

## ВАГОМІ НАУКОВІ ЗДОБУТКИ ННЦРМ У 2019 РОЦІ

Тематика наукових досліджень, що виконувались у 2019 році, відповідає основним напрямкам наукової діяльності, затвердженим вченою радою ННЦРМ.

Досягнення 2019 року в області фундаментальних та прикладних досліджень отримані в результаті виконання 28 науково-дослідних робіт (фундаментальних – 13, прикладних – 15). Завершені у 2019 році 4 НДР (фундаментальних – 3, прикладних – 1).

План наукової та клінічної діяльності ННЦРМ у 2019 році виконаний повністю, на належному теоретичному та практичному рівні. Виконання НДР в підрозділах ННЦРМ здійснювалося згідно з затвердженими науково-технічними завданнями та календарними планами на 2019 рік.

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

Встановлено, що експресія гена *c-MYC* у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) залежить від кількості копій гена у геномі і розвитку вторинних солідних пухлин. В той же час на рівень експресії не впливають мутаційний статус генів варіабельних ділянок імуноглобулінів, поліморфні варіанти rs2124594 і rs6983267. Частота ампліфікації гена *c-MYC* (5,2 %) у опромінених хворих не відрізняється від інших когорт хворих на ХЛЛ. Ампліфікація гена *c-MYC* асоційована з підвищенням експресії гена, скороченням періоду до призначення терапії та загального виживання хворих і може бути використана як незалежний маркер прогнозу перебігу захворювання. Носійство С алелі rs2124594 асоційовано з ризиком розвитку ХЛЛ (OR=2,45; 1,54 – 3,91), несприятливими симптомами при діагностиці ХЛЛ. Запропоновано метод визначення поліморфізму rs2124594 як маркера ризику розвитку ХЛЛ (OR = 2,37; 95% CI = 1,50 – 3,73). Генотип GG за поліморфізмом rs6983267 асоційований з ризиком розвитку вторинних пухлин (OR= 3,78; 1,53 – 9,37). Виявлено залежність частоти мутацій гена *NOTCH1* у некодуючій ділянці та в 34-му екзоні від структури В-клітинного рецептора.

Порушення *BRCA*-системи більш характерне для жінок, яким на момент впливу ІР було менше 16 років, ніж для жінок старшого віку. Після дії радіаційного фактору РЯ у *BRCA*-позитивних осіб реалізується у більш ранньому віці, ніж у пацієнтів без мутацій. *BRCA*-позитивний статус хворих на РЯ асоціюється з обтяженістю сімейного анамнезу. Розроблено алгоритм виявлення мутацій *BRCA1/2* у пацієнтів з радіаційним анамнезом.

При визначенні асоціативного зв'язку між носійством мутацій генів *MPL*, *CALR*, *JAK2* та анамнестичними, клініко-гематологічними, лабораторними показниками у хворих на Rh-негативні МПН з радіаційним анамнезом було встановлено вплив цих мутацій на перебіг захворювання (тромботичні ускладнення, лейкемічна трансформація). Додатково до основних драйверних мутацій генів *JAK2*, *MPL* та *CALR* у хворих на радіаційно-асоційовані МПН, зокрема первинний мієлофіброз, було виявлено патогенні та потенційно патогенні варіанти генів *ASXL1*, *U2AF1*, *PEG3*, *LAMB4*, *NF1*, *JARID2*, *EZH2*, *DNMT3A*, *TET2* та *ATM*. Виявлення комплексного аналізу клініко-гематологічних показників з ідентифікацією молекулярно-генетичних додаткових маркерів, поглибило знання щодо патогенетичних механізмів розвитку радіаційно-асоційованих і спонтанно виниклих МПН, що сприяє ефективності їх діагностики з визначенням груп ризиків та вибору адекватної тактики лікування.

За цитогенетичними та молекулярно-генетичними показниками пошкодження геному соматичних клітин людини вперше встановлено особливості розвитку прямого та зворотного феноменів bystander response внаслідок взаємодії між інтактними нормальними лімфоцитами периферичної крові (ЛПК) умовно здорових осіб (клітинами-свідками) та опроміненими *in vitro* гамма-квантами <sup>137</sup>Cs в дозі 0,50 Гр малігнізованими клітинами крові хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) (клітинами-індукторами).

За даними дослідження сформованої розширеної аналітичної вибірки встановлено достовірне підвищення експресії гістону  $\gamma$ -H2AX у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС, що відображає неефективність механізмів репарації та наявність вторинної геномної нестабільності. Показано прямі залежності між підвищення експресії  $\gamma$ -H2AX у лімфоцитах ПК та віком учасників ЛНА на ЧАЕС, хронічною соматичною патологією дихальної та нервової системи, дією радіації. Показаний кореляційний зв'язок між рівнем експресії гістону  $\gamma$ -H2AX та довжиною теломер в залежності від дози опромінення та віку. У віддаленому періоді після опромінення, за умов підвищеного спонтанного рівню експресії CyclinD1, встановлено підвищений вихід клітин в апоптоз, що в комплексі з дозозалежним зниженням ФГА-індукованої експресії CyclinD1, накопиченням лімфоцитів в S – фазі із подальшим підвищенням рівню проліферуючих клітин у G2 / M – фазі клітинного циклу та підвищенням експресії фосфорильованої форми H2AX є свідченням вторинної геномної нестабільності віддаленого періоду після опромінення з накопиченням помилок репарації. Результати дослідження надають нові відомості до розуміння механізмів довготривалих ефектів іонізуючого випромінювання на клітинному рівні, та демонструють маркери дози та радіогенної соматичної патології у віддалені терміни після опромінення.

Вперше були вивчені патогенетичні особливості розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця в УЛНА на ЧАЕС протягом усього післяаварійного періоду (за даними 33-річного спостереження). Встановлено, що на момент виникнення ІХС вони були на 5,9 років молодшими, а перші ознаки стенозуючого коронаросклерозу з'являлися на 2 роки раніше, ніж в контрольній групі.

В пренатально опроміненних щурів Wistar внаслідок надходження радіоізоотопу  $^{131}\text{I}$  на 14-ту добу гестаційного періоду на етапі остаточного структурно-функціонального формування щитоподібної залози (ЩЗ) плода відбуваються найбільш виразні негативні зміни умовнорефлекторної інструментальної діяльності, нейроімунні та морфофункціональні порушення в структурах головного мозку. У пренатально опроміненних осіб простежена тенденція до збільшення частоти нейрокогнітивного дефіциту та емоційно-поведінкових розладів. У пренатально опроміненних осіб встановлено високу частоту гіперплазій при щитоподібних залоз (32 %), більшу частоту вторинного (нормокальціємічного) гіперпаратиреозу у порівнянні із загальноукраїнською популяцією (28 % проти 17 %).

#### *Основні досягнення в галузі прикладних досліджень у 2019 році*

Загальна кількість постраждалих громадян станом на 01.01.2019 року порівняно з 2008 роком зменшилася на 552 266 осіб, або на 23,31 % (з 2 369 104 до 1 816 838 осіб). Кількість учасників ліквідації аварії за 2008-2019 роки скоротилась з 276 327 до 193 779, або на 29,87 %, тобто впродовж останніх 10 років помер майже кожний третій учасник ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Кількість потерпілих скоротилась з 2 092 777 у 2008 році до 1 620 395 у 2019 році, або на 22,57 % (472 382 особи).

За допомогою ретроспективного аналізу 26 142 справ постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, розглянутих Центральною міжвідомчою експертною комісією впродовж 2013–2017 рр., доведено зростання частоти розгляду випадків онкологічних захворювань та смерті постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Визначено основні інформативні критерії розвитку та прогресування гіпертонічної хвороби серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС для прийняття експертних рішень при встановленні зв'язку захворювання з участю в роботах з ліквідацією наслідків аварії на ЧАЕС. Розроблені науково обґрунтовані рекомендації по встановленню причинного зв'язку ГХ з роботами по ЛНА на ЧАЕС, котрі полягають в системному аналізі доказової інформації щодо анамнезу про розвиток та перебіг ГХ з урахуванням судинних подій, результатів інструментального та лабораторного обстеження, радіаційно-гігієнічних даних про характер, термін і місце виконання робіт по ЛНА на ЧАЕС.

Встановлено, що захворюваність на рак щитоподібної залози УЛНА у 4,4 раза вища за очікуваний рівень, в евакуйованих – у 4,0 рази, у мешканців радіоактивно забруднених

територій – в 1,3 раза. Дана патологія має найбільші підстави бути віднесеною до форм злоякісних новоутворень, асоційованих із впливом іонізуючого випромінювання.

Захворюваність на лейкемії та лімфоми УЛНА 1986–1987 рр. участі у 1,5 раза та евакуйованих у 1,4 раза вища за національний рівень. В УЛНА жіночої статі 1986–1987 рр. участі рівень захворюваності на рак молочної залози (РМЗ) був у 1,6 раза вищим порівняно з показниками відповідних вікових груп жіночої популяції України впродовж усього періоду спостереження.

Обґрунтовано специфіку формування впродовж 1986-2018 рр. ефективних річних доз зовнішнього, внутрішнього та сумарного опромінення мешканців Поліського району та розраховано середні річні ефективні дози опромінення.

У 2019 році до електронної бази даних результатів ЛВЛ-вимірювань було внесено 10 736 записів, що містились на паперових носіях, що збільшило обсяг бази даних 1986 року на 36 %, нині він становить 40 512 записів.

Проведено психологічне, комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 1395 дітей, переміщених із зони бойових дій. Розроблено методичні підходи та оригінальну технологію корекції психовегетативних розладів у дітей, які зазнали дії стресових чинників. Обґрунтовано систему реабілітації дітей, які переміщені із зони бойових дій, та алгоритм застосування реабілітаційних заходів.

Крім виконання науково-дослідних робіт, ННЦРМ виконував свою координуючу роль як головна наукова установа НАМН та МОЗ України з медичних проблем аварії на ЧАЕС, радіаційної медицини та радіобіології.

У 2019 році подано 6 заявок на видачу охоронних документів, отримано 8 патентів на корисну модель. Запропоновано до «Інформаційного бюлетеня НАМН» 2019 р. 8 нововведень. Створено 5 нових технологій.

За запитом НАМН України ННЦРМ провів згідно методики оцінки ефективності наукової установи класифікаційну оцінку ННЦРМ за її науковим потенціалом і досягненнями в попередні роки, яка показала високий рівень ефективності, який відповідає 1-й групі Установ.

За результатами наукових досліджень у 2019 році у ННЦРМ видано 1 збірник наукових праць, 1 підручник. Підготовлено і опубліковано 1 методичні рекомендації та 3 інформаційні листи (електронні видання). У 2019 році науковці ННЦРМ опублікували 190 наукову публікацію: 136 у вітчизняних виданнях та 52 – у закордонних; 48 статей і 4 тез опубліковано у журналах та збірниках наукових праць, які входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science.

Співробітники ННЦРМ є членами редколегій та активними учасниками наукових медичних видань – наукового збірника «Проблеми радіаційної медицини та радіобіології», який включений у бібліографічні та наукометричні бази даних PubMed/MEDLINE, SCOPUS, INIS, Ulrichs та «Україніка наукова»; наукових журналів «Гематологія і трансфузіологія», «Цитологія і генетика», «Український медичний часопис», «Український журнал гематології та трансфузіології», Indian Journal of Radiation Research і науково-практичних журналів – «Doctor», «Українські медичні вісті».

В рамках міжнародного науково-технічного співробітництва у 2019 році збільшилась кількість спільних наукових тем до 7, проведено 8 міжнародних наукових форумів, оформлено 19 відряджень науковців ННЦРМ за кордон, прийнято в ННЦРМ загалом 29 іноземних фахівців. Успішно у порівнянні з попередніми роками використано можливості міжнародних фондів - отримано 1 дослідницький грант за програмою “HORIZON 2020” та 3 гранти на стажування за кордоном.