changes in the cardiovascular system after using intermittent normobaric hypoxi therapy are confirmed by some reports of other researchers. Thus, according to the opinion [22], the reaction of the cardiovascular system in response to normobaric hypoxia is largely caused by the change in regulatory effects on the endothelium of the vascular wall. In accordance with [22, 23], hypoxia induced factor activates the expression of many angiogenic factors and first and foremost the main regulator of angiogenesis – vascular endothelial growth factor (VEGF). The increase of VEGF was registered in the blood plasma of patients after a course of intermittent normobaric hypoxi therapy that according to the authors is a consequence of the result of passing endotheliocyte injury/activation. There was also established that under the action of intermittent hypoxia in addition to VEGF the production of some endothelial factors – nitric oxide, adenosine, endothelin, thromboxane etc. involved in regulating adaptation of the cardiovascular system to hypoxia are changed. As a result, the heart rate, blood pressure, parameters of vascular endothelium dependent reaction to occlusion and so on are changed [22, 23].

The use of intermittent normobaric hypoxi therapy caused immunomodulating effect: an increase in the functional activity of neutrophils (percentage of phagocytosis was increased by 10.3 %, $p < 0.05$; phagocytic number – by 8.2 %, $p < 0.05$), the normalization of humoral immunity indices (increase in concentration of serum IgG by 24.4 %, $p < 0.05$) and the decrease in the concentration of IgM (12.6 %, $p < 0.05$); and also the decrease in the concentration of finely (21.1 %, $p < 0.05$) and highly dispersed (21.3 %, $p < 0.05$) circulating immune complexes.

Our results are confirmed by [5, 20], according to which the adaptation to intermittent normobaric hypoxia promoted the normalization of lymphocyte subpopulation composition that significantly reduced the content of circulating immune complexes, activated the neutrophil phagocytic function.

Thus, the clinical examination showed that the administration of INHT additionally to basic treatment contributed to decrease the frequency of complaints and intensity of theclinical manifestations of endothelial dysfunction. After using

скарг та інтенсивності клінічних проявів ендотеліальної дисфункції. Після застосування курсу переривчастої нормобаричної гіпокситерапії дослідження системи NO виявило у дітей підвищення в сироватці крові вмісту L-аргініну. Визначені позитивні зміни ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, на що вказувало зменшення тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу після оклюзійної проби. Відмічено зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів – зниження вмісту в сироватці крові продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою. Дослідження вентиляційної спроможності легенів виявило усунення бронхоспазму у значної частини дітей. Мала місце тенденція до зменшення виразності синдрому серцево-судинної дезадаптації і поліпшення адаптивних реакцій на рівні як центральних регуляторних ланок, так і периферичних рецепторів. Виявлявся імуномодулюючий ефект: підвищення функціональної активності нейтрофілів, нормалізація показників гуморальної ланки імунітету.

course of INHT the L-arginine content was increased in serum of children that was revealed by the study of NO system. Positive changes in vascular endothelium dependent reaction to occlusion test, indicating to reduce the recovery period of thermographic circulation index after the occlusive test were determined. The decrease in the intensity of LPO processes – a reduction of serum lipid peroxidation products reacting with tiobarbituric acid was registered. The bronchospasm elimination was revealed in a large number of children by studies of the lung ventilation capacity. There was a tendency to reduce the severity of the cardiovascular adaptation syndrome and the improvement of adaptive responses at the level of the central regulatory links as well as the peripheral receptors. The immunomodulatory effect was detected such as: an increase in the functional activity of neutrophils, the normalization of humoral immunity indices.

ВИСНОВОК

Переривчаста нормобарична гіпокситерапія є ефективним засобом, здатним позитивно впливати на стан системи оксиду азоту та ендотелійзалежних функцій органів і систем у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій.

CONCLUSION

Intermittent normobaric hypoxi therapy is an effective tool that can positively affect the nitric oxide system and endothelium function of organs and systems in children-residents of radioactively contaminated areas.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чернобыльская катастрофа и здоровье детей / Е. И. Степанова, В. Ю. Вдовенко, В. Г. Кондрашова, И. Е. Колпаков // Новая медицина тысячелетия. - 2010. - № 4. - С. 18-22.

2. Оксид азоту і перекисне окислення ліпідів у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. Г. Кондрашова, О. М. Литвинец // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2013. - Вип. 18. - С. 261-269.

3. Поляков В. В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / В. В. Поляков, А. С. Сенаторова // Міжнародний медичний журнал. - 2012. - Т. 18, № 2. - С. 32-36.

4. 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 / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. Г. Кондрашова [та ін.] // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. - Київ, 2015. - Вип. 24 (3). - С. 354-363.

5. Березовский В. А. Цветок Гильгамеша. Природная и инструментальная оротерапия (очерки о горах и их влиянии на организм человека) / В. А. Березовский. - Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2012. - 304 с.

6. Серебровская Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой систе-

REFERENCES

1. Stepanova YeI, Vdovenko YuV, Kondrashova VG, Kolpakov IYe. [Chernobyl catastrophe and health of children]. Novaya Medicina Tysyacheletiya. 2010;(4):18-22. Russian.

2. Stepanova YeI, Kondrashova VG, Kolpakov IYe, Litvinets OM. [Nitric oxide and lipid peroxidation in children-resedents of radioactively contaminated territories]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;(18):261-9. Ukrainian.

3. Polyakov VV, Senatorova AS. [The clinical significance of endothelial dysfunction in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma]. Mizhnarodnij medichnij zhurnal. 2012;18(2):32-6. Russian.

4. Stepanova YeI, Kolpakov IYe, Kondrashova VH., Vdovenko VYu, Lytvynets OM, Skvars`ka OO, et al. [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 contaminated areas]. Zbirnyk naukovukh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka. 2015;24(3):354-63. Ukrainian.

5. Berezovskij V. [Flower Gilgamesh. Natural and instrumental orotherapy (feature articles on the mountains and their impact on the human body)]. Donetsk: Izdatel' Zaslavskij AYu; 2012. 304 p. Russian.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

мы : обзор / Т. В. Серебровская, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. - 2014. - № 1-2. - С. 16-32.

7. Патент № 93262 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. В. Василенко, В. Ю. Вдовенко, О. М. Литвинец, В. Г. Кондрашова, О. С. Леонович ; заявник Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України. № u 2014 03793; заявл. 11.04.2014; опубл. 25.09.2014, Бюл. № 18, 2014.

8. Green L. C. Analisis of nitrite and nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. A. Glogowski // Analytical Biochemistry. - 1982. - Vol. 126, no. 1. - P. 131-138.

9. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибитори в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. - Київ : Здоров'я, 1971. - 216 с.

10. Методи оцінки вільнорадикального окислення та стану антиоксидантної системи організму у клінічної практиці : методичні рекомендації / Науковий центр радіаційної медицини АМН України. - Київ, 2007. - 23 с.

11. Березовський В. Я. Реактивна гіперемія, як показник якості функціонування ендотелію / В. Я. Березовский, О. Д. Динник, І. Г. Літовка // Медична гідрологія та реабілітація. - 2006. - Т. 6, № 1. - С. 4-11.

12. Савельев Б. П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков : Руководство для врачей / Б. П. Савельев, И. С. Ширяева - М. : Медицина, 2001. - 231 с.

13. Струтынский А. В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация / А. В. Струтынский - М. : МЕДпресс-информ, 2001. - 206 с.

14. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский - М. : Медицина, 1984. - 296 с.

15. Иммунологические методы в оценке состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации : методические рекомендации / А. Е. Романенко, В. Г. Бебешко, А. А. Чумак [и др.] ; Научный центр радиационной медицины АМН Украины. - Киев,1998. - 21 с.

16. Аргинин в медицинской практике / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филипова // Журн. АМН Украины. - 2004. - Т. 10, № 2. - С. 339-351.

17. Болотна Л. А. Метаболізм L-аргініну та оксид азоту у хворих на атопічний дерматит / Л. А. Болотна, Ю. В. Кучук. - 2006. - Т. 34, № 4. - С. 10-16.

18. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии, их взаимодействие и роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Кирова, Г. В. Сукоян, Э. Л. Германова // Фізіологічний журнал. - 2011. - Т. 57, № 5. - С. 44-47.

19. HIF-3? mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise / T. Drevytska, B. Gavenauskas, S. Drozdovska [et al.] // Pathophysiology. - 2012. - Vol. 19, no. 3. - С. 205-214.

20. Березовський В. Я. Природна та інструментальна оротерапія і реабілітація пацієнтів з легеневими захворюваннями / В. Я. Березовський, М. І. Левашов // Український пульмонологічний журнал. - 2005. - № 3. - С. 15-17.

21. Борукаева И. Х. Интервальная гипоксическая тренировка в реабилитации пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лег-

6. Serebrovskaya TV, Shatilo VB. [Experience in the use of interval hypoxia in the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular system. Review]. Krovoobig ta gemostaz. 2014;(1-2):16-32. Russian.

7. Stepanova YeI, Kolpakov IYe, Vasylenko VV, Vdovenko VYu, Lytvynets OM, Kondrashova VH, 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 Sep 25. Ukrainian.

8. Green LC, Wagner DA, Glogowski JA. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids. Analytical Biochemistry. 1982;126(1):131-8.

9. Veremeenko KN. [Proteolytic enzymes and their inhibitors in clinical practice]. Kyiv: Zdorov'ya; 1971. 216 p. Russian.

10. [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. Ukrainian.

11. Berezovs'kyy VYa, Dynnyk OD, Litovka IH. [Reactive hyperemia how Quality Score of functioning endothelium. Medychna hidrolohiya ta reabilitatsiya]. 2006; 6(1): 4–11. Ukrainian.

12. Savel'ev BP, Shiryaeva IS. [Functional parameters of the respiratory system in children and adolescents: A Guide for Physicians]. 2001:231. Russian.

13. Strutynskij AV. [Echocardiogram: analysis and interpretation]. Moscow: Medpress-inform; 2001. 206 p. Russian.

14. Baevskij RM. [Prediction of states on the edge of norm and pathology]. Moscow: Meditsina, 1984. 296 p. Russian.

15. 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.

16. Stepanov YuM, Kononov IN, Zhurbina AI, Filipova AYu. [Arginine in medical practice]. Zhurnal Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy. 2004;10(2):339-51. Russian.

17. Bolotna LA, Kuchuk YuV. [The metabolism of L-arginine and nitric oxide in patients with atopic dermatitis]. Dermatology and Venerology (Kyiv). 2006;34(4):10-6. Ukrainian.

18. Luk'yanova LD, Kirova YuI, Sukoyan HV, Germanova EL. [Signaling mechanisms of adaptation to hypoxia, their interactions and role in the systemic regulation]. Fiziologichnyj zhurnal. 2011;57(5):44-7. Russian.

19. Drevytska T, Gavenauskas B, Drozdovska S, Nosar V, Dosenko V, Mankovska I. HIF–3? mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. Pathophysiology. 2012;19(3):205-14.

20. Berezovs'kyy VYa, Levashov MI. [Natural and instrumental orotherapy and rehabilitation of patients with lung diseases].

ких на стадии санаторного лечения / И. Х. Борукаева // Вопросы бальнеологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2007. - № 5. - С. 21-23.

22. Prabhakar N. R. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 / N. R. Prabhakar, G. L. Semenza // Physiol. Rev. - 2012. - Vol. 92, no. 3. - P. 967-1003.

23. Prabhakar N. R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics / N. R. Prabhakar // J. Physiol. - 2013. - Vol. 591 (Pt. 9). - P. 2245-2257.

Ukrayins'kyi pul'monolohichnyi zhurnal. 2005;(3):15-7. Ukrainian.

21. Borukaeva IKh. [Interval hypoxic training in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease at the stage of sanatorium treatment]. Voprosy bal'neologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2007;(5):21-3. Russian.

22. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. Physiol Rev. 2012;92(3):967-1003.

23. Prabhakar NR. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. J Physiol. 2013;591(9):2245-57.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2016 *Received: 17.06.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

УДК 616.12-008.6-053.2:615.22:614.876

Є. І. Степанова✉, І. Є.Колпаков, В. М. Зигало, В. Г. Боярський

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

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ-МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ

Мета: визначити ефективність застосування донатора NO L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. Для оцінки ефективності корекції ендотеліальної дисфункції із застосуванням донатора NO L-аргініну 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 у сироватці крові; інструментальні показники ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, вентиляційної спроможності легенів.
Обстежені діти отримували курс донатора NO Бетаргіну.

Результати та висновки. За даними селективного скринінгу відібрана група дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій з наявністю клінічних і параклінічних ознак ендотеліальної дисфункції. У дітей з ендотеліальною дисфункцією, які додатково до базисної терапії отримували курс донатора NO L-аргініну, спостерігалися виражений позитивний терапевтичний ефект, гарна переносимість, відсутність побічних ефектів. Вивчення систем оксиду азоту в динаміці застосування L-аргініну виявило у дітей з ендотеліальною дисфункцією підвищення вмісту в сироватці крові аргініну, нітриту, нітрату, суми метаболітів NO. Після застосування L-аргініну спостерігалося усунення бронхоспазму у значної частини обстежених. Оцінка показників ендотелійзалежної вазодилатації великих судин за допомогою методу УЗ візуалізації просвіту плечової артерії показала збільшення діаметра плечової артерії і його приросту в пробі з постоклюзійною реактивною гіперемією після застосування курсу L-аргініну. Це свідчить про підвищення вазомоторної спроможності ендотелію.

Ключові слова: діти, радіоактивно забруднені території, ендотеліальна дисфункція, корекція, донатор оксиду азоту.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 336–344.

✉ Степанова Євгенія Іванівна, e-mail: profstepanova@i.ua

Ye. I. Stepanova✉, I. Ye. Kolpakov, V. M. Zyhalo, V. G. Boyarsky

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

Correction of endothelial dysfunction in children- residents of radioactively contaminated areas by nitric oxide donator

Objective: to determine the effectiveness of NO-L-arginine donator 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 NO-L-arginine donator according to selective screening. Biochemical parameters for the content of stable NO metabolites, serum L-arginine; instrumental parameters of endothelium dependent vascular reaction on occlusion test, the ventilation capacity of the lungs were determined. A course of NO-BetarhinT donator, which active substance is L-arginine, was received by examined children.

Results and Conclusions: A group of children-residents of radioactively contaminated areas with the presence of clinical and paraclinical signs of endothelial dysfunction was selected according to selective screening. The pronounced positive therapeutic effect, good tolerability, absence of side effects were observed in children with endothelial dysfunction, who were received a course of NO-L-arginine donator. It has been established that L-arginine use contributed to increasing the content of serum arginine, nitrite, nitrate, and amounts of NO metabolites in children with endothelial dysfunction. Bronchospasm elimination was noted after L-arginine use in the significant part of examined patients. An increase in the diameter of the brachial artery and its space in the test with post occlusion reactive hyperemia after the use of L-arginine course was revealed by an evaluation of indicators for endothelium dependent vasodilatation of the large vessels using ultrasound method visualizing the brachial artery lumen. This indicates an increase in endothelial vasomotor capacity.

Key words: children, radioactively contaminated territories, endothelial dysfunction, correction, nitric oxide donator.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:336–344.

ВСТУП

Встановлено, що у віддалений період Чорнобильської катастрофи у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій визначається ряд ознак ендотеліальної дисфункції (ЕД), що сприяє розвитку функціональних розладів з боку багатьох органів та систем з подальшою трансформацією у патологічні процеси, що потребує своєчасної корекції [1, 2].

У зв'язку з тим, що патологічні зміни функції ендотелію є незалежним предиктором більшості захворювань бронхолегеневої, серцево-судинної, травної, сечової та інших систем, корекція ЕД залишається важливим компонентом експериментальних і клінічних досліджень [3, 4].

При ЕД метою лікування є усунення парадоксальної вазоконстрикції і створення захисного середовища по відношенню до факторів ризику багатьох патологічних процесів (модулятором яких є ендотелій) за допомогою поліпшення синтезу ендогенного оксиду азоту завдяки стимуляції NO-синтази або інгібування його розпаду [3, 4].

INTRODUCTION

It has been established that the number of endothelial dysfunction (ED) signs, that promotes the development of functional disorders in many organs and systems with subsequent transformation into pathological processes requiring timely correction was determined in remote period of the Chornobyl disaster in children-residents of radioactively contaminated areas [1, 2].

Due to the fact that pathological changes in endothelial function are an independent predictor for the majority of diseases in the broncho-pulmonary, cardiovascular, digestive, renal and other systems, the correction of ED is very important component of experimental and clinical studies [3, 4].

An elimination of paradoxical vasoconstriction and a creation of the protective environment in relation to risk factors for many pathological processes (which modulator is endothelium) by improving the synthesis of endogenous nitric oxide through the stimulation of NO-synthase or inhibition of its breakdown is an aim of ED treatment [3, 4].

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Для корекції ЕД вкрай важливо надати субстрат, з якого ендотелій може синтезувати потрібні речовини. Тому виникла необхідність у новому класі ендотеліопротекторних препаратів, які не тільки стимулюють ендотелій але й надають йому субстрат. 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. Перетворення L-аргініну на NO – фізіологічний процес, спрямований на підтримку нормального функціонування ендотелію. Виходячи з вищевикладеного, існує необхідність дослідження потенційної ролі і перспективності терапії L-аргініном як доповнення до існуючих парадигм корекції дефіциту оксиду азоту при різних захворюваннях, предиктором яких є ендотеліальна дисфункція [5].

На теперішній час достатньо велика увага приділяється вивченню ролі і місця L-аргініну, як попередника оксиду азоту, в корекції ендотеліальної дисфункції. L-аргінін розглядається як безпечний і корисний засіб для корекції ендотеліальної дисфункції [6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність застосування донатора NO L-аргініну 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 радіоактивно забруднених територій (РЗТ) з ендотеліальною дисфункцією. Відбір пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією проведено за допомогою розробленої нами методики: «Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях» [7]. Обстежені діти постійно проживали у Народицькому, Овруцькому та Коростенському районах Житомирської області. Окрім базисної терапії вони отримували курс донатора оксиду азоту – Бетаргін® (виробник С.А.С., Франція. Висновок державної експертизи №05.03.02-03/28649 від 25.04.2014 р.), діючою речовиною якого є L-аргінін. Бетаргін® призначався per os наступним чином. Вміст 1 скляного контейнеру розводили у 1/2 склянки (100мл) питної води кім-

An extremely important is to provide the substrate from which the endothelium can synthesize necessary substances to correct the ED. Therefore there was a need for a new class of endothelium protectors that not only stimulate the endothelium but give a substrat for it. 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 conversion of L-arginine into NO is the physiological process aimed to support the normal function of the endothelium. From the aforesaid, it is necessary to study the potential role and prospects of L-arginine therapy as an addition to existing paradigms for correcting the nitric oxide deficiency in various diseases, which predictor is the endotelial dysfunction [5].

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 endotelial dysfunction at present. L-arginine is considered as a safe and useful mean for correcting the endotelial dysfunction [6].

OBJECTIVE

To determine the effectiveness of the NO L-arginine donator for correcting the endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

MATERIALS AND METHODS

Using a complex of clinical, laboratory and instrumental studies, 20 children of school age (10 to 17 years) with endothelial dysfunction – the residents of radioactively contaminated areas (RCA) were examined in the clinic of NRCRM. The selection of patients with endothelial dysfunction was conducted using the method developed by us: «Method of forming groups of endothelial dysfunction risk in children living in radioactively contaminated areas» [7]. Examined children were permanently resided in Narodychy, Ovruch and Korostensky regions of Zhytomyr area. Patients were received a course of nitric oxide donator – Betarhin® (manufacturer S.A.S., France. The conclusion of the state examination №05.03.02-03 / 28649 from 25.04.2014), whose active ingredient is L-arginin in addition to standard treatment. Betarhin® is prescribed per os as follows. The content of one glass container diluted is diluted in 1/2 cup (100 mL) of drinking water

натної температури і давали дітям по 50 мл два рази на добу після їжі впродовж 14 діб.

Визначення рівнів азотистих сполук (NO^{2-} та NO^{3-}) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса [8].

Вміст аргініну в сироватці крові визначали за методом [9].

Вазомоторну функцію ендотелію на рівні великих судин визначали за допомогою проби з реактивною гіперемією методом візуалізації просвіту плечової артерії за допомогою ультразвукового апарату Nemio XG SSA-580A (Toshiba), обладнаного високочастотним лінійним датчиком з центральною частотою 8МГц та мультичастотами від 6 до 12 МГц за методикою D. S. Celermajer [10].

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили за допомогою методу пневмотахографії, за даними аналізу петлі «потік – об'єм», на пневмотахографі автоматизованому ПТА-01 вітчизняного виробництва (НТП «ПОИСК»). Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприхованого бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом – сальбутамолом, що впливає на β_2-адренергічні рецептори легенів [11].

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 клінічно вираженої патології органів дихання та патології серцево-судинної системи органічного характеру. У них були зареєстровані хронічні патологічні процеси у стані компенсації.

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 L-аргініну визначено, що у дітей мешканців РЗТ в порівнянні з даними первинного обстеження спостерігалося достовірне підвищення в сироватці крові вмісту аргініну – з (74,74 ± 4,17) до (89,05 ± 3,64) мкмоль/л, p <0,05; рівнів нітриту – з (6,06 ± 0,47) до (8,44 ± 0,56) мкмоль/л, p<0,001; нітрату з – (27,80 ± 2,77) до (44,43 ± 2,53) мкмоль/л, p<0,001; суми стабільних метаболітів NO – з (33,86 ± 2,50) до (52,87 ± 2,65) мкмоль/л, p<0,001 (табл. 1).

at room temperature and is given to children in a dose of 50 ml twice a day after meals for 14 days.

The determination of the levels of nitrogen compounds (NO^{2-} and NO^{3-}) was performed by the standard method using Griess reagent [8].

The content of serum arginine was determined by the following method [9].

Vasomotor endothelial function at the level of the large vessels was determined by tests with reactive hyperemia visualizing the lumen of the brachial artery using ultrasound apparatus NemioXGSSA-580A (Toshiba), equipped with the high-frequency linear transducer and a central frequency of 8 MHz and multy frequences from 6 to 12 MHz according to the method of D.S. Celermajer [10].

An examination of ventilation lung 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 β_2-adrenergic receptors in the lung was used to detect the early changes in ventilation lung capacity – bronchial hyperresponsiveness (hidden and overt bronchospasm) [11].

The content of ^{137}Cs in children body was determined using human radiation counter Skrynner-3M. The level of incorporated cesium ranged from 269 to 6253 Bq.

There was no clinically significant respiratory pathology and pathology of the cardiovascular system of organic nature in examined children with endothelial dysfunction. Chronic pathological processes in compensation state were registered in them.

Software Misrosoft® Exsel 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 the data obtained.

RESULTS AND DISCUSSION

The children-residents of RCA compared with the data of initial examination had a significant increase in serum arginine content – from (74.74 ± 4.17) to (89.05 ± 3.64) mmol/L, p <0.05; nitrite levels – from (6.06 + 0.47) to (8.44 ± 0.56) mmol/L, p <0.001; that of nitrate – (27.80 ± 2.77) to (44.43 ± 2.53) mmol/L, p <0.001; the amount of stable NO metabolites – from (33.86 ± 2.50) to (52.87 ± 2.65) mmol/L, p <0.001 in dynamics of L-arginine course (Table 1).

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Таблиця 1

Динаміка вмісту аргініну та стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дітей-мешканців РЗТ в процесі застосування курсу аргініну (X ± m)

Table 1

Dynamics of serum arginine content and stable nitric oxide metabolites of children-residents of RCA in the process of arginine course (X ± m)

Показник / indices	До застосування / before use	Після застосування / after use	p
L-аргінін, мкмоль/л L-arginine, mmol/L	74,74 ± 4,17	89,05 ± 3,64	< 0,05
Нітрит, мкмоль/л Nitrite, mmol/L	6,06 ± 0,47	8,44 ± 0,56	< 0,01
Нітрат, мкмоль/л Nitrate, mmol/L	27,80 ± 2,77	44,43 ± 2,53	< 0,001
Сума метаболітів NO (нітрит + нітрат) мкмоль/л Integral NO metabolites i.e. (nitrit+nitrat) mmol/L	33,86 ± 2,50	52,87 ± 2,65	< 0,001

Результати наших досліджень знаходять певне підтвердження в ряді повідомлень, авторами яких проводилася оцінка ефективності застосування L-аргініну.

Так, R. H. Boger [12], А. В. Бабушкіна [13] вказують на підвищення концентрації L-аргініну в крові, якого досягають шляхом його парентерального і перорального введення.

В роботах R. K. Oka [14], R. H. Boger [12], показано, що внутрішньовенні інфузії та пероральне застосування L-аргініну ефективно відновлюють і поповнюють знижений його вміст у сироватці крові при ряді соматичних захворювань.

За даними клінічних і експериментальних досліджень [12, 15, 16], при застосуванні L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції, яка супроводжувала серцево-судинну і бронхолегеневу патологію, відмічалося суттєве зростання вмісту стабільних метаболітів NO в крові.

Таким чином, в динаміці застосування курсу L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій виявлено зростання вмісту аргініну, нітриту, нітрату, суми метаболітів оксиду азоту в сироватці крові.

Отже, L-аргінін виявився ефективним засобом корекції порушень метаболізму оксиду азоту.

Дослідження вентиляційної спроможності легенів у динаміці застосування L-аргініну виявило певне її поліпшення. Аналіз частоти виявлення бронхоспазму при повторному обстеженні після курсу L-аргініну показав зниження цього показника з 55,0 до 25,0 %, p < 0,05.

Результати наших досліджень, які свідчать про певне поліпшення вентиляційної спроможності легенів у дітей мешканців РЗТ після курсу L-аргініну, знаходять підтвердження у даних літератури.

The results of our studies are consistent with research data of some reports, where the efficacy of L-arginine was evaluated.

Thus, R. H. Bxger [12], and A. V. Babushkina [13] indicate the increased concentrations of L-arginine in the blood, which is achieved by its parenteral and oral administration.

Works of R. H. Bxger [12], and R. K. Oka [14] shown that the intravenous infusions and oral use of L-arginine effectively restore and replenishe its reduced content in blood serum in some somatic diseases.

According to clinical and experimental studies [12, 15, 16], the significant increase in the content of stable NO metabolites in the blood was noted while L-arginine was used to correct endothelial dysfunction accompanying cardiovascular and bronchopulmonary pathologies.

Thus, an increased content of arginine, nitrite, nitrate, and amounts of nitric oxide metabolites in the blood serum was revealed in dynamic of L-arginine course used to correct endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

So, L-arginine was an effective mean for correction of nitric oxide metabolism.

Investigation of ventilation lung capacity in the dynamics of L-arginine use showed its improvement. A decrease of this indicator from 55.0 to 25.0 %, p <0.05 was showed by analyzing the frequency of bronchospasm detection, with the repeated examination after L-arginine course.

Our results, showing a certain improvement of the ventilation lung capacity after a course of L-arginine in children-residents of RCA are confirmed in the literature data.

Так, за думкою Т. В. Звягіної та співавторів [17], ефективне застосування NO в пульмонології пов'язане з можливістю цілеспрямованого індивідуального використання в комплексному лікуванні інгаляцій даного газу та призначення донаторів NO, що у багатьох випадках надасть можливість ліквідувати легеневу вазоконстрикцію і створити бронхолітичний ефект.

Дані, наведені А. В. Бабушкіною [13], свідчать про позитивний вплив L-аргініну на гемодинаміку і спроможність переносити фізичне навантаження у пацієнтів з прекапілярною легеневою гіпертензією. При цьому встановлено значне підвищення концентрації L-цитруліну в плазмі крові, що вказує на посилення продукції NO, зниження середнього легеневого артеріального тиску та резистентності легеневих судин.

Таким чином, після застосування курсу L-аргініну у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій спостерігалося усунення прихованого бронхоспазму у значної частини обстежених.

Аналіз результатів ультразвукового дослідження ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) великих судин (плечова артерія) за допомогою проби постоклюзійної реактивної гіперемії визначив достовірне збільшення середнього значення показника приросту діаметра плечової артерії в динаміці застосування L-аргініну.

Так, до застосування курсу L-аргініну цей показник становив (13,14 ± 1,42) %, після закінчення курсу донатора оксиду азоту підвищився до (18,35 ± 2,04) %, $p < 0,05$. Про посилення ендотелійзалежної вазодилатації великих судин при оклюзійній пробі після застосування L-аргініну свідчить також збільшення діаметра плечової артерії з (3,10 ± 0,05) до (3,29 ± 0,08) мм, $p < 0,05$. Вихідний показник діаметра плечової артерії до проведення оклюзійної проби в динаміці застосування L-аргініну суттєво не змінювався (2,74 ± 0,06) і (2,78±0,08) мм, $p > 0,05$ (табл. 2).

Thus, in accordance with the opinion of T. V. Zvyagina et al. [17] the effective use of NO in pulmonology is associated with the possibility of targeted personal use of this gas inhalation and prescription of NO donators in the complex treatment that will give possibility to eliminate pulmonary vasoconstriction and create broncholitic effect in many cases.

A positive effect of L-arginine on hemodynamics and ability to endure the physical loading in patients with precapillary pulmonary hypertension was show by A. V. Babushkina [13]. Established significant increase in the concentration of L-citrulline in blood plasma, indicates the increased production of NO, decreased average pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance.

Thus, the elimination of hidden bronchospasm was revealed in a large part of patients after L-arginine course in children-residents of radioactively contaminated areas.

Analysis of ultrasound examination of endothelium dependent vasodilatation (EDVD) of the large vessels (brachial artery) using tests of postocclusion reactive hyperemia has identified a significant increase in the mean growth index of brachial artery diameter in dynamics of L-arginine use.

Thus, this index was (13.14 ± 1.42) % before the use of L-arginine course, and was increased to (18.35 ± 2.04) %, $p < 0.05$ after finishing the course of nitric oxide donator. The increased diameter of the brachial artery from (3.10 ± 0.05) to (3.29 ± 0.08) mm, $p < 0.05$ testifies about strengthening of endothelium dependent vasodilatation of the large vessels in occlusion test after L-arginine use too. The output index for the diameter of the brachial artery before the occlusive test in the dynamics of L-arginine use was substantially unchanged (2.74 ± 0.06) and (2.78 ± 0.08) mm, $p > 0.05$ (Table 2).

Таблиця 2

Динаміка показників ендотелійзалежної вазодилатації великих судин за даними УЗ-дослідження у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій в процесі застосування донатора оксиду азоту (X ± m)

Table 2

Dynamics of endothelium dependent vasodilatation indices of the large vessels according to ultrasound examination in children-residents of radioactively contaminated areas in the process of nitric oxide donator use (X ± m)

Показник / indices	До застосування / before use	Після застосування / after use	p
Діаметр a.brachialis до оклюзії, мм Diameter of a.brachialis before occlusion, mm	2,74 ± 0,06	2,78 ± 0,08	> 0,05
Діаметр a.brachialis після оклюзії, мм Diameter of a.brachialis after occlusion after occlusion, mm	3,10 ± 0,05	3,29 ± 0,08	< 0,05
Приріст діаметра a.brachialis при реактивній гіперемії, % The increase in the diameter of a.brachialis in reactive hyperemia, %	13,14 ± 1,42	18,35 ± 2,04	< 0,05

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними ряду авторів. Так, за даними В. А. Слободського [18] пероральне застосування L-аргініну аспартату (тівортін аспартат) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця достовірно поліпшило ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД).

Аналіз результатів, отриманих Y. Bai et al. [5], А. В. Бабушкіною [13], Л. Ф. Конопльовою [6], показав, що пероральне приймання L-аргініну навіть короткими курсами суттєво збільшує ЕЗВД плечової артерії порівняно з показниками при прийманні плацебо, що свідчить про поліпшення функції ендотелію.

Ю. А. Хощенко і співавт. [19] з метою фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції застосували восьмиденний курс перорального прийому тівортіну аспартату. В динаміці застосування препарату вазомоторну функцію ендотелію оцінювали в пробі з реактивною гіперемією методом візуалізації просвіту плечової артерії за допомогою ультразвукового апарату. Визначено, що Тівортін мав позитивний вплив на вазомоторну функцію ендотеліоцитів, який полягав у розширенні дилатаційного потенціалу судин, а також у збільшенні максимальної швидкості кровотоку та індексу ЕЗВД.

Отже, призначення L-аргініну додатково до базисної терапії призводить до суттєвого поліпшення ендотелійзалежної вазодилятації великих судин. Це свідчить про підвищення вазомоторної спроможності ендотелію.

ВИСНОВКИ

1. Визначення вмісту аргініну та стабільних метаболітів оксиду азоту в динаміці застосування курсу L-аргініну у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій виявило підвищення вмісту в сироватці крові аргініну, нітриту, нітрату, суми метаболітів NO у дітей з ендотеліальною дисфункцією.
2. Після застосування курсу L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій спостерігалося усунення прихованого бронхоспазму у значної частини обстежених.
3. Оцінка динаміки показників ендотелійзалежної вазодилатації великих судин за допомогою методу УЗ візуалізації просвіту плечової артерії показала збільшення діаметра плечової артерії і його приросту в пробі з постоклюзійною реактивною гіперемією після застосування курсу L-аргініну. Це свідчить про підвищення вазомоторної спроможності ендотелію.

Results of our studies are consistent with the data of several authors. Therefore, according to V. A. Slobodsky data [18], endothelium dependent vasodilatation (EDVD) was significantly improved by the oral administration of L-arginine aspartate (tyvortyn aspartate) in patients with ischemic heart disease.

Analysis of the results, obtained by Y. Baietal [5], A. V. Babushkina [13] L. F. Konoplyeva [6], showed that oral administration of L-arginine even by short courses significantly increases EDVD of the brachial artery compared with those receiving placebo that indicates an improvement of endothelial function.

Eight-day course of oral tyvortyn aspartate was used for pharmacological correction of endothelial dysfunction by Yu. A. Hoschenko et al. [19] The dynamics of the drug use the vasomotor endothelial function was assessed in the test of reactive hyperemia by visualizing the lumen of the brachial artery using ultrasound apparatus. It was determined that Tyvortyn had a positive effect on vasomotor function of endotheliocytes, that was to increase the dilatation potential of the vessels and also an increase in the maximum blood flow velocity and EDVD index.

Thus, the prescription of L-arginine in addition to basic therapy leads to a significant improvement of endothelium dependent vasodilatation of the large vessels. This indicates an increase in endothelial vasomotor capacity.

CONCLUSIONS

1. The increased content in serum arginine, nitrite, nitrate, the amount of NO stable metabolites in children with endothelial dysfunction was revealed by the determination of nitric oxide system in dynamics of L-arginine treatment course.
2. The hidden bronchospasm elimination was noted in a large part of patients after the L-arginine course for correcting the endothelium dependent vasodilatation in children-residents of radioactively contaminated areas.
3. An increase in diameter of the brachial artery and its growth in the test of postocclusion reactive hyperemia was revealed after L-arginine course by an evaluation of dynamics of endothelium dependent vasodilatation indices of the large vessels using the method of ultrasound imaging of the brachial artery lumen. This indicates an increase in endothelial vasomotor capacity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанова Є. І. Ендотелійзалежна реакція судин та вегетативний гомеостаз у дітей, які проживають на радіоактивно забруднених територіях / Є. І. Степанова, В. Я. Березовський, І. Є. Колпаков, В. Г. Кондрашова, О. М. Литвинець // Лікарська справа. – 2013. – № 2. – С. 32–38.

2. Степанова Є.І. Оцінка змін метаболітів оксиду азоту у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій / Є. І. Степанова, Є. І. Колпаков, Г. Й. Лавренчук, В. Г. Кондрашова, О. М. Литвинець // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.– Київ, 2013. – Вип. 22 (кн. 3). – С. 299–304.

3. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicym Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.

4. Бойчак М. П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и возможности ее корекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / М. П. Бойчак // Therapia. – 2010. – № 9. – С. 79–82.

5. Bai Y. 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 / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] //Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, no. 1. – P. 77–84.

6. Коноплева Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л. Ф. Коноплева // Therapia. – 2011. – Т. 56, № 3.– С. 26–30.

7. 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) / Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. В. Василенко, В. Ю. Вдовенко, О. М. Литвинец, В. Г. Кондрашова, О. С. Леонович ; заявник Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України. – № u201403793 ; заявл. 11.04.2014 ; опубл. 25.09.2014, Бюл. №18, 2014 р.

8. Green L. C. Analisis of nitrite and nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. A. Glogowski // Analytical Biochemistry. – 1982. – Vol. 126, no. 1. – P. 131–138.

9. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибитори в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. – Київ : Здоров'я, 1971. – 216 с.

10. Celermajer D. S. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, no. 8828. – P. 1111–1115.

11. Савельев Б. П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков : руководство для врачей / Б. П. Савельев, И. С. Ширяева. – М. : Медицина, 2001. – 231 с.

12. Bцger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine / R. H. Bцger // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137, no. 6. – P. 1650S–1655S.

13. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А. В. Бабушкина // Укр. мед. журн. – 2010. – Т. 75, № 1. – С. 24–30.

14. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease / R. K. Oka [et al.] // Vasc. Med. – 2005. – Vol. 10, no. 4. – P. 265–274.

REFERENCES

1. Stepanova YeI, Berezovskij 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):32-38. Ukrainian.

2. Stepanova YeI, Kolpakov IYe, Lavrenchuk HYo, Kondrashova VG, Lytvynets OM . [Evaluation of changes in nitric oxide metabolites in children - residents of radioactively contaminated areas]. Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka. 2013;22(kn. 3):299-304. Ukrainian.

3. Holovchenko YuY, Treshchynskaia MA. [The review of modern concepts of endothelial dysfunction]. Consilium medicum of Ukraine. 2008;(11):38-40. Ukrainian.

4. Boichak MP. [Endothelial dysfunction in diseases of the cardiovascular system and the possibility of its correction with angiotensin converting enzyme]. Therapia. 2010;(9):79-82. Russian.

5. Bai Y, Yang, T, Sun K et al. 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.

6. Konopleva LF. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular disease and methods of its correction]. Therapia. 2011; 56 (3): 26-30. Russian.

7. Stepanova YeI, Kolpakov IYe, Vasylenko VV, Vdovenko VYu, Lytvynets OM, Kondrashova VH 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.

8. Green LC, Wagner DA, Glogowski JA. Analisis of nitrite and nitrate in biological fluids. Anal. Biochem. 1982;126(1):131-8.

9. Veremeyenko KN. [Proteolytic enzymes and their inhibitors in medical practice]. Kyiv: Zdorov'ya; 1971; 216 p. Russian.

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340(8828):1111-5.

11. Saveliev BP, Shiryaeva IS. [Functional parameters of the respiratory system in children and adolescents: a guide for physicians]. Moscow: Meditsine; 2001. 231 p. Russian.

12. Bxger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. J Nutr. 2007;137(6):1650-5.

13. Babushkina AB. [Effeciency of oral L-arginine in patients with endothelial disfunctin]. Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. 2010;75(1):24-30. Russian.

14. Oka RK, Szuba A, Giacomini JC et al. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. Vasc Med. 2005;10(4):265-74.

15. Babushkina AB. [L-arginine in terms of evidence-based medicine (literature review)]. Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. 2009;74(6):11-6. Russian.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

15. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины (обзор литературы) / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 74, № 6. – С. 11–16.

16. Коноплева Л. Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются / Л. Ф. Коноплева, Е. В. Андреев // Therapie. – 2010. – Т. 51, № 10. – С. 64–68.

17. Звягина Т. В. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии / Т. В. Звягина, Т. В. Аникеева, Т. М. Белоконь // Український пульмонологічний журнал. –2002. – № 1.– С. 66–68.

18. Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В. А. Слободський // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 40–43.

19. Хощенко Ю. А. Эффективность препарата Тивортин аспартат для коррекции функцинального состояния эндотелиальных клеток у лиц, перенесших отравление продуктами горения / Ю. А. Хощенко, В. В. Россихин, М. Г. Яковенко, С. М. Яковенко // Кровообіг та гемостаз (Circulation and haemostasis). – 2015. – Т. 47–48, № 1–2. – С. 159–160.

16. Konoplyova LF, Andreev EB. [L-arginine in patients with coronary heart disease: studies are continued]. Therapie. 2010;51(10):64-8. Russian.

17. Zviyagina TV, Anikeeva TV, Belokon TM. [The clinical significance of changes in the metabolism of nitric oxide in pulmonology] .Ukrayins'kyi Pul'monolohichnyy Zhurnal. 2002;(1):66-8. Russian.

18. Slobodsky VA. [Experience in the Tivortin® aspartate use in patients with stable angina pectoris]. Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. 2009;5(73):40-3. Ukrainian.

19. Hoschenko YuA., Rossikhin BB, Yakovenko MG, Yakovenko SM. [Efficacy of Tivortin aspartate for correcting functional state of endothelial cells in patients undergoing to poisoning by combustion products]. Krovoobih ta gemostaz. 2015;47-48(1-2):159-60. Russian.

Стаття надійшла до редакції 06.07.2016 *Received: 06.07.2016*

УДК 617.723+616-084:617.735+617.711:616-001.28

П. А. Федірко[1]✉, Н. А. Гарькава[2]

[1]Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна
[2]Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоровья України», вул. Дзержинського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна

МІКРОЦИРКУЛЯТОРНІ ПОРУШЕННЯ КОН'ЮНКТИВИ В УЧАСНИКІВ АВАРІЙНИХ РОБІТ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Мета. Вивчити зміни гемомікроциркуляції в динаміці після радіаційного впливу в залежності від дози опромінення.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 470 учасниках аварійних робіт на ЧАЕС. Через 10–15 років після радіаційного впливу обстежено 450 учасників аварійних робіт на ЧАЕС (УЛНА на ЧАЕС) віком від 28 до 65 років. Контрольну групу становили 110 промислових робітників, що не мали контакту з ІР. Через 22 роки після радіаційного впливу окремо обстежено 20 випадково відібраних УЛНА на ЧАЕС.

Стан мікроциркуляції вивчався шляхом біомікроскопії судин бульбарної кон'юнктиви. Статистичну обробку результатів дослідження включала визначення коефіцієнта t (Ст'юдента), коефіцієнта кореляції і його помилки.

Результати. Дослідження стану мікроциркуляції у кон'юнктиві виявили наявність значних її порушень у опромінених осіб вже в період 10–15 років після радіаційного впливу. Виявлена залежність ступеня прояву і частоти патології мікросудин від дозового навантаження. Через 22 роки після радіаційного впливу порушення гемомікроциркуляції залишилися досить поширеними, великою була частка судинних і периваскулярних змін. Встановлено, що дозові залежності для змін мікроциркуляції і у віддаленому періоді в учасників робіт на ЧАЕС у 1986 р. зберігаються.

Висновки. Показано, що поява значних порушень стану мікроциркуляції у кон'юнктиві спостерігається у опромінених осіб вже в період 10–15 років після радіаційного впливу. Через 22 роки після радіаційного впливу порушення гемомікроциркуляції залишилися поширеними, дозові залежності і, в значній мірі, клінічні особливості зберігаються.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, аварія на ЧАЕС, мікроциркуляція, кон'юнктива.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 345–351.

✉ Федірко Павло Андрійович, e-mail: eye-rad@/ukr.net

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

P. A. Fedirko[1]✉, N. A. Garkava[2]

[1]State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova Street, Kyiv, 04050, Ukraine
[2]State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of health of Ukraine», Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

Microcirculation violations of the conjunctiva in clean-up workers of the Chornobyl NPP accident

Objective. Explore hemomicrocirculation changes after radiation exposure depending of irradiation dose in dynamics.

Materials and methods. The research conducted on 470 clean-up workers of the Chornobyl NPP accident. After 10–15 years after radiation exposure examined 450 Chornobyl clean-up workers in age of 28 to 65 years. The control group consisted of 110 industrial workers who had not a contact of IR. In 22 years after radiation exposure separately examined 20 randomly selected Chornobyl clean-up workers accident. The microcirculation state examine by the vessels biomicroscopy of the bulbar conjunctiva. The statistical analysis of the results of the study included the determination of the t coefficient (Student's), correlation coefficient and its error.

Results. The research of the state of microcirculation in the conjunctiva revealed the presence of significant irregularities in exposure persons in the period of 10–15 years after radiation exposure. The dependence educed of the degree and frequency of pathology of the microvessels of dose accumulation. In 22 years after radiation exposure hemomicrocirculation violations remained widespread, a large proportion was vascular and perivascular changes. Established that the dose dependences for changes of the microcirculation in the remote period in participants work at Chornobyl in 1986 save.

Conclusions. It is shown that the appearance of the significant violations of microcirculation state in the conjunctiva observed in exposed persons in the period from 10 to 15 years after radiation exposure. In 22 years after radiation exposure dose dependence hemomicrocirculation violations remained widespread, and clinical features are preserved.

Key words: ionizing radiation, Chornobyl accident, microcirculation, conjunctiva.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:345–351.

ВСТУП

Відомо, що однією з найбільш ранніх патологічних змін, що виявляється в опромінених популяціях, є ангіопатія сітківки, яка з плином часу прогресує у опромінених популяціях і є підґрунтям для розвитку дистрофічної патології ока [1]. Одним із перших проявів судинних змін у радіаційно опромінених осіб є порушення гемомікроциркуляції [2, 3].

Для розробки методів профілактики і лікування очної патології важливо простежити, чи зберігаються клінічні особливості змін гемомікроциркуляції і дозові залежності з плином часу. Для проведення таких досліджень найдоцільніше використати результати спостереження учасників аварійних робіт на ЧАЕС (УЛНА на ЧАЕС), адже дози опромінення їх вищі, ніж у мешканців радіоактивно забруднених територій [4], тому можна очікувати значно швидшої реалізації радіаційних ефектів.

INTRODUCTION

It is known that one of the earliest pathological changes found in exposed populations is retinal angiopathy, which eventually progresses in exposed populations and is the basis for the development of degenerative pathology of the eye [1]. One of the first manifestations of vascular changes in the radiation-exposed persons is hemomicrocirculation violation [2, 3].

For development of methods of prevention and treatment of ocular pathology is important to trace whether the stored clinical features and hemomicrocirculation changes dose dependence over time. For realization of the studies would be best to use the results of observation participants work at Chornobyl (clean up workers), because their radiation dose is higher than the residents of contaminated areas [4], so you can expect a much faster implementation of radiation effects.

МЕТА

Вивчити зміни гемомікроциркуляції в динаміці після радіаційного впливу в залежності від дози опромінення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на 470 учасниках аварійних робіт на ЧАЕС. Через 10–15 років після радіаційного впливу обстежено 450 учасників аварійних робіт на ЧАЕС (УЛНА на ЧАЕС) віком від 28 до 65 років. Доза опромінення відома була для 210 з них, доза коливалась від 0,0003 до 2,20 Ґр, середня доза – (0,253 ± 0,023) Ґр. Контрольну групу становили 110 промислових робітників, що не мали контакту з ІР. Через 22 роки після радіаційного впливу окремо обстежено 20 випадково відібраних УЛНА на ЧАЕС віком від 34 до 78 років, середній вік (53,85 ± 0,68) років, з відомими дозами зовнішнього опромінення (середня доза зовнішнього опромінення всього тіла – (0,39 ± 0,03) Ґр, дози коливались від 0,02 до 2,0 Ґр).

Стан мікроциркуляції вивчався шляхом біомікроскопії судин бульбарної кон'юнктиви. Оцінювали калібр мікросудин, їх хід, звивистість, артеріально-венозне співвідношення, кількість функціонуючих капілярів, розміри безсудинних ділянок, швидкість і характер кровоплину, ступінь прозорості фону, наявність венозних сакуляцій, мікроаневризм, периваскулярного набряку, геморагій, сладж-феномену. Результати проаналізовано з допомогою якісно-кількісної схеми оцінки показників мікроциркуляції у кон'юнктиві. Кожну ознаку оцінювали в балах, розраховували класичний кон`юнктивальний показник (КП) за Л. Т. Малою та співавт., який у нормі становить 0 балів, максимально можлива кількість балів при патології – 33 [5].

Статистична обробка результатів дослідження включала визначення середніх значень кількісних показників, дисперсії або середнього квадратичного відхилення, коефіцієнтів асиметрії та ексцесу, коефіцієнта *t* (Student), коефіцієнта кореляції і його помилки.

РЕЗУЛЬТАТИ

У здорових осіб при дослідженні стану мікроциркуляції в бульбарній кон'юнктиві спостерігаються паралельне розміщення артеріол і венул, при співвідношенні їх діаметрів від 1/2 до 2/5, рівні межі судин, безперервний кровоплин.

В обстеженій групі УЛНА на ЧАЕС виявлена значна поширеність порушень мікроциркуляції. Патологія мікроциркуляторного річища проявлялась пе-

OBJECTIVE

Explore hemomicrocirculation changes in dynamics after radiation exposure, depending of dose of irradiation.

MATERIALS AND METHODS

The research conducted on 470 clean-up workers of the Chornobyl NPP accident. After 10–15 years after radiation exposure examined 450 cleanup workers of the Chornobyl NPP accident in age of 28 to 65 years. The dose of irradiation has been known for 210 of them, the dose varied from 0.0003 to 2.20 Gy, the average dose – 0.253 ± 0.023 Gy. The control group consisted of 110 industrial workers who had not contact with IR. In 22 years after radiation exposure separately examined 20 randomly selected clean-up workers of ChNPP accident aged from 34 to 78 years, mean age is 53.85 ± 0.68 years with known doses of external irradiation (intermediate dose of external irradiation of the whole body is 0.39 ± 0.03 sGy, doses ranging from 0.02 to 2 Gy).

The microcirculation state examine by the vessels biomicroscopy of the bulbar conjunctiva. Caliber of microvessels, its course, tortuosity, arterio-venous ratio, the number of functioning capillaries, measure of non-vascular areas, the rate and nature of the flow, the transparency of the background presence of venous sakkulies, microaneurysm, pen and vascular edema, hemorrhage, sludge-phenomenon examined. The results are analyzed using quantitative with no-circuit evaluation indicators of microcirculation in the conjunctiva. Each sign has been examined in points, calculated classic conjunctival index (CI) for L. T. Malaya et all., which normally is 0 points, the most same number of points of passage in the pathology – 33 [5].

Statistical analysis of the results of the study included the determination of average values of quantitative indicators, variance or standard deviation, the *t* coefficient (Student), coefficient correlation and its error.

RESULTS

In healthy people in the study of the state of microcirculation in the bulbar conjunctiva and there is a parallel placement arterioles and venules, a/v diameters from 1/2 to 2/5, equal faces vessels, continuous flow.

In the examined group of clean-up workers of ChNPP accident revealed a significant prevalence of claim violations of microcirculation; pathology of

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

реважно у вигляді судинних змін: звивистості судин, нерівномірності калібру венул, а інколи й артеріол, спастичному стані артеріол, дилятації венул аж до появи у багатьох випадках венозних сакуляцій, зниження артеріовенозного співвідношення, зменшення кількості функціонуючих капілярів, появі мікроаневризм. Внутрішньосудинні порушення були представлені уповільненням кровоплину аж до стазу, сладж-феноменом. Знайдені було й периваскулярні зміни – помутніння фону, набряк, мікрогеморагії, відкладення пігменту. Кон'юнктивальний показник, який характеризує ступінь прояву порушень мікроциркуляції, в групі УЛНА на ЧАЕС становив 12,05 ± 0,27, у контрольній групі – 3,60 ± 0,91; в УЛНА на ЧАЕС КП вірогідно вищий (t = 8,9, p < 0,001) порівняно з контрольною групою. При кореляційному аналізі знайдено прямий вірогідний (p < 0,01) зв'язок КП з віком обстежених (r = 0,22 ± 0,05) і документованою дозою зовнішнього опромінення (r = 0,16 ± 0,06). Залежність КП від дози опромінення представлена на рис. 1.

Середній КП в УЛНА на ЧАЕС з дозою опромінення до 0,1 Гр становив 11,58 ± 0,47, у осіб з дозою опромінення 0,1–0,25 Гр – 12,43 ± 0,86, з дозовим навантаженням 0,25–0,5 Гр – 13,13 ± 0,73, з дозовим на-

the microcirculatory streamway and manifested mainly in the form of vascular changes: vessels tortuosity, irregularity of venules caliber and sometimes arterioles, spastic condition of arterioles, dilatation of venules until the appearance of the bug and cases of venous sakkulies, decrease of arteriovenous ratio, reduction of number of functional capillary, appearance of microaneurysm. Intravascular violations are slowing the flow down to stasis, sludge – phenomenon. It was found perivascular changes – clouding of foil, swelling, microhemorrhages, depositions of pigment. Conjunctival index that characterizes the degree of manifestation of microcirculation disorders in the cleanup workers group was 12.05 ± 0.27, in the control group – 3.60± 0.91; in the clean-up workers CI is significantly higher (t = 8.9, p < 0.001) by the side of the control group. In direct correlation analysis found probable (p < 0.01) relationship with CI with aged surveyed (r = 0.22± 0.05) and documented dose of external exposure (r = 0.16± 0.06). CI dependence of exposures dose shown in Figure 1.

Average CI in the cleanup workers of ChNPP with a dose to 0.1 Gy was 11.58± 0.47, in patients with a dose from 0.1 to 0.25 Gy was 12.43±0.86, with radiation doses from 0.25 to 0.5 Gy was 13.13±0.73, with

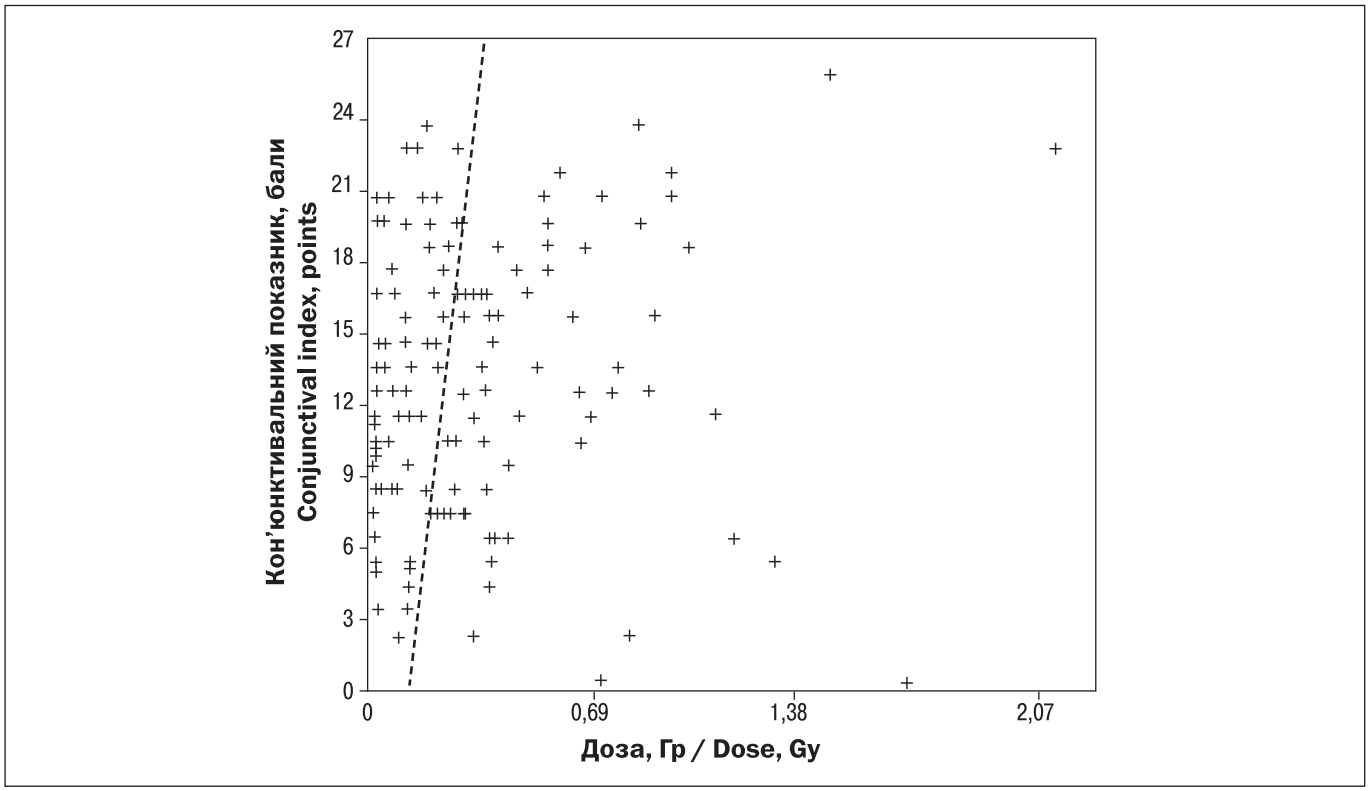


Рисунок 1. Кореляція між дозою зовнішнього опромінення і кон'юнктивальним показником в УЛНА на ЧАЕС

Figure 1. The correlation between the dose of external irradiation and conjunctival index in the clean-up workers of ChNPP

вантаженням 0,5 і більше Ґр – 14,53 ± 1,09. Встановлено, що для осіб з дозовим навантаженням 0,25 Ґр і більше КП був вірогідно вищим, ніж для опромінених у дозі до 0,1 Ґр ($t = 2,00$, $p < 0,05$).

Ті чи інші зміни мікроциркуляції в кон'юнктиві були виявлені у всіх оглянутих через 22 роки після радіаційного впливу УЛНА на ЧАЕС. Судинні зміни спостерігались в усіх цих пацієнтів, вони проявлялися: підвищеною звивистістю венул, виявленою в усіх випадках, судинними петлями (рис. 2), нерівномірністю калібру, яка виявлялись у всіх випадках наявності судинних змін, крім 4 випадків у групі з дозовим навантаженням від 0,02 до 0,19 сГр, поодинокими аневризмами, знайденими в 8 випадках (40 %). У 80 % хворих спостерігалися зміни в артеріолах, переважно у вигляді звуження. Нерівномірність калібру артеріол визначалась у 55 % оглянутих. Артеріо-венулярне співвідношення у обстежених було зменшеним за рахунок звуження просвіту артеріол.

Судинні зміни частіше проявлялись у більш опроміненій групі. У 100 % осіб з дозою опромінення 0,1–2 Ґр і у 50 % осіб з дозою 0,02–0,1 Ґр реєструвалася нерівномірність калібру вен, у 66,67 і 37,5 % відповідно – нерівномірність калібру артеріол.

radiation doses from 0.5 and more Gy was 14.53± 1.09. Found that for people with radiation doses from 0.25 and more Gy CI was probably more than irradiated with a dose to 0.1 Gy ($t = 2.00$, $p < 0.05$).

These or other changes of microcirculation in the conjunctiva were detected in all examined in 22 years after radiation exposure at Chornobyl clean-up workers. Vascular changes were observed in all these patients, they found themselves: increased tortoises venules identified in all cases, vascular loops (Figure 2), uneven caliber, which are identified in all cases, the presence of vascular changes, in addition to four cases in the group with radiation doses from 0.02 to 0.19 Gy, single aneurysms, found in 8 cases (40 %). In 80 % of patients experienced changes in arterioles, mainly in the form of narrowing. Uneven arteriolar caliber was determined in 55 % examined. Artery-venular ratio in examined patients was reduced due to narrowing of the arteries.

Vascular changes more often manifested in the more irradiated group. In 100 % of persons with a dose from 0.1 to 2 Gy and in 50 % of persons with a dose from 0.02 to 1 Gy recorded uneven veins caliber in 66.67 and 37.5 % respectively – uneven arterioles caliber.

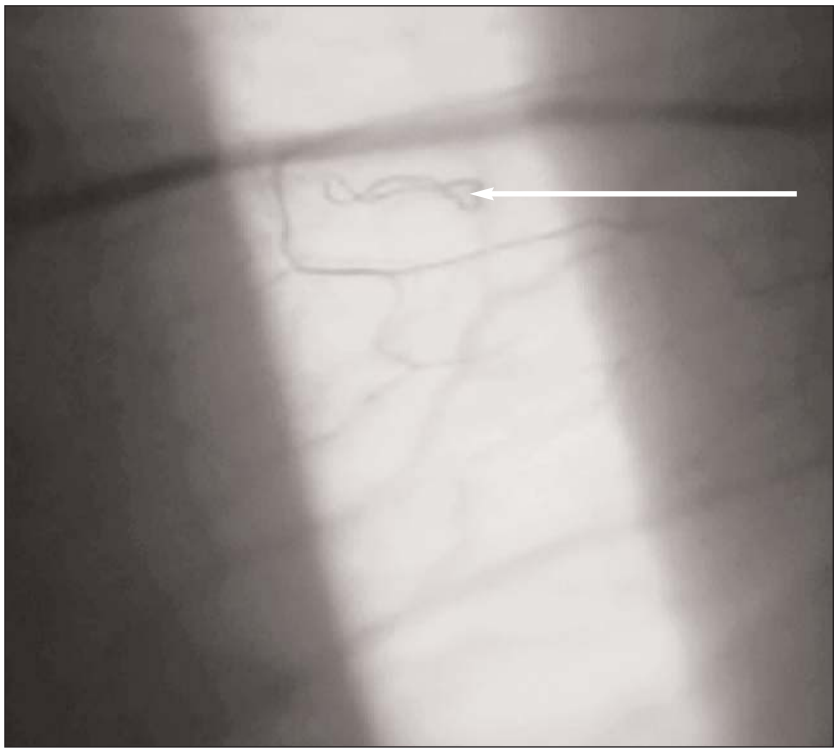


Рисунок 2. Судинні петлі в кон'юнктиві учасника аварійних робіт на ЧАЕС, обстеженого через 22 роки після радіаційного впливу

Figure 2. Vascular loops in the conjunctiva of clean-up workers of ChNPP, observed 22 years after radiation exposure

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Внутрішньосудинні зміни виявлялися уповільненням кровотоку по венулах і капілярах, агрегацією еритроцитів, на що вказувала наявність сладж-феномену у венулах, а в багатьох випадках і в капілярах. Загалом вони спостерігались у 85 % оглянутих.

Периваскулярні зміни – ділянки помутніння фону кон'юнктиви та/або локального набряку кон'юнктиви, ліпоїдні і пігментні плями, мікрокрововиливи реєструвалися відносно рідко, загалом у 12 випадках.

Клінічно у осіб з меншою дозою опромінення периваскулярні зміни виявлялися переважно ділянками локального набряку, тоді як у осіб з дозовим навантаженням > 10 і < 200 сГр також ділянками помутніння фону кон'юнктиви, які були виявлені відповідно у 37,5 і у 58,34 % оглянутих; вогнища мікрогеморагій відмічені у 12,5 і у 33,3 %, відповідно.

Кон'юнктивальний показник змінювався від 11,13 ± 0,67 в осіб у віці 30-50 років до 12,0 ± 0,91 у тих, чий вік ≥ 50 років. Різниця між віковими групами не була статистично вірогідною (t = 0,76).

Встановлено, що в УЛНА на ЧАЕС з дозовим навантаженням в період ліквідації наслідків аварії 10–200 сГр КП становив 15,10 ± 0,82, що вірогідно вище (t = 8,9, p < 0,001) у порівнянні з УЛНА на ЧАЕС з дозовим навантаженням в період в період ліквідації наслідків аварії 2–10 сГр, КП у яких становив 6,57 ± 0,38.

При кореляційному аналізі знайдено прямий зв'язок КП із віком обстежених (r = 0,19) і документованою дозою зовнішнього опромінення (r = 0,42 ± 0,18).

Таким чином, через 22 роки після радіаційного впливу порушення гемомікроциркуляції залишилися широко поширеними, великою була частка судинних і периваскулярних змін. Встановлено, що дозові залежності для змін мікроциркуляції і у віддаленому періоді в учасників робіт на ЧАЕС у 1986 р. зберігаються: кон'юнктивальний показник значно і вірогідно вищим залишається в групі з вищим дозовим навантаженням (0,1–2 Гр) у порівнянні з групою з нижчим (0,02–0,1 Гр) дозовим навантаженням – 15,10 ± 0,82 у порівнянні з 6,57 ± 0,38, t = 8,9, p < 0,001. У групі, яка зазнала опромінення в більшій дозі, зміни гемомікроциркуляції були виражені більше.

ВИСНОВКИ

Дослідження стану мікроциркуляції у кон'юнктиві виявили наявність значних її порушень у опромінених осіб, які виявляються рано. Виявлена залежність ступеня прояву і частоти патології мікросудин від дозового навантаження.

Intravascular changes detected by slowing blood flow in venules and capillaries, aggregation of red blood cells, pointing to that the presence of sludge-phenomenon in venules, and in many cases in capillaries too. In general, they observed in 85 % examined.

Perivascular changes – areas background clouding of the conjunctiva and / or local swelling of the conjunctiva, lipid and pigment spots microhemorrhages recorded relatively rare, generally in 12 cases.

Clinically, in patients with a lower radiation dose perivascular changes proved most areas of local edema, whereas persons with radiation doses > 0.1 and < 2 Gy areas also clouding the background of the conjunctiva, which were found respectively in 37.5 and 58.34 % inspected; fire microhemorrhages recorded in 12.5 and 33.3 % respectively.

Conjunctival index varied from 11.13 ± 0.67 in persons aged 30-50 years to 12.0 ±0.91 in those whose age ≥ 50 years. The difference between age groups was not statistically significant (t = 0.76).

It was established that the clean-up workers of the Chornobyl NPP accident with radiation doses 0.1–2 Gy was CI 15.10 ±0.82, which is significantly higher (t = 8,9, p < 0.001) compared to the Chornobyl clean-up workers with radiation doses 0.02–0.1 Gy, CI which was 6.57 ± 0.38.

In the correlation analysis found a direct relationship with CI aged surveyed (r = 0.19) and documented dose of external radiation (r = 0.42 ± 0.18).

Thus, after 22 years after radiation exposure hemomicrocyrculation violations remained widespread, a large proportion was vascular and perivascular changes. Established that the dose dependences for microcirculation changes and in the remote period on the participants work at Chornobyl in 1986: conjunctival index considerably and significantly higher left the group with higher radiation doses (0.1-2.0 Gy) compared with the group with lower (0.02-0.1 Gy) radiation doses – 0.82 ± 15.10 compared to 0.38, t = 8.9±6,57 p < 0.001. In the group with more irradiation dose hemomicrocirculation changes were more pronounced.

CONCLUSION

Significant violations of microcirculation of conjunctiva in radiation-exposure persons is appear early. Degree and frequency of microvessels pathology is dependence of the dose accumulation.

У віддаленому періоді після радіаційного впливу – через 22 роки порушення гемомікроциркуляції залишилися поширеними. Дозові залежності для змін мікроциркуляції у віддаленому періоді в учасників робіт на ЧАЕС у 1986 р. зберігаються: у групі, яка зазнала опромінення у більшій дозі, зміни гемомікроциркуляції були виражені більше.

In the remote period after radiation exposure – in 22 years hemomicrocirculation violations remained widespread. Doze dependence of microcirculation changes in the remote period in the clean-up workers of the Chornobyl NPP in 1986 remain: in the group that had a greater exposure dose hemomicrocirculation changes were more pronounced.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Федірко П. А. Первинна захворюваність на ангіопатію сітківки учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи / П. А. Федірко, Н.А. Гарькава, І. П. Кринична // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2009. - Вип. 9 (96). - С. 490-494.

2. Мирошникова Л. М. Клиническое значение микроциркуляции в диагностике и лечении пострадавших при катастрофе на Чернобыльской АЭС // Чернобыль и здоровье населения : тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 25-26 апреля 1994 г. - Киев, 1994. - Т. 2. - С. 144.

3. Федорцева Р. Ф. Отдаленные последствия воздействия малых доз радиации на модели медленно обновляющихся тканей / Р. Ф. Федорцева, С. С. Алексанин, И. Б. Бычковская // Епідеміологія медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. 20 років по тому : матер. міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 9-10 жовтня 2007 р. - Київ, 2007. - С. 118-119.

4. Василенко В. В. Основні чинники формування внутрішнього опромінення населення радіоактивно забруднених територій на поточному етапі аварії на ЧАЕС (на прикладі Київської області) / В. В. Василенко, С. Ю. Нечаєв, М. Я. Циганков, Г. Г. Ратіа, В. Б. Берковський, В. О. Пікта, Д. І. Шпаченко, Г. М. Задорожна, Л. П. Міщенко // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2015. - Вип. 20. - С. 147-156.

5. Малая Л. Т. Клиническая диагностика и принципы терапии нарушений микроциркуляции при инфаркте миокарда : метод. рекомендации / Л. Т. Малая, И. Ю. Микляев, П. Г. Кравчун, М. А. Власенко. - Харьков, 1977. - 50 с.

REFERENCES

1. Fedirko PA, Garkava NA, Krynychna IP. [Primary retinal angiopathy incidence in liquidators of the Chornobyl disaster]. Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology. 2009;9(96):490-4. Ukrainian.

2. Miroshnikov LM. [Clinical importance microcirculation in diagnosis and treatment of the victims in the disaster at the Chernobyl]. In: Chernobyl and health of the population: Abstracts of the Scientific-practical Conference; 1994 Apr 25-26; Kyiv. Kyiv; 1994. Vol. 2. p. 144. Russian.

3. Fedortseva RF, Aleksanyn SS, Bichkovskaya IB. [Long-term consequences of impact small radiation doses to model of slowly regenerete tissue]. In: Epidemiology health effects of the Chernobyl accident. 20 years later: Proceedings of the International Scientific-practical Conference; 2007 Oct 9-10; Kyiv. Kyiv; 2007. p. 118-9. Russian.

4. Vasylenko V, Nechaev SY, Tsygankov MY, Ratia GG, Berkovskyy VB, Picta VO, Shpachenko DI, Zadorozhna GM, Mishchenko LP. Main internal dose-forming factors for inhabitans of contaminated regions at current phase of the Chornobyl accident (Kyiv region as an example). Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:147-56.

5. Malaya LT, Myklyaev IY. , Kravchun PG, Vlasenko MA. [Clinical diagnostics and therapy principles of microcirculation violations with myocardial infarction: method. recommendations]. Kharkiv; 1977. 50 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2016 *Received: 26.05.2016*

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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

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 Димитрій 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

Бароні С., Відділ клінічної та експериментальної медицини, Секція психіатрії, Університет Пізи, Via Roma, 67, I-56100, Піза, Італія

Бебешко Володимир Григорович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу гематології та трансфузіології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Белінгіо Тетяна Олександрівна, завідувач відділення радіаційної ендокринології дитячого віку, клініка ННЦРМ, м. Київ

Березовський Вадим Якимович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної патофізіології «Інституту фізіології ім. О.О. Богомольца НАН України», м. Київ

Білий Давид Олександрович, доктор медичних наук, завідувач відділення кардіології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Бомко Марія Олександрівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Бончук Юрій Васильович, науковий співробітник лабораторії дозиметрії внутрішнього опромінення відділу дозиметрії та радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Боярський Володимир Георгійович, лікар відділення діагностики, клініка ННЦРМ, м. Київ

Бруслова Катерина Михайлівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, 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

Ваколюк Катерина Олександрівна, науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології 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

Гавриш Ігор Тарасович, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної алергології та імунології ім. акад. Нейка Є.М., Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Галкіна Світлана Григорівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, головний вчений секретар, ННЦРМ, м. Київ

Гарькава Наталія Анатоліївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри неврології і офтальмології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

Гончар Лариса Олексіївна, лікар відділення радіаційної гематології дитячого віку, клініка ННЦРМ, м. Київ

Гресько Марина Володимирівна, молодший науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Грищенко Катерина Володимирівна, лікар відділення радіаційної ендокринології дитячого віку, клініка ННЦРМ, м. Київ

Гунько Наталія Володимирівна, кандидат географічних наук, завідувач лабораторії медичної демографії, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Дибська Олена Борисівна, старший науковий співробітник лабораторії цитогенетики відділу медичної генетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Домашевська Тетяна Євгеніївна, науковий співробітник, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Домбровська Наталья Сергіївна, аспірант, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Дорічевська Раїса Юхимівна, молодший науковий співробітник лабораторії медико-інформаційних технологій, ННЦРМ, м. Київ

Дягіль Ірина Сергіївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантології стовбурових клітин відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Заболотний Дмитро Ілліч, доктор медичних наук, професор, академік Національної академії медичних наук України, завідувач відділу гострих запальних захворювань, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка Національної академії медичних наук України», м. Київ

Задорожна Галина Миколаївна, інженер лабораторії лічильників випромінювання людини відділу дозиметрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

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 дозиметрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Камінський Олексій Валентинович, доктор медичних наук, лікар-ендокринолог вищої категорії, завідувач відділу радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Клименко Сергій Вікторович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу медичної генетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Ковальов Олександр Сергійович, кандидат медичних наук, завідувач відділення радіаційної кардіології, клініка ННЦРМ, м. Київ

Колос Валерій Іванович, кандидат медичних наук, заступник головного лікаря клініки ННЦРМ з лікувально-профілактичної допомоги дітям, 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

Короткова Наталя Володимирівна, молодший науковий співробітник лабораторії медичної демографії, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Костюкевич Оксана Миколаївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу внутрішньої медицини ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини», Державного управління справами, м. Київ

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Кравченко Віктор Іванович, лікар-невропатолог відділення радіаційної психоневрології клініки ННЦРМ, м. Київ

Кравченко Сергій Миколайович, лікар відділення радіаційної гематології клініки Інституту клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Краснікова Людмила Іванівна, кандидат медичних наук, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології, ННЦРМ, м. Київ

Кузнєцова Олена Євгеніївна, кандидат меличних наук, молодший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Кузьменко Володимир Федорович, кандидат медичних наук, завідувач відділення реанімації і інтенсивної терапії клініки ННЦРМ, м. Київ

Курінний Денис Аркадійович, молодший науковий співробітник лабораторії цитогенетики відділу медичної генетики, Інститут експериментальної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Курсіна Наталія Вікторівна, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділення кардіології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ, Україна

Куц Костянтин Володимирович, аспірант відділу радіаційної психоневрології. Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Литвинець Леонід Олександрович, кандидат технічних наук, науковий співробітник лабораторії лічильників випромінювання людини відділу дозиметрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Литвинець Оксана Михайлівна, науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Лісуха Любов Михайлівна, молодший науковий співробітник відділу клінічної патофізіології, Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна,

Ліхтарьов Ілля Аронович, доктор фізико-математичних наук, професор, завідувач 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

Ляшенко Людмила Олександрівна, кандидат біологічних наук, ННЦРМ, м. Київ

Макаревич Олена Миколаївна, лікар відділення радіаційної кардіології, клініка ННЦРМ, м. Київ, Україна

Мараззіті Донателла, ад'юнкт-професор психіатрії, кафедра клінічної та експериментальної медицини, секція психіатрії, Університет Пізи, Піза, Italy

Мищенко Людмила Петрівна, інженер дозиметричної служби клініки Інституту клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Міщанчук Ніна Сергіївна, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу мікрохірургії вуха та отонейрохірургії, ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», Київ

Міщенко Ліна Петрівна, завідувач відділення дозиметрії клініки ННЦРМ, м. Київ

Міщенюк Ольга Юріївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник лабораторії медико-генетичного консультування відділу медичної генетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Муравйова Ірина Миколаївна, кандидат медичних наук, науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Муччі Федеріко, Resident, кафедра клінічної та експериментальної медицини, секція психіатрії, Університет Пізи, Піза, Італія

Настіна Олена Михайлівна, кандидат медичних наук, старшій науковий співробітник відділення кардіології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ, Україна

Неумержицька Любов Володимирівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник, лабораторії мутагенезу та антимутагенезу відділу медичної генетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Омельянець Микола Іванович, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник лабораторії медичної демографії, 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, головний науковий співробітник лабораторії цитогенетики, Інститут експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Піччіні Армандо, ад'юнкт-професор психіатрії, кафедра Medicinja клінічної та експериментальної медицини, секція психіатрії, Університет Пізи, Піза, Італія

Плескач Гліб Вадимович, кандидат медичних наук, лаборант з вищою освітою, лабораторія молекулярної біології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, Україна

Пронін Олексій Володимирович, молодший науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Пушкарьова Тетяна Іванівна, молодший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Рожківська Любов Володимирівна, лікар відділення радіаційної ендокринології, клініка ННЦРМ, м. Київ

Рушковський С. Р., Навчально-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

Самойлов Олександр Олександрович, кандидат медичних наук, завідувач відділенням радіаційної ендокринології, клініка ННЦРМ, м. Київ

Самсон Юрій Миколайович, лікар відділення реанімації і інтенсивної терапії, клініка ННЦРМ, м. Київ

Сидоренко Геннадій Васильович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення кардіології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Станкевич Валерій Васильович, доктор медичних наук, завідувач відділу, ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», Київ

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

Сушко Юрій Олександрович, доктор медичних наук , професор , заслужений діяч науки та техніки України, зав. відділом мікрохірургії вуха та отонейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Талько Вікторія Василівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіобіології, директор Інституту експериментальної радіології ННЦРМ, м. Київ

Тепла Олена Валеріївна, кандидат медичних наук, лікар відділення радіаційної ендокринології, клініка ННЦРМ, м. Київ

Ульянченко Ірина Володимирівна, лікар відділення радіаційної ендокринології, клініка ННЦРМ, м. Київ

Федірко Павло Андрійович, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії медико-інформаційних технологій, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Цвєт Леся Олександрівна, лікар відділення радіаційної ендокринології дитячого віку, клініка ННЦРМ, м. Київ

Цвєткова Наталія Михайлівна, кандидат меличних наук, старший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Чепурний Микола Іванович, науковий співробітник лабораторії радіологічного захисту відділу дозиметрії і радіаційної гігієни, Інститут радіаційної гігієни та епідеміології ННЦРМ, м. Київ

Чикалова Ірина Григорівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Чумак Анатолій Андрійович, професор, доктор медичних наук, завідувач відділу клінічної імунології, директор Інституту 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

Шкарупа Володимир Миколайович, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, в.о. завідувача кафедрою медичної біології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова , м. Вінниця, Україна

Янович Лариса Ананіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу координації, планування та аналізу наукових досліджень ННЦРМ, м. Київ

Яцемирський Сергій Михайлович, лікар відділення реанімації і інтенсивної терапії, Клініка ННЦРМ, м. Київ

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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

Bazyka Dymytrii Anatoliiovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member 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, Head of the Department of Hematology and Transfusion, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Bebeshko Volodymyr Grygorovych, Doctor of Medical Sciences, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Hematology and Transplantology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Belingio Tetiana Oleksandrivna, Head of the Department of Pediatric Radiation Endocrinology, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Belyi Davyd Oleksandrovych, Doctor of Medical Sciences, Head of the Cardiology Department, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Bomko Maria Oleksandrivna, Candidate of Medical Sciences, senior research associate, Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Bonchuk Iurii Vasyliovych, research associate, Laboratory of Internal Exposure Dosimetry, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Boyarskiy Volodymyr Georhiiovych, staff physician, Department of Diagnostics, Clinic of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

Bruslova Katerina Mykhailivna, Doctor of Medical Sciences, Senior Research associate, 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

Chikalova Iryna Grygorivna, Candidate of Medical Sciences, senior research associate, Department of Radiation Endocrinology, Institute of Clinical Radiology, 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

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

Dyagil 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

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Dybska Olena Borysivna, Candidate of Biological Sciences, senior research associate, Laboratory of Cytogenetics, Department of Medical genetics, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Galkina Svitlana Gryhorivna, Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary NRCRM, Kyiv, Ukraine

Gonchar Larysa Oleksiivna, Doctor of Department of Radiation Hematology of Childhood Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Gresko Maryna Volodymyrivna, junior researcher, Department of Radiation Psychoneurology Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Gryschenko Kateryna Volodymyrivna, staff physician of Department of Pediatric Radiation Endocrinology, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Gunko Natalia Volodymyrivna, Candidate of Science (Geography), Head of the Laboratory of Medical Demography, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Iatsemyrskyi Serhii Mykhailovych, Doctor Department of Reanimation and Intensive Therapy, Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Ilyenko Iryna Mykolaivna, Candidate 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

Klymenko Sergii Viktorovych, Doctor of Medical Cciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Mutagenesis and Antimutagenesis, Head of the Department of Medical Genetics Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kolos Valerii Ivanovych, Candidate of Medical Sciences, Clinic, NRCRM, 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

Korotkova Natalia Victorovna, Junior Research Associate, Laboratory of Medical Demography, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kostukevich Oksana Mykolaivna, Candidate of Medical science (PhD), Senior Researcher of the Scientific department of internal medicine of SPC «the Scientific and practical center of preventive and clinical Medicine» of the State Administration, Kyiv, Ukraine

Kovalev Olexander Sergievich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Radiation Cardiology Department, Hospital of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Krasnikova Lyudmila Ivanovna, Candidate of Medical Sciences, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kravchenko Sergii Mykolaiovych, medical doctor (MD) of the Department of Radiation Hematology, Hospital of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kravchenko Victor Ivanovych, medical doctor, neurologist, Department of Radiation Psychoneurology, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kurinnyi Denys Arkadiiovych, Junior Research of Laboratory Cytogenetics, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kursina Nataly Viktorivna, Candidate of Medical Sciences, Research Fellow, Cardiology Department, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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

Kuznyetsova Olena Yevhenivna, Candidate of Medical Sciences, Junior Research Associate, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Likhtariov Illia Aronovych, Doctor of Science (Physics and Mathematics), Professor, Director General of the Radiation protection Institute ATS of Ukraine, Head of the Dosimetry and Radiation Hygiene Department, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Loganovskaja Tatiana, MD, PhD, Leading Scientist of the Radiation Psychoneurological Department, Institute of Clinical Radiology, 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, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Lytvynets Leonid Oleksandrovych, Candidate of Technical Sciences, Research Fellow of the Whole Body Counter Laboratory, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Lytvynets Oksana Mykhailivna, Junior Research Associate, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Makarevych Olena Mykolaivna, physician of Radiation Cardiology Department, Hospital of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Marazziti Donatella, Adjunct professor of Psychiatry, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Section of Psychiatry, University of Pisa, Pisa, ItalyAdjunct professor of Psychiatry, Dipartimento di M4edicinja Clinica e Sperimentale, Section of Psychiatry, University of Pisa, Pisa, Italy

Mishchanchuk Nina Sergiivna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of department of Ear microsurgery and Otoneurosurgery State Institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Mishcheniuk Olga Yuriivna, Candidate of Medical Science (PhD), Junior Researcher of the Laboratory of Medical Genetic Counseling of the Department of medical genetics, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Mucci Federico, Resident, Dipartimento di M4edicinja Clinica e Sperimentale, Section of Psychiatry, University of Pisa, Pisa, Italy

Muravieva Iryna Mykolaivna, Candidate of Medical Sciences, research associate, Department of Radiation Endocrinology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Nastina Olena Mykhailivna, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Cardiology Department, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Neumerzhytska Liubov Volodymyrivna, Candidate of Biological Sciences (PhD), Leading Researcher of the Laboratory of mutagenesis and antimutagenesis of the Department of medical genetics, Institute of Experimental Radiology, NRCRM, 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

Piccinni Armando, Adjunct professor of Psychiatry, Dipartimento di Medicinja Clinica e Sperimentale, Section of Psychiatry, University of Pisa, Pisa, Italy

Pikta Vadym Oleksandrovych, Junior Research Associate, Institute of 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 Glib Vadymovych, Candidate of Medical Sciences, laboratory assistant with higher education, Laboratory of Molecular Biology, Department of Clinical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Pronin Oleksij Volodymyrovych, Junior Research Associate, Department of Radiation Endocrinology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Pushkareva Tetiana Ivanivna, Junior Research Associate, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Rozhkivska Lubov Volodymyrivna, Staff physician of Radiation Endocrinology Department, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Rushkovsky S. R., Educational and Scientific Center «Institute of Biology,» Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Samoylov Oleksandr Oleksandrovych, Candidate of Medical Sciences, Head of the Radiation Endocrinology Department, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Samson Yuri Mykolaiovych, Doctor Department of Reanimation and Intensive Therapy, Clinic NRCRM, 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

Shkarupa Volodymyr Mykolaiovych, Candidate of Biological Sciences (PhD), Senior Researcher, the Head of the Department of Medical Biology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Stankevych Valerii Vasyliovych, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department, State Institution «O. M. Marzeiev Institute of Public Health National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 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

Sushko Yurii Oleksandrovych, Head of the Department of Ear Microsurgery and Otoneurosurgery, State Institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Sydorenko Gennady Vasyliovych, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Cardiology Department, 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

Tepla Olena Valeriivna, Candidate of Medical Sciences, staff physician of Radiation Endocrinology Department, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tsvet Lesya Oleksandrivna, staff physician of Department of Pediatric Radiation Endocrinology, Clinic of NRCRM, 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.

Ulyancjenko Iryna Volodymyrivna, staff physician of Radiation Endocrinology Department, Clinic of NRCRM, Kyiv, Ukraine

Vakoluk Kateryna Oleksandrivna, research associate, Department of Radiation Endocrinology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Vasylenko Valentyna Volodymyrivna, Candidate of Science (Engineering), Head of the Whole Body Counter Laboratory, Institute of 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

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

Zabolotny Dmytro Illich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Acute Inflammatory Diseases of State Institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Zadorozhna Galyna Mykhailivna, Category 1 engineer of the Body Counter Laboratory, Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Zyhalo Victor Mykolayovych, resident physician, Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Disease, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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 ядерних аварій, дозиметрії внутрішнього опромінення мешканців радіоактивно забруднених територій, медичного та біофізичного контролю стану здоров'я та 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, формування 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 представлено 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) оригінал експертного висновку 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 файла треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;

➢ відомості про авторів;

➢ рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті можна 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 рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи.

Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування.

Якщо рецензент робить висновок про можливість публікації статті і не робить значущих зауважень, стаття приймається для подальшої роботи.

Коли рецензент вказує на необхідність виправлення рукопису, редакція направляє рукопис статті і рецензію автору з пропозицією врахувати рекомендації рецензента при підготовці нового варіанту статті або аргументовано їх відхилити. Перероблена автором стаття повторно надсилається рецензенту і в разі, коли всі зауваження враховані, стаття приймається для подальшої роботи.

Якщо рецензент робить висновок про неможливість публікації статті, стаття спеціально розглядається редколегією і у випадку її згоди з думкою рецензента відхиляється як така, що не відповідає рівню або профілю публікацій збірника. Відхиливши рукопис, редакція залишає один її примірник в архіві.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж року з моменту публікації.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

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 А4 (210 х 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 абревіатур), 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 (надрядковою цифрою в кінці) вказують, хто в якій установі працює, а також хто з авторів відповідає за листування (зірочка поряд з надрядковою цифрою). Автор, який відповідає за листування має чітко зазначити, чи можна наводити при публікації статті його електронну адресу.

Порядок оформлення англомовного варіанту статті такий же.

У разі подання англомовної 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, тобто, в ній повторюються заголовки 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 загальновживаних. Абревіатури (лише великими буквами) включаються

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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, обгрунтовують 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, стать 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 процедури 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 обгрунтовані 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 рисунками. У підрисункових 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±m; M±SD; Mt; Mo; перцентилі тощо). Всі цифри, підсумки і відсотки в таблицях мають бути ретельно вивіреними і відповідати згадуванням у тексті. На кожну таблицю має бути посилання в тексті. Всі пояснення, включаючи розшифровку абревіатур 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 англомовному 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 грунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз та інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесенні принципових 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».

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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 дозволяє 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 обгрунтування 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 Chornobyl NPP accident or other nuclear accidents, assessment of health and demographic consequences of the nuclear accident, dosimetry of internal radiation exposure in population of contaminated territories, 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 numans and animals, 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) the original of an 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 can 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.

If the reviewer concludes that paper can be published and there is no meaningful comments than the paper is accepted for the further work.

If the reviewer points at the required corrections in the manuscript then the author is provided with the review and a proposition to take into account the reviewer's recommendations in a new version or reject them otherwise with a reason. The corrected version of manuscript is then to be re-sent to the editorial board.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

If all recommendations were taken into account the manuscript is admitted to further work.

If the reviewer concludes that paper cannot be published, the manuscript then undergoes a specifical review by the Editorial Board and in the case of an agreement with the opinion of the reviewer is rejected as being inadequate to the level or profile of publications in the Collection. Rejecting the manuscript the editorial board leaves a copy of it on file.

Manuscripts of articles will not be returned.

The review originals are kept in editorial archive within one year from the date of publication.

Editorial board makes final decision about the feasibility of publishing the papers.

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 x 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.

ISSN 2304-8336. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016. Вип. 21.

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±m; M±SD; Mt; Mo; 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 usually 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.