

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ
І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

БАХАНОВА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 614.876:612.014.482:[616.155.392-052+617.741-004.1]

**ДОЗИМЕТРИЧНИЙ СУПРОВІД АНАЛІТИЧНИХ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ ВІДДАЛЕНИХ ЕФЕКТІВ ОПРОМІНЕННЯ УЧАСНИКІВ
ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС**

03.00.01 «Радіобіологія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

Київ – 2021

Дисертацією є наукова доповідь за сукупність статей
Роботу виконано в Інституті радіаційної гігієни та епідеміології Державної
установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

Науковий консультант доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник
Чумак Вадим Віталійович,
Інститут радіаційної гігієни
та епідеміології Державної установи
«Національний науковий центр
радіаційної медицини НАМН України»,
завідувач лабораторії дозиметрії
зовнішнього опромінення

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук,
професор, академік НААН
Прістер Борис Самуїлович,
Інститут проблем безпеки
атомних електростанцій НАН України,
головний науковий співробітник
відділу безпеки та реабілітації
навколишнього середовища АЕС

доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник
Бузинний Михайло Георгійович,
Державна установа «Інститут громадського
здоров'я імені О. М. Марзєєва НАМН України»,
завідувач лабораторії радіаційного моніторингу

доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник
Дрозд Іван Петрович,
Інститут ядерних досліджень НАН України,
провідний науковий співробітник
відділу радіобіології та радіоекології

Захист відбудеться «24» грудня 2021 року о 13⁰⁰ годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 26.004.19 у Національному університеті
біоресурсів і природокористування України за адресою: 03041, м. Київ,
вул. Героїв Оборони, 15, навчальний корпус № 3, кімната 308

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Національного
університету біоресурсів і природокористування України за адресою: 03041,
м. Київ, вул. Героїв Оборони, 13, навчальний корпус № 4, кімната 41а

Автореферат розіслано «23» листопада 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

В. С. Морозова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Чорнобильська катастрофа є однією з найбільш масштабних радіаційних аварій з точки зору чисельності та рівнів опромінення населення й учасників ліквідації її наслідків. Загальна кількість осіб, офіційно визнаних в Україні як особи, що зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС), станом на 2015 рік становила 2 025 141 [С1]. Ця кількість включає 222 498 учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) [С1] та 90 784 особи, евакуйованих та переселених у 1986–1990 рр. з 76 населених пунктів у зоні відчуження та 92 населених пунктів у зоні безумовного (обов'язкового) відселення [С2]. Популяція учасників ліквідації наслідків аварії загально визнана як найбільш адекватна для вивчення радіаційних ефектів малих доз та кількісної оцінки ризиків, оскільки за демографічною структурою, рівнями доз та пролонгованим характером опромінення адекватно представляє ситуації професійного опромінення. Тому коефіцієнти ризиків, що визначаються на основі аналітичних епідеміологічних досліджень у популяції учасників ліквідації наслідків аварії, дають підстави для розроблення гігієнічних нормативів професійного опромінення і створюють наукове підґрунтя сучасної системи радіаційного захисту.

Існує науковий консенсус стосовно того, що учасники ліквідації наслідків аварії, залежно від часу і умов роботи, зазнали впливу зовнішнього гамма- та дистанційного бета-випромінювання та меншою мірою – внутрішнього опромінення за рахунок інгаляційного надходження ізотопів (переважно йоду) у перші тижні після аварії. Водночас, для більшості учасників ліквідації наслідків аварії під час виконання робіт з ліквідації її наслідків індивідуальні дози опромінення контролювалися неадекватно або не контролювалися взагалі [С3]. Неадекватність рутинного дозиметричного моніторингу протягом перших тижнів після аварії зумовили істотні прогалини у дозиметричних даних. Ще одним серйозним недоліком було неповне збереження дозиметричної інформації. Лише окремі масиви даних дозиметрії зберігалися в електронному вигляді; деякі паперові архіви були втрачені або знищені. Недосконалість приладів та методів контролю дози, а також відсутність гармонізації підходів між різними службами дозиметрії призвели до того, що навіть збережені дозові дані часто є несумісними. Окремою проблемою дозиметричного супроводу ліквідації наслідків аварії є повна відсутність інформації про дози дистанційного опромінення від джерел бета-випромінювання, зокрема, кришталіка ока, зумовлена браком дозиметричного моніторингу цієї компоненти доз під час аварії та складністю її розрахункової оцінки. Водночас, у чорнобильській суміші радіонуклідів були представлені жорсткі бета-випромінювачі: $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, $^{144}\text{Ce}/^{144}\text{Pr}$, $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$, дві останні пари протягом принаймні 2 років після аварії могли формувати суттєві дози дистанційного опромінення, що за певних умов могли на порядок перевищувати відповідні дози опромінення від джерел гамма-випромінювання [С4–С7].

Аналітичні епідеміологічні дослідження ефектів опромінення, зокрема у когорті учасників ліквідації наслідків аварії, висувають жорсткі вимоги

до їхнього дозиметричного супроводу. Основними вимогами до дозиметричного методу є: (1) відсутність порогу чутливості та здатність оцінювати дози у широкому діапазоні значень; (2) однорідна якість оцінки дози, що досягається шляхом застосування єдиного універсального дозиметричного методу; (3) забезпечення усіх без винятку суб'єктів дослідження (включно з померлими) індивідуальними оцінками доз. Остання вимога особливо важлива для досліджень лейкемії, оскільки ця хвороба характеризується високою летальністю, і багато суб'єктів вже померли до початку досліджень.

Можна констатувати, що на момент започаткування великомасштабних аналітичних епідеміологічних досліджень серед учасників ліквідації наслідків аварії жоден із доступних методів ретроспективної дозиметрії або наявних масивів дозиметричних даних не відповідав цим суворим критеріям. Значення доз, що зберігаються у Державному реєстрі України (ДРУ) осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи – офіційні дозові записи – наявні лише для приблизно 50 % зареєстрованих учасників ліквідації наслідків аварії [С8]. Крім того, згідно з [С3], офіційні дозові дані є украй неточними та в середньому завищують реальні значення дози. Достатньо точні методи ретроспективної дозиметрії, такі як інструментальна дозиметрія за допомогою електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) емалі зуба [С9] або Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) хромосом лімфоцитів периферичної крові [С10], мали суттєві обмеження, а саме: трудомісткий аналіз, недостатня доступність зразків (ЕПР) або завищений поріг чутливості (FISH). Крім того, обидва методи застосовуються лише до живих суб'єктів; видалення зубів *post mortem* для аналізу електронного парамагнітного резонансу технічно можливе, але з етичних міркувань не застосовується в епідеміологічних дослідженнях. Ще одним недоліком є те, що за допомогою цих методів складно відокремити дозу опромінення суто за рахунок Чорнобильської катастрофи від дози будь-якого іншого опромінення до або після Чорнобиля (професійного, природного, стоматологічного чи медичного). Також хворих на лейкемію часто лікують методами, які мають наслідком транслокації хромосом, це може спотворити результати і унеможливити застосування FISH.

Для персоналу ЧАЕС у перші роки після аварії використовувався розрахунковий метод аналітичної дозової реконструкції, розроблений після аварії спільно з Інститутом біофізики (Російська Федерація) для ретроспективної оцінки доз працівників станції, які були отримані протягом перших днів ліквідації наслідків аварії [С11]. Так звані маршрутні листи (детальний опис роботи співробітників ЧАЕС) були сформовані під час опитування, результати якого мали підтверджувати очевидці. Для оцінки доз застосовувався консервативний підхід, притаманний для радіаційного захисту. Для оцінки невизначеності дозових оцінок була використана теорія нечітких множин [С12]. Подальша незалежна перевірка оцінок дози аналітичної дозової реконструкції за допомогою ЕПР дозиметрії продемонструвала, що, як і очікувалося, дози аналітичної дозової реконструкції були завищені принаймні в два рази [3]. Крім того, метод аналітичної дозової реконструкції був застосований лише до висококваліфікованого персоналу ЧАЕС, який мав спроможність згадати

та детально описати свої дії та маршрути, й історію роботи якого можна було підтвердити показами свідків.

Вищесказане обумовило гостру потребу в ретроспективній реконструкції відсутніх доз та переоцінці історичних дозових записів. Тому протягом останніх двох десятиліть за участю автора було ініційовано та значною мірою реалізовано великий комплекс робіт, спрямованих на привнесення ясності щодо реальних доз опромінення ліквідаторів шляхом верифікації результатів дозиметричного контролю під час ліквідації наслідків аварії та ретроспективної оцінки доз учасників ліквідації наслідків аварії з використанням розроблених методів дозиметричного супроводу епідеміологічних досліджень.

Дисертація представлена у формі циклу наукових праць, присвячених комплексному дозиметричному забезпеченню аналітичних епідеміологічних досліджень віддалених біологічних ефектів опромінення учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Цикл робіт містить всебічний опис розроблення та валідації універсального розрахунково-аналітичного методу ретроспективної дозиметрії, а також методології ретроспективної реконструкції індивідуальних компонент доз за допомогою стохастичного моделювання з урахуванням конкретних умов робіт. Застосування нових та адаптованих методів ретроспективної оцінки доз учасників ліквідації наслідків аварії дозволило забезпечити дозиметричну підтримку молекулярних досліджень виявлення маркерів опромінення для радіаційно-асоційованого канцерогенезу молочної залози та генетичних ефектів у нащадків ліквідаторів, отримати достовірні величини ризиків виникнення радіоіндукованих ефектів – лейкемії та катаракти.

Актуальність роботи обумовлена тим, що визначення обґрунтованих величин ризиків виникнення віддалених біологічних ефектів, спричинених дією іонізуючого випромінювання на організм людини, є неможливим без достовірного встановлення індивідуальних доз суб'єктів епідеміологічних аналітичних досліджень, тобто однієї з компонент залежності «доза-ефект».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Представлений цикл наукових праць щодо розроблення й застосування методології дозиметричного супроводу аналітичних епідеміологічних досліджень віддалених біологічних ефектів підготовлено у відділі дозиметрії та радіаційної гігієни Інституту радіаційної гігієни та епідеміології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» в рамках планових науково-дослідних робіт Національної академії медичних наук України, а також у рамках низки міжнародних дослідницьких проєктів:

– «Дослідження лейкемії та споріднених захворювань серед учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС» (номер державної реєстрації 0304U001727, 2005–2009 рр.);

– «Дослідження внеску радіаційного фактору у формування захворюваності на злоякісні новоутворення окремих груп постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС за результатами 30-річного періоду спостереження» (номер державної реєстрації 0116U002478, 2016–2018 рр.);

– UACOS (Ukrainian-American Chernobyl Ocular Study) – «Україно-американське чорнобильське дослідження апарата ока» у співпраці з Колумбійським університетом (США) (1997–2002 рр.);

– «Спільне американсько-українське дослідження лейкемії та інших гематологічних захворювань серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні» разом з Національним Інститутом Раку (США) (1998–2009 рр.);

– «Спільне американсько-українське дослідження раку щитоподібної залози серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні» спільно з Національним Інститутом Раку (США) (2010–2015 рр.);

– «Спільне дослідження генетичних ефектів опромінення серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні та їхніх нащадків (ТРІО)» спільно з Національним Інститутом Раку (США) (2015–2021 рр.).

Зазначені наукові дослідження планувалися і виконувалися у суворій відповідності до принципів медичної етики, були розглянуті й схвалені на засіданні Комітету з медичної етики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (підсумовуючий протокол № 8 від 27.05.2021 р.).

Мета та завдання дослідження. Мета роботи – розроблення системи комплексного дозиметричного супроводу аналітичних епідеміологічних досліджень віддалених радіоіндукованих ефектів опромінення учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС.

Для досягнення мети було сформульовано та вирішено такі наукові завдання:

– оцінити існуючі методи ретроспективної дозиметрії та індивідуальні дозиметричні дані учасників ліквідації наслідків аварії та можливість їхнього використання для супроводу аналітичного епідеміологічного дослідження;

– проаналізувати дані про особливості робіт під час участі в ліквідації наслідків аварії, розробити математичну модель оцінки індивідуальних доз опромінення кришталіка від джерел гамма- та бета-випромінювання та реконструювати дози суб'єктів аналітичного епідеміологічного дослідження апарата ока;

– розробити універсальний розрахунково-аналітичний метод реконструкції індивідуальних доз з оцінкою невизначеності для суб'єктів аналітичного епідеміологічного дослідження та валідувати новий розрахунково-аналітичний метод на підставі вимірювань доз інструментальним методом ЕПР за зразками емалі зуба;

– дослідити валідність розрахунково-аналітичного методу при застосуванні до проксі (заступників) померлих суб'єктів;

– визначити дози для суб'єктів епідеміологічних досліджень та особливості опромінення різних контингентів учасників ліквідації наслідків аварії, зокрема:

- здійснити ретроспективну оцінку індивідуальних доз опромінення кришталіка за рахунок гамма- та бета-випромінювання для суб'єктів когортного дослідження катаракти серед учасників ліквідації наслідків аварії;

- здійснити реконструкцію індивідуальних доз на червоний кістковий мозок для суб'єктів епідеміологічного дослідження лейкемії у когорті українських учасників ліквідації наслідків аварії;

- оцінити дози суб'єктів молекулярно-генетичного дослідження раку молочної залози у жінок-учасниць ліквідації наслідків аварії та евакуйованих з 30-км зони;

- виконати комплексну оцінку доз щитоподібної залози в учасників ліквідації наслідків аварії за рахунок різних шляхів опромінення та виконати реконструкцію доз суб'єктів аналітичного епідеміологічного дослідження раку щитоподібної залози на підставі розширеної моделі розрахунково-аналітичного методу;

- провести реконструкцію доз на гонади (яєчники та сім'яні залози), накопичені на різні дати до зачаття дитини для батьків, опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС, на підставі модифікації розрахунково-аналітичного методу.

Об'єкт дослідження – індивідуальні дози опромінення учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС – суб'єктів аналітичних епідеміологічних досліджень.

Предмет дослідження – методичні підходи щодо дозиметричного супроводу аналітичних епідеміологічних досліджень, методи реконструкції доз різних контингентів учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС – суб'єктів епідеміологічних досліджень.

Методи дослідження: фізико-математичні (розрахункова ретроспективна дозиметрія, стохастично-імітаційне моделювання Монте-Карло), соціологічні (персональне дозиметричне інтерв'ю), статистичні (аналіз розподілів індивідуальних доз).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше застосовано на практиці комплексну ретроспективну оцінку індивідуальних доз опромінення учасників ліквідації наслідків аварії. Отримані при цьому значення було використано в аналітичних епідеміологічних дослідженнях ризиків виникнення віддалених ефектів іонізуючого опромінення, таких як катаракти та лейкемії.

Вперше розроблено, валідовано та застосовано розрахунково-аналітичний метод реконструкції доз RADRUE (Realistic Analytical Dose Reconstruction and Uncertainty Estimation), що враховує невизначеність індивідуальної дозової оцінки учасників ліквідації наслідків аварії.

Методом RADRUE реконструйовано дози опромінення червоного кісткового мозку для 1000 учасників ліквідації наслідків аварії у рамках українсько-американського дослідження лейкемії та споріднених захворювань (дизайн «випадок-контроль»), яке вперше включало померлих суб'єктів дослідження – випадків лейкемії та контролів.

Вперше розроблено систему оцінки доз опромінення кришталика та їхніх невизначеностей, оцінено сумарні поглинені дози у кришталику ока від джерел бета- та гамма-випромінювання для 8607 суб'єктів дослідження виникнення радіаційної катаракти. В роботі представлено нові методичні підходи щодо верифікації та ретроспективного перекалібрування офіційних дозових записів від джерел гамма-випромінювання, а також виконано стохастичне моделювання

доз опромінення від джерел бета-випромінювання кришталіка з урахуванням індивідуальних умов роботи та опромінення під час ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Вперше було застосовано модифікований варіант методу RADRUE для оцінки доз опромінення суб'єктів молекулярно-генетичного дослідження раку молочної залози у жінок-учасниць ліквідації наслідків аварії та евакуйованих з 30-км зони.

Вперше було розроблено й застосовано систему комплексної оцінки доз щитоподібної залози і реконструйовано дози опромінення для 607 учасників ліквідації наслідків аварії за рахунок різних шляхів опромінення (зовнішнє опромінення, внутрішнє за рахунок інгаляції короткоживучих радіонуклідів йоду та перорального надходження з харчовими продуктами).

Вперше реконструйовано дози на гонади (яєчники та сім'яні залози), накопичені на різні дати до зачаття дитини, для батьків, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС.

Практичне значення одержаних результатів. Реконструкцію індивідуальних доз опромінення червоного кісткового мозку було здійснено у рамках Українсько-американського дослідження лейкемії та споріднених захворювань методом «випадок-контроль» у когорті загальною чисельністю 110 тис. українських учасників ліквідації наслідків аварії 1986–1990 рр., розмір якої був обумовлений прийнятною статистичною потужністю дослідження. Застосування методу RADRUE для реконструкції доз 1000 суб'єктів дослідження – випадків лейкемії та контролів – дозволило визначити коефіцієнти ризиків виникнення цієї онкогематологічної патології і показати достовірний зв'язок з дозою опромінення надлишкового відносного ризику виникнення лейкемії, а також хронічної лімфоцитарної лейкемії.

У рамках українсько-американського чорнобильського дослідження апарата ока (UACOS), яке здійснювалось когортним методом, необхідно було оцінити індивідуальні дози опромінення кришталіка за рахунок гамма- та бета-випромінювання. Через те, що величина когорти (12 тис. осіб) практично унеможливила реконструкцію індивідуальних доз методами ретроспективної дозиметрії, в основу дозиметричного забезпечення когорти було покладено наявну інформацію щодо отриманих доз учасників ліквідації наслідків аварії. Джерелом таких даних було обрано Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, результати аналітичної реконструкції доз за маршрутними листами співробітників Чорнобильської АЕС та дані реконструкції доз по емалі зубів методом електронного парамагнітного резонансу (ЕПР-дозиметрії). Дози від джерел бета-випромінювання для учасників ліквідації наслідків аварії під час робіт у зоні відчуження не вимірювалися в принципі, тому компоненту поглиненої дози кришталіка за рахунок джерел бета-випромінювання було оцінено на основі наявних даних про дози гамма-випромінювання та індивідуалізованих відношень доз бета- та гамма-випромінювання, які оцінювалися за допомогою стохастичного моделювання з урахуванням конкретних умов роботи (таких факторів, як час після аварії, еволюцію радіонуклідного складу забруднення, характер робіт,

використання захисних окулярів тощо), що визначалися через опитування суб'єктів дослідження. Таким чином, було визначено сумарні дози опромінення кришталика ока від джерел бета- та гамма-випромінювання для 8607 суб'єктів, які увійшли у когорту для аналізу ризиків виникнення радіоіндукованої катаракти. Результати українсько-американського дослідження апарата ока у когорті учасників ліквідації наслідків аварії 1986–1987 рр. вперше показали значно вищу, ніж вважалося раніше, радіочутливість кришталика та ймовірну відсутність порогу виникнення катаракти. Цей здобуток вплинув на світову систему радіаційного захисту, зокрема, його наслідком став перегляд (зниження) рішенням Міжнародної комісії з радіологічного захисту ліміту еквівалентної дози зовнішнього опромінення кришталика ока для персоналу категорії А у 7,5 раза – від 150 до 20 мЗв на рік. Новий ліміт дози на кришталик був включений 2011 року до нових Міжнародних основних норм безпеки для захисту від іонізуючих випромінювань та безпеки джерел випромінювання МАГАТЕ [С13] та введений у дію для країн-членів ЄС директивою ЄВРАТОМ № 2013/59/EURATOM від 05.12.2013 [С14].

Адаптований метод ретроспективної реконструкції дози RADRUE був застосований для реконструкції індивідуальних доз на молочну залозу у спільному українсько-німецькому дослідженні радіаційно-індукованих генетичних особливостей раку молочної залози спільно з Мюнхенським центром імені Гельмгольца. Одержані результати реконструкції доз були використані у дослідженні особливостей канцерогенезу молочної залози у жінок-учасниць ліквідації наслідків аварії і дозволили виявити функціональну роль біологічних маркерів у відповіді на пошкодження ДНК та прогресуванні пухлини.

Вдосконалена версія методу ретроспективної реконструкції дози RADRUE, яка отримала назву Rockville, дозволила оцінити індивідуальні дози на гонади батьків-суб'єктів українсько-американського проєкту «Спільне дослідження генетичних ефектів опромінення серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні та їхніх нащадків (ТРІО)». Отримані результати реконструкції доз дозволили дослідити, чи мають діти, народжені від батьків, які зазнали радіаційного впливу (учасників ліквідації наслідків аварії або евакуйованих з м. Прип'ять), більшу кількість мутацій *de novo* зародкової лінії (DNM). Секвенування всього генома для 130 дітей (1987–2002 р. н.) та їхніх батьків не виявило збільшення частоти, зміни розподілу або типів DNM у нащадків опромінених батьків порівняно з попередніми дослідженнями серед населення в цілому. Не виявлено підвищення загальної кількості DNM ані в залежності від кумулятивної дози опромінення на гонади батька, ані в залежності від дози на гонади матері.

Особистий внесок здобувача. Здобувач особисто взяла участь у створенні та тестуванні методу оцінки доз RADRUE, виконуючи розроблення методики анкетування, розрахунки доз, контроль якості й аналіз результатів, у складі Міжнародної дозиметричної групи разом зі співавторами опублікованих наукових праць, зокрема співробітниками Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», Міжнародної агенції з дослідження раку (Ліон, Франція), Інституту

фізики (Вільнюс, Литва), відділу радіобіології Університету Юти (Солт-Лейк-Сіті, США), відділу епідеміології раку та генетики Національного інституту раку (Бетесда, США), співробітниками Федерального медичного біофізичного центру імені А. І. Бурназяна (Москва, Російська Федерація). Здобувач особисто виконала моделювання індивідуальних доз опромінення органів та їхніх невизначеностей для суб'єктів дослідження при тестуванні й верифікації кількох розрахункових методів ретроспективної дозиметрії та їх практичній реалізації у рамках низки аналітичних досліджень. Особисто здобувач виконала моделювання індивідуальних доз методом RADRUE та його модифікацій в рамках кількох аналітичних епідеміологічних досліджень, провела аналіз результатів, а також взяла участь у написанні статей за матеріалами досліджень. Автором особисто розроблено підходи й визначено методи моделювання, проведено верифікацію окремих компонент доз, написано програмний код і виконано розрахунки індивідуальних доз опромінення кришталика ока та їхніх невизначеностей для суб'єктів дослідження апарата ока, які були використані для аналізу епідеміологічних даних, проведено узагальнення отриманих результатів. Розроблено математичну модель зуба у щелепі антропоморфного математичного фантома та виконано моделювання Монте-Карло профілів доз опромінення для різних геометрій та енергій рентгенівського випромінювання, які було використано для вдосконалення методики ретроспективної ЕПР дозиметрії. Здобувач брала активну участь у постановці завдань дослідження, інтерпретації отриманих результатів, плануванні, підготовці та проведенні експериментів; побудові моделей та проведенні теоретичних розрахунків; підготовці й написанні опублікованих за отриманими результатами статей, тез та доповідей конференцій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися на: Міжнародній конференції з радіаційного захисту при професійному опроміненні: захист працівників від впливу іонізуючого випромінювання (м. Женева, Швейцарія, 2002 р.); науково-практичній конференції «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України» (до 120-річчя з дня народження академіка О. М. Марзєєва) (м. Київ, 2003 р.); 11 Міжнародному конгресі Міжнародної асоціації радіаційного захисту «Розширення світу радіаційного захисту» (м. Мадрид, Іспанія, 2004 р.); Міжнародній конференції «Двадцять років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє» (м. Київ, 2006 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Епідеміологія медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. 20 років по тому» (м. Київ, 2007 р.); 36 щорічній зустрічі Європейського товариства радіаційних досліджень (м. Тур, Франція, 2008 р.); 14 Міжнародному конгресі радіаційних досліджень 2011 «Вплив Чорнобиля на здоров'я та навколишнє середовище – чверть століття потому» (м. Київ, 2011 р.); 8 симпозиумі Хорватської асоціації радіаційного захисту (м. Крк, Хорватія, 2011 р.); 13 Міжнародному конгресі Міжнародної асоціації радіаційного захисту (м. Глазго, Шотландія, 2012 р.); Міжнародній конференції «Вплив Чорнобильської катастрофи на здоров'я – 30 років по тому» (м. Київ, 2016 р.).

Публікації. Основні наукові положення за темою дисертації опубліковано у 34 наукових працях, з яких 14 статей у наукових виданнях інших держав, віднесених до першого і другого кuartилів (Q1 і Q2) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports, 4 статті у наукових виданнях інших держав, віднесених до третього кuartиля (Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports, 2 статті у інших виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, стаття у науковому фаховому виданні України, 13 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію підготовлено у вигляді наукової доповіді. Робота складається з анотацій, вступу, основної частини, висновків, додатків. До основної частини дисертації включено 21 наукову працю, що згруповано у 7 розділів. Загальний обсяг дисертації становить 339 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗІСТ РОБОТИ

Дисертацією є сукупність статей за науковою тематикою комплексного дозиметричного забезпечення аналітичних епідеміологічних досліджень віддалених біологічних ефектів опромінення учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС.

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, вказано зв'язок роботи з науковими програмами та темами, сформульовано мету та завдання дослідження, викладено наукову новизну та практичну цінність роботи, відображено апробацію результатів роботи та вказано кількість публікацій за темою дисертації.

Перший розділ **«Методичні основи дозиметричного супроводу аналітичних епідеміологічних досліджень»** присвячено загальному розгляду проблеми дозиметричного супроводу епідеміологічних досліджень, зокрема, у популяції учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС – найбільш чисельної, найбільш опроміненої групи суб'єктів і тому найбільш адекватної для дослідження впливу радіації на здоров'я людини. На початку описано переваги та недоліки існуючих ретроспективних методів визначення доз зовнішнього опромінення – цитогенетичних, генетичних, гематологічних, білкових біомаркерів, фізичних та розрахункових. Порівнюються ефективність їхнього застосування щодо визначення доз для різних сценаріїв опромінення джерелами іонізуючого випромінювання, таких як радіаційна аварія, гостре або тривале професійне опромінення, а також оцінюється можливість відновити дози через багато років після опромінення.

У попередніх дослідженнях стану дозиметричного забезпечення популяції учасників ЛНА було показано, що це надзвичайно неоднорідна досліджувана група щодо умов та рівнів опромінення. Через неготовність служб дозиметричного моніторингу до роботи за умов великомасштабної аварії були відсутні достовірні дані про індивідуальні дози опромінення, які б могли бути безпосередньо застосовані у аналітичних епідеміологічних дослідженнях. Деякі

складові опромінення, як от поглинені дози кришталіка ока за рахунок джерел бета-випромінювання, не контролювалися взагалі. Не існувало готових до застосування методів дозиметрії для супроводу епідеміологічних когортних досліджень з великою кількістю суб'єктів, а отже була доведена потреба у ретроспективній верифікації та перекалібруванні існуючих даних або реконструкції індивідуальних доз методами ретроспективної дозиметрії.

Було визначено та сформульовано вимоги до методу дозиметрії, який міг би бути застосовним для аналітичного епідеміологічного дослідження, а саме: можливість визначення індивідуальних доз кожного суб'єкта єдиним універсальним дозиметричним методом; повне охоплення методом усіх суб'єктів дослідження (у тому числі й померлих, що важливо при дослідженні ризиків виникнення лейкемій); спроможність дозиметричного методу оцінювати дози у широкому діапазоні величин; відсутність порогу детектування; врахування невизначеності дозової оцінки. Аналіз існуючих методів ретроспективної дозиметрії привів до висновку, що жоден з них не може бути використаним для виконання якісного епідеміологічного дослідження, а стан наявних дозиметричних даних свідчив про недостатню точність та охоплення популяції учасників ЛНА.

Проблеми супроводу епідеміологічних досліджень учасників ЛНА обумовили необхідність планування й виконання верифікації результатів дозиметричного контролю під час ЛНА, а також ретроспективної оцінки відсутніх доз для учасників ЛНА.

Було висловлено припущення, що модифікована версія методу аналітичної дозової реконструкції (АДР), який застосовувався для реконструкції доз працівників ЧАЕС, отриманих у перші дні після аварії, може бути застосована до ширшої популяції учасників ЛНА. Було розглянуто чотири основні вдосконалення: (1) використання «реалістичних», а не консервативних значень параметрів у процесі оцінки дози, (2) спрощення процесу опитування та використання стандартної валідованої анкети, (3) розроблення програмного забезпечення, що дозволить описувати переміщення людини за допомогою географічної карти та (4) застосування стохастичного моделювання для оцінки невизначеностей. Результат цієї модифікації отримав назву RADRUE (Realistic Analytical Dose Reconstruction with Uncertainty Estimation – Реалістична аналітична реконструкція дози з оцінкою невизначеності).

Основна ідея розрахунку дози методом RADRUE [15] є концептуально простою та зрозумілою: вона базується на розрахунку зовнішньої дози як добутку потужності дози та часу опромінення з урахуванням модифікуючих факторів, наприклад, екранування. Математично дозу зовнішнього опромінення D (мГр), поглинену в органі або тканині учасника ЛНА, можна розрахувати як суму добутків потужності експозиційної дози, тривалості та коефіцієнта екранування протягом кожного часового інтервалу, коли людина зазнала опромінення:

$$D = \sum_{i=1}^n C_i P[x(t_i), y(t_i), t_i] \Delta t_i L_i \quad (1)$$

де C_i – конверсійний коефіцієнт переходу від експозиційної дози до дози на орган або тканину (мГр/мР); $P[x(t_i), y(t_i), t_i]$ – потужності експозиційної дози (мР год⁻¹) у місці з координатами $[x(t_i), y(t_i)]$ та в момент часу t_i , де був присутній учасник ЛНА; Δt_i – інтервал часу, протягом якого ліквідатор виконував порівняно коротке, але повне завдання за незмінних (стаціонарних) умов опромінення; L_i – коефіцієнт екранування для даних умов праці (іноді його називають «фактором місця»); n – кількість (зазвичай різної тривалості) інтервалів часу, врахованих при розрахунку.

Метод RADRUE включає як точкові оцінки дози, так і стохастичні розподіли, обумовлені невизначеністю вхідних параметрів. Будь-який час, який людина проводила під час роботи, поїздок, сну або відпочинку в межах 70-км зони, був включений в аналіз.

Практична реалізація методу RADRUE вимагає інформації про історію роботи учасника ЛНА, дані про потужності експозиційної дози в місцях, які відвідували ліквідатори, про фактори місця та коефіцієнти екранування засобів захисту, що послаблювали опромінення ліквідаторів, та про відповідні коефіцієнти переходу від експозиційної дози до поглиненої дози в органі-мішені.

Метод ґрунтується на дозиметричному опитувальнику ВООЗ, який було розроблено міжнародною дозиметричною групою фахівців України, Росії, США, Франції та Литви, що працювала під егідою Міжнародної агенції з досліджень раку (IARC). Застосовуючи метод RADRUE, експерт працює зі спеціально створеною комп'ютерною програмою, що містить зручні карти, полегшує введення та обробку даних, використовує значні масиви даних про радіаційне оточення у 30-км зоні (з часом область застосування методу була розширена на 70-км зону навколо ЧАЕС), у тому числі детальний опис так званого промайданчика та приміщень Чорнобильської АЕС в період 1986–1990 рр. Таким чином, застосування графічного інтерфейсу програми допомагає, з одного боку, полегшити роботу експерта щодо введення даних, одночасно дозволяючи зменшити вплив суб'єктивного фактору, пов'язаного з особою експерта, а з другого боку – дозволяє повністю автоматизувати розрахунок і моделювання доз.

Реконструкція дози складається з декількох етапів. Спочатку проводиться особисте інтерв'ю з учасником ЛНА – суб'єктом дослідження. Спеціально підготовлений інтерв'юер, знайомий з місцем та хронологією ЛНА, вносить деталі перебування суб'єкта до спеціально розробленої анкети, яка потім обробляється експертом-дозиметристом. Експерт перевіряє та інтерпретує інформацію з анкети та згодом вводить дані до розрахункової програми. Після цього дослідник – спеціаліст у галузі дозиметрії – запускає модуль стохастичного моделювання для отримання стохастичного розподілу індивідуальних оцінок дози для кожного суб'єкта дослідження (рис. 1).

Для отримання інформації щодо померлого учасника ЛНА було опитано два види його заступників, так званих «проксі». Першим проксі була дружина або найближчий родич суб'єкта, які надавали демографічні дані та дані історії хвороби; ця особа також призначала другого заступника. Цей другий проксі – співробітник чи колега суб'єкта, який, в ідеальному випадку, працював разом

із суб'єктом або брав участь у ЛНА в той самий проміжок часу і виконував подібну роботу. Інформація щодо маршрутів та виконаної роботи, отримана з проксі-інтерв'ю, була за своєю суттю більш невизначеною (рис. 1, б).

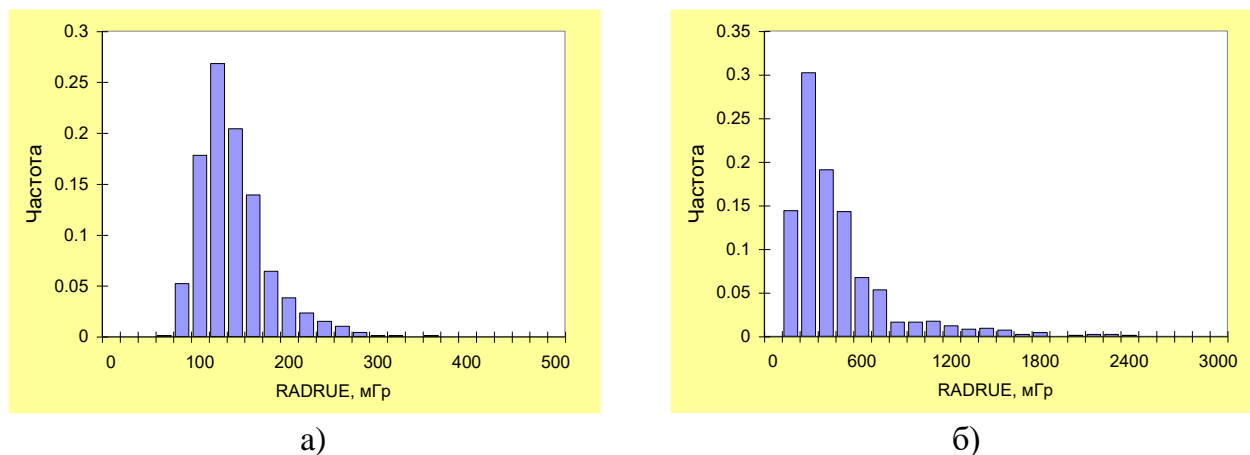


Рис. 1. Приклади застосування RADRUE – індивідуальні розподіли доз на червоний кістковий мозок для двох учасників ЛНА: а) Суб'єкт Q0072790: водій, евакуація, 4 рейси за тиждень у вересні 1986 р. Середнє арифметичне 0,74 мГр, стандартне відхилення 1,26 мГр, медіана 0,41 мГр, геометричне стандартне відхилення 2,42; б) Суб'єкт Q0593432 (проксі): бульдозерист, будівництво доріг, 10 днів у травні 1986 р. Середнє 382 мГр, стандартне відхилення 406 мГр, медіана 267 мГр, геометричне стандартне відхилення 2,18 [Т8]

Для оцінки невизначеності, пов'язаної з інтерв'ю проксі, було проведено спеціальне дослідження. Були відібрані 53 живих учасники когорти, кожного з яких попросили порекомендувати двох проксі, що брали участь у ЛНА одночасно з ним. Під час інтерв'ю проксі описували діяльність суб'єкта, який їх рекомендував. Дози, реконструйовані за результатами опитувань проксі, не виявили систематичних відхилень порівняно з дозами за анкетною суб'єкта.

У роботі наведено критичну оцінку використання даних про особливості роботи під час участі в ЛНА [15] та можливість використання ЕПР дозиметрії по емалі зубів як інструменту для валідації нових методів реконструкції доз та верифікації існуючих дозових записів. Зроблено висновок про необхідність розроблення універсального методу та надано опис розрахунково-аналітичного методу реконструкції індивідуальних доз суб'єктів аналітичного епідеміологічного дослідження RADRUE.

Валідацію методу RADRUE було здійснено за допомогою доз, оцінених методом біодозиметрії на основі аналізу частоти аберацій хромосом у потерпілих та свідків аварії. Показано задовільну узгодженість між двома наборами оцінок доз (коефіцієнт кореляції $r=0,80$). Ще одне порівняння результатів RADRUE з даними дозиметричного моніторингу для групи працівників УБ-605, опромінення яких систематично контролювалося за допомогою надійних ТЛД дозиметрів, також свідчило про задовільну узгодженість (коефіцієнт кореляції $r=0,82$) між реконструйованими та вимірними дозами учасників ЛНА.

Порівняння доз RADRUE для ліквідаторів, для яких можна було отримати ретроспективну оцінку дози інструментальним методом ЕПР емалі видалених зубів, показали меншу узгодженість між оцінками для суб'єктів групи тестування. Проте додаткові опитування виявили, що слід враховувати, що ЕПР методика визначає кумулятивні дози випромінювання, накопичені з різних джерел протягом життя до моменту видалення зуба, і тому може включати компоненти медичного опромінення або опромінення під час проживання на радіаційно забруднених територіях (РЗТ), натомість RADRUE оцінює лише дози, отримані під час виконання робіт з ЛНА.

Вплив на результати ЕПР дозиметрії такого модифікуючого фактору, як діагностичне рентгенівське опромінення, вивчено [4] за допомогою методу Монте-Карло (код MCNP4B) моделювання профілів дози в зубах, опромінених всередині антропоморфного математичного фантома ADAM (рис. 2, а) для різних енергій та геометрії падіння рентгенівських та гамма-променів. Крім того, такі профілі досліджувалися експериментально – зуби розміщувалися всередині фізичного фантома Алдерсона (рис. 2, б) й опромінювалися односпрямованими пучками випромінювання обраних енергій. Було виявлено два ефекти: очевидна відсутність послаблення дози між щічною та язиковою сторонами зубів за енергій, що перевищують 120 кеВ, а також виражений профіль затухання дози всередині зуба за низьких енергій. Результатами моделювання методом Монте-Карло було підтверджено експериментальні дані та отримано профілі доз за інших енергій та геометрій, зокрема, опромінення в обертальному полі випромінювання. Отримані результати допомогли удосконалити точність ЕПР-вимірювань, необхідність врахування профілю дози було відображено у відповідних методичних рекомендаціях щодо застосування методу ЕПР як так званого «золотого стандарту» дозиметричного забезпечення аналітичних епідеміологічних досліджень.

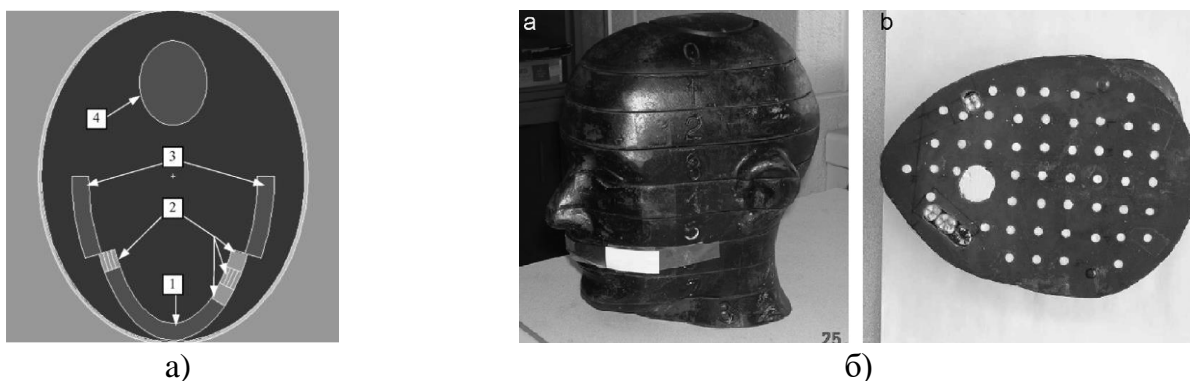


Рис. 2. Вивчення профілю дози рентгенівського опромінення: а) модель зубів у щелепі голови математичного фантома ADAM для моделювання методом Монте-Карло; б) розміщення зубів у частині голови фізичного фантома Алдерсона, що відповідає щелепі, для експериментального опромінення [4]

Другий розділ «Дослідження впливу опромінення на апарат ока (катарактне дослідження UACOS)» описує оригінальну дозиметричну систему українсько-американського чорнобильського дослідження апарата ока UACOS.

Особливістю цього епідеміологічного дослідження була вимога виконати медичне обстеження та здійснити оцінку доз для багатотисячного контингенту суб'єктів – когорти початкової чисельності 12000 осіб. Оскільки, ретроспективна реконструкція індивідуальних доз для такої великої кількості суб'єктів є вкрай трудомісткою, дозиметричний супровід такого широкомасштабного дослідження спирався на наявні дозиметричні дані (офіційні дозові записи, історичні дані), що пройшли необхідну валідацію та корекцію.

Джерелами історичних дозиметричних даних про поглинені дози за рахунок гамма-випромінювання були Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, результати аналітичної реконструкції доз методом АДР по маршрутних листах співробітників ЧАЕС, результати реконструкції доз методом ЕПР дозиметрії по емалі зубів. З метою гармонізації різнорідних дозових оцінок було здійснене приведення всіх різнорідних даних про дози за рахунок гамма-випромінювання – офіційні дозові записи (ОДЗ) ДРУ, реконструкція ЧАЕС, ЕПР – до єдиного «золотого стандарту», за який було прийнято ЕПР дозиметрію по емалі зубів. У такий спосіб було проведено верифікацію та ретроспективне калібрування наявних дозових записів. Було показано, що ОДЗ військових ліквідаторів завищують реальні рівні опромінення приблизно у 2,5 раза, а аналітична реконструкція доз персоналу ЧАЕС також демонструє тенденцію до завищення до двох разів.

До скоригованих у відповідний спосіб доз за рахунок гамма-випромінювання було застосовано індивідуалізовані відношення експозиційних доз бета- та гамма-випромінювання, які були визначені з урахуванням таких факторів як час після аварії (враховує еволюцію радіонуклідного складу забруднення за рахунок радіоактивного розпаду, рис. 3), характер робіт, використання захисних окулярів тощо. Використовувалися результати моделювання конверсійних коефіцієнтів з урахуванням різноманітних факторів: різних конфігурацій джерел, енергій, геометрій, текстур поверхні та часу після аварії з використанням оригінального математичного фантома. Ослаблення випромінювання тканинами ока також було враховано у моделюванні методом Монте-Карло (код MCNP4B) – поверхня кристаліка (розташування клітин-мішеней) змодельована позаду 2,7–3,0 мм шару біологічної тканини. Для формування характеристики опромінення від джерел бета-випромінювання для кожного суб'єкта дослідження було проведено поштове опитування за допомогою спеціально розробленої анкети, яка включала запитання щодо місця, часу й типу робіт, використання захисних окулярів тощо.

Придатними до включення у дослідження за наявністю дозиметричних даних виявилися 8607 учасників ЛНА, які пройшли повне офтальмологічне обстеження. Загалом, 3492 із 8607 (41 %) членів когорти заповнили дозиметричні анкети. Дози решти суб'єктів оцінювали з використанням інформації, доступної з інших джерел: часу участі в ЛНА та припущенням рівної імовірності робіт в кожній категорії робочих місць.

Для кожного суб'єкта виконувалося стохастичне моделювання індивідуальних бета/гамма відношень (500 оцінок), і було розраховано характеристики індивідуальних розподілів (геометричні середні індивідуальних

відношень доз опромінення кришталика за рахунок бета- та гамма-випромінювання для 8607 членів когорти наведено на рис. 4). Крім того, було визначено індивідуальні сумарні поглинені дози кришталиком ока від джерел бета- та гамма-випромінювання для 8607 суб'єктів (рис. 5), які були використані в аналізі ризиків виникнення радіоіндукованої катаракти. Медіана доз опромінення кришталика для когорти становила 123 мГр, при цьому 4,4 % суб'єктів отримали дози вище 500 мГр.

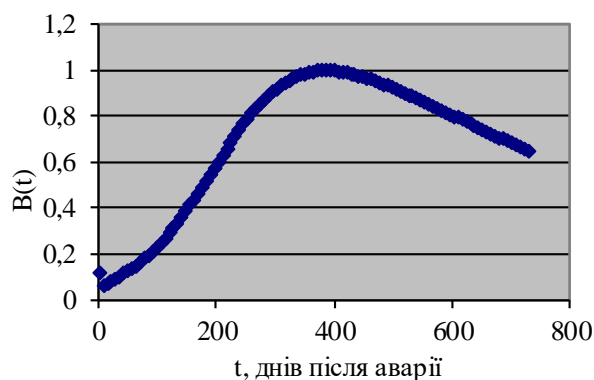


Рис. 3. Нормалізоване відношення доз за рахунок бета- та гамма-випромінювання під час ЛНА залежно від часу після аварії [2]

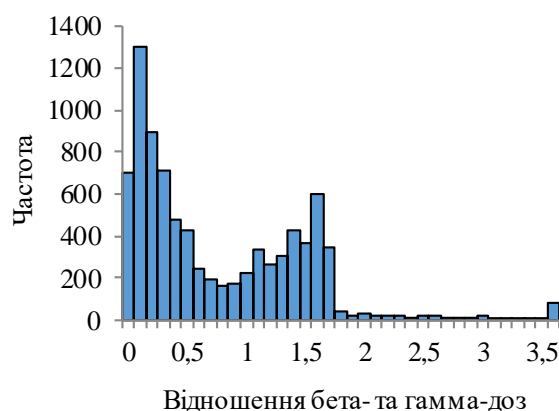


Рис. 4. Розподіл геометричних середніх індивідуальних відношень доз опромінення кришталика за рахунок бета- та гамма-випромінювання для когорти 8607 учасників ЛНА [2]

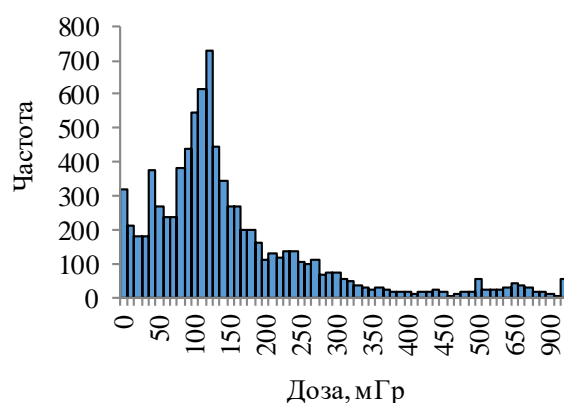


Рис. 5. Розподіл індивідуальних сумарних доз опромінення кришталика за рахунок бета- та гамма-випромінювання для когорти 8607 учасників ЛНА [2]

Через значну різницю у видах, місцезнаходженні та тривалості робіт серед учасників ЛНА відношення доз за рахунок бета- та гамма-випромінювання варіюють у широкому діапазоні (див. рис. 4). Для приблизно 32 % суб'єктів геометричне середнє поглиненої дози від джерел бета-випромінювання сягає величини або перевищує геометричне середнє поглиненої дози від джерел гамма-випромінювання, хоча для більшості суб'єктів (56 %) доза від бета-випромінювання становить менше половини величини дози від гамма-випромінювання. Невизначеність індивідуальних оцінок дози, яка характеризується середнім геометричним відхиленням для більшості учасників ЛНА, лежить у діапазоні 1,7–1,9, тоді як для 10 % середнє геометричне відхилення сягає 3–5.

Дослідження ризиків виникнення катаракти [1] у когорті учасників ЛНА на ЧАЕС за даними офтальмологічного обстеження через 12 та 14 років після опромінення на основі дозових оцінок базувалося на представленій дозиметричній системі дослідження. Під час епідеміологічного аналізу було встановлено, що задня субкапсулярна катаракта, яку зазвичай пов'язують з впливом іонізуючого випромінювання, була виявлена у 25 % суб'єктів. Дані щодо катаракти 1 стадії показали статистично значуще підвищення ризику, пов'язаного з дозою. Отримані результати спростовували існуючі уявлення щодо дозового порогу розвинення радіаційних катаракт, що становить 5 Гр за тривалого опромінення. Натомість дані вказують, що поріг для катаракти в кілька разів нижчий від того, на якому базуються існуючі безпечні ліміти доз для професійного опромінення: верхня межа довірчого інтервалу порогової дози становить близько 0,7 Гр, а нижня межа захоплює нульову дозу. Ці нові дані спричинили перегляд сучасних рекомендацій щодо безпечних лімітів дози опромінення кришталика ока для професійного опромінення – Міжнародна комісія з радіологічного захисту переглянула ліміт еквівалентної дози зовнішнього опромінення кришталика ока для персоналу категорії А, зменшивши його у 7,5 раза – від 150 до 20 мЗв на рік. Новий ліміт дози на кришталик був включений 2011 року до нових міжнародних основних норм безпеки для захисту від іонізуючих випромінювань та безпеки джерел випромінювання МАГАТЕ та введений в дію для країн-членів ЄС директивою ЄВРАТОМ № 2013/59/EURATOM від 05.12.2013.

Третій розділ «Дослідження лейкемії та споріднених захворювань серед учасників ліквідації наслідків аварії» розкриває дизайн та методи українсько-американського аналітичного епідеміологічного дослідження лейкемії та споріднених захворювань серед учасників ЛНА. У цьому дослідженні типу «випадок-контроль» (case-control study) для порівняння було сформовано дві групи осіб: випадки (cases) та контролі (controls). Випадки лейкемії та споріднених захворювань, що були діагностовані у період з 1986 по 2006 рр., відбиралися у когорті 110645 учасників ЛНА чоловічою статі, які були зареєстровані у ДРУ та мешкали у 5 областях України та м. Києві. Ці випадки попередньо були ідентифіковані за наявними клінічними та біологічними матеріалами, а потім були остаточно верифіковані під час спеціальної

міжнародної експертизи. Згідно з дизайном дослідження до кожного випадку серед усіх членів когорти випадковим чином було обрано п'ять відповідних (matched) контролів, тобто учасників ЛНА, які відповідали випадку за віком та місцем проживання, але не мали досліджуваного захворювання на момент діагностування його у випадку. Рідкість і фатальність захворювання на лейкемію ускладнювала пошуки випадків та вимагала враховувати у епідеміологічному аналізі також померлих осіб. Це жорстко обмежувало вимоги до застосування існуючих дозиметричних методів і привело до необхідності розроблення нового універсального методу реконструкції дози. Таким методом став описаний вище RADRUE, спеціально розроблений міжнародною дозиметричною групою [5, 6].

Результати ретроспективної реконструкції доз для першої (захворювання, що були діагностовані у 1986–2000 рр.) та другої (захворювання, що були діагностовані у 2001–2006 рр.) фаз спільного українсько-американського дослідження лейкемії, проведеного в когорті 110645 українських учасників ЛНА, які брали участь в ліквідації протягом періоду 1986–1990 рр. Індивідуальні дози зовнішнього опромінення для червоного кісткового мозку разом із відповідними розподілами невизначеності були змодельовані методом RADRUE для 1000 суб'єктів дослідження (137 випадків лейкемії та 863 відповідних їм контролів, у тому числі для 112 померлих суб'єктів). Ці розрахунки базувалися на даних індивідуальних історій опромінення під час участі в ЛНА, зібраних інтерв'юерами в ході опитування самого суб'єкта, або двох проксі (родича та колеги), якщо він помер. Представлені у табл. 1 результати розподілів доз на червоний кістковий мозок свідчать, що когорта учасників ЛНА надзвичайно різноманітна, дози окремих категорій працівників можуть відрізнятися на 7 порядків величини (фактичний діапазон реконструйованих доз: від $3,7 \cdot 10^{-5}$ до 3260 мГр), із середнім арифметичним 92 мГр. Стохастичні розподіли невизначеності в індивідуальних оцінках дози можна апроксимувати за допомогою логнормального закону; середнє значення геометричного стандартного відхилення – 2,0, хоча в окремих випадках може сягати 3,8. У табл. 2 наведено середні річні дози на червоний кістковий мозок для тих же категорій учасників ЛНА.

Практичне застосування індивідуальних доз, змодельованих за допомогою методу RADRUE, до розрахунків ризиків цього епідеміологічного дослідження дозволило отримати нові наукові дані в галузі епідеміології радіаційних ризиків. Було встановлено статистично достовірний зв'язок між збільшенням ризику лейкемії в цілому, а також окремих її видів, таких як хронічний лімфобластний лейкоз (ХЛЛ) з пролонгованим опроміненням низькими дозами у ході ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи [8].

У роботах [19, 20] представлені результати застосувань методу RADRUE для відновлення індивідуальних доз у дослідженні захворюваності на множинну мієлому серед учасників ЛНА, які можуть стати також основою для майбутніх епідеміологічних досліджень дозозалежного зв'язку множинної мієломи з опроміненням учасників ЛНА.

Таблиця 1

Дози на червоний кістковий мозок (ЧКМ) та геометричне стандартне відхилення (ГСВ) окремих категорій учасників ЛНА для двох фаз дослідження [16]

Категорія	N	Доза ЧКМ, мГр			Середнє ГСВ
		середня	міні-мальна	макси-мальна	
Свідки аварії	3/5	160/208	38/4,7	377/840	2,3/2,3
Жертви аварії	2/0	2880/–	2580/–	3170/–	3,4/-
Військові ліквідатори	220/157	71/89	0,01/0,2	554/831	2,1/2,1
Ранні ліквідатори (до 15.06.1986)	66/47	97/84	0,5/0,2	1010/630	2,0/2,2
Персонал ЧАЕС	9/1	234/120	23/120	966/120	1,7/3,3
Відряджені на ЧАЕС	1/3	44/103	44/1,9	44/205	1,9/1,6
Відряджені до 30-км зони	181/137	30/50	0,000037/ 0,005	694/1444	2,0/2,0
Персонал УБ-605	5/4	110/272	1/16	295/483	2,0/1,7
Персонал ВО «Комбінат»	4/3	16/126	3/18	45/240	1,7/2,0
Персонал ІАЕ імені І. Курчатова	2/2	129/244	15/150	242/338	2,7/2,4
Змішані	79/69	164/206	0,4/0,5	3260/1763	1,7/1,8
Загалом	1000	92	0,000037	3260	2,0

Таблиця 2

Розподіл чисельності категорій учасників ЛНА за роками участі для двох фаз дослідження [16], %

Рік початку участі у ЛНА	Рік завершення					
	1986	1987	1988	1989	1990	Усього
1986	51/54	9/10	3/3	1,9/1,4	6,3/7,7	71/76
1987	–	11/10	3/4	0,7/0,9	0,9/1,2	15/16
1988	–	–	8/4	0,7/1,2	0,0/0,2	9/5
1989	–	–	–	3,1/1,9	0,5/0,7	4/3
1990	–	–	–	–	0,9/0,5	0,9/0,5
1986–1990	51/54	20/20	14/11	6/5	9/10	100/100

Четвертий розділ «Дослідження молекулярних механізмів радіаційно-індукованого раку молочної залози» представляє адаптацію методу RADRUE для дозиметричного супроводу дослідження особливостей канцерогенезу у жінок-учасниць ЛНА. У роботі [11] висвітлено методичні особливості

та результати застосування адаптованого методу RADRUE для ретроспективної оцінки індивідуальних доз на молочну залозу для суб'єктів українсько-німецького дослідження радіаційно-індукованих генетичних особливостей раку молочної залози, яке здійснювалося спільно з Мюнхенським центром імені Гельмгольца. Для створення когорти дослідження було проведено лінкідж між даними основних онкологічних реєстрів (Київська міська лікарня, Київська обласна лікарня, Національний канцер-реєстр України тощо) та ДРУ, результатом якого став список 435 жінок-учасниць ЛНА на ЧАЕС та евакуйованих, у яких було діагностовано рак молочної залози з 1992 по 2014 р. З них відібрали для дослідження 173 пацієнтки віком до 60 років з підтвердженим діагнозом (чиї парафінові блоки з діагностичними зразками пухлинних тканин були доступні для діагностичної експертизи та молекулярних досліджень). Вимога не включати в дослідження суб'єктів після хіміо-або променевої терапії, що проводилися до забору зразків пухлини, та обмежена наявністю особистих даних, які дозволяють здійснити пошук та відстеження, звузила коло суб'єктів до 129 жінок. Врешті, були знайдені і дали згоду на дозиметричне інтерв'ю 71 особа (замість 17 померлих суб'єктів були опитані їхні проксі). Метод RADRUE, початково розроблений для ретроспективного відновлення доз на червоний кістковий мозок у дослідженні лейкемії, був адаптований для оцінки індивідуальних поглинених доз на молочну залозу через застосування відповідних конверсійних коефіцієнтів для переходу до доз на молочну залозу, що відповідають середній енергії типового чорнобильського спектра гамма-випромінювання та геометрії обертання. Більшість жінок – суб'єктів дослідження – учасниці ЛНА (48 з 58) з діагностованим раком молочної залози, що розпочали свою роботу з ЛНА у 1986 р., причому більше половини жінок-учасниць ЛНА та всі евакуйовані не залишалися в зоні відчуження після 1986 р. Дози суб'єктів у цьому дослідженні раку молочної залози варіюють у межах п'яти порядків величини (від 0,06 до 929 мГр). Показано, що дозові оцінки жінок-учасниць ЛНА загалом значно нижчі за дози чоловіків-учасників ЛНА, що були суб'єктами українсько-американського дослідження лейкемії. Основною причиною цієї розбіжності є істотно більша частка чоловіків-учасників ЛНА, які працювали на проммайданчику ЧАЕС або в його безпосередній близькості. У цьому дослідженні вперше було оцінено індивідуальні дози опромінення, отримані саме жінками-учасницями ЛНА, які представляють обмежену, але дуже важливу групу населення, яка постраждала внаслідок Чорнобильської аварії. Дози евакуйованих після аварії жінок, які не брали участі в ЛНА, відповідають раніше опублікованим оцінкам доз для евакуйованих з Прип'яті та 30-км зони. Розрахункові дози є важливими даними для подальших досліджень, спрямованих на вивчення радіаційно-асоційованого раку молочної залози в діапазоні низьких доз.

Застосуванню спеціально адаптованого методу ретроспективного визначення доз RADRUE дозволило виконати дослідження маркерів, специфічних для радіаційно-асоційованого раку молочної залози [9] та дослідженню радіаційно-індукованої зміни кількості копій генів у когорті жінок-учасниць ЛНА [10]. Актуальність таких досліджень обумовлена тим,

що вказані маркери можуть дозволити ідентифікувати радіаційно-індукований рак молочної залози і тим самим забезпечити основу для індивідуального планування терапії цього злоякісного захворювання. Поглинені дози суб'єктів демонструють значну варіабельність: діапазон доз у учасниць ЛНА становить від 0,06 до 929 мГр (медіана 8,53 мГр) та у евакуйованих – від 5,72 до 36,85 мГр (медіана 18,68 мГр).

П'ятий розділ «Вивчення трансгенераційних ефектів опромінення у нащадків учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи в Україні» присвячено розробленню та застосуванню на практиці методології оцінки доз на гонади (яєчники та сім'яні залози), отримані в рамках українсько-американського дослідження на різні дати до зачаття дитини для осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС.

Метою дослідження було дослідити взаємозв'язок між дозами опромінення чоловічих та жіночих статевих залоз батьків та змінами геному дітей, народжених після Чорнобильської катастрофи, у трійках (тріо) «батько-мати-дитина», і визначити, чи вплинуло опромінення батьків-ліквідаторів або евакуйованих з міста Прип'ять на кількість мутацій *de novo* зародкової лінії (DNM).

Відповідно до мети було визначено дизайн дослідження, підбір суб'єктів, критерії та способи визначення опромінених груп, вибір дозиметричного методу та обґрунтування необхідності його адаптації (зокрема, модифікації анкет для проведення інтерв'ю) для визначення окремих компонент індивідуальних доз, застосування часових обмежень для визначення дози на гонади батьків, пов'язані з датою народження дитини. У ході дослідження планувалося визначати генетичні зміни за зразками крові та букального епітелію від кожного суб'єкта тріо та співвідносити їх з оцінками дози на гонади батьків у період від початку їхньої участі у ЛНА на різні дати до моменту зачаття дитини.

У роботі [18] представлено усі етапи ретроспективної дозиметрії – опис вибраних груп суб'єктів, наводяться описи модифікованих опитувальників та елементів методу реконструкції доз для визначення окремих компонент дози, обґрунтування часового обмеження періоду опромінення батьків, методологія реконструкції та власне результати моделювання різних компонент доз на гонади батьків для 298 батьків та матерів 358 дітей, а також невизначеності доз.

Дози батьківських гонад (яєчок) та материнських гонад (яєчників) розраховували разом із відповідними стохастичними розподілами невизначеності для таких шляхів опромінення та, відповідно, компонент індивідуальної дози: (i) зовнішнє опромінення від джерел гамма-випромінювання під час ЛНА, (ii) зовнішнє опромінення від джерел гамма-випромінювання під час проживання в Прип'яті та евакуації, (iii) зовнішнє опромінення від джерел гамма-випромінювання під час проживання на забруднених територіях та (iv) внутрішнє опромінення за рахунок перорального надходження радіоактивних ізотопів цезію ^{134}Cs та ^{137}Cs під час проживання в населених пунктах, крім Прип'яті. Дози опромінення гонад були відновлені для 298 тріо за періоди з моменту аварії 26 квітня 1986 року до двох

часових точок до дати народження дитини (DOB): 51 (DOB-51) та 38 (DOB-38) тижнів. Необхідність моделювання обмеженої в часі дози суб'єкта зумовила модифікацію розрахункового модуля програми з можливістю введення списку наборів часових міток для кожного суб'єкта. Крім того, була суттєво вдосконалена можливість обробки інформації щодо перебування у м. Прип'ять. Детальна інформація про погодинне місцезнаходження з урахуванням адреси та особливостей екранування різних приміщень між часом аварії та евакуацією була отримана за допомогою індивідуального опитування окремо для жителів Прип'яті та введена у відповідний модуль комп'ютерної програми Rockville для обчислення 10000 індивідуальних стохастичних реалізацій дози для кожного з суб'єктів дослідження.

У табл. 3 наведено дози DOB-38 на гонади батька та матері внаслідок зовнішнього опромінення, отримані під час участі в ЛНА, для різних категорій суб'єктів дослідження. Наведені середні арифметичні значення дози, визначені за результатами стохастичного моделювання індивідуальних розподілів невизначеності. Якщо у батька чи матері було двоє або троє дітей, то у таблиці була відображена найвища батьківська доза.

Таблиця 3

Дози за 38 тижнів до народження дитини (DOB-38) на гонади батька та матері внаслідок зовнішнього опромінення під час участі в ЛНА, для різних категорій суб'єктів дослідження [18]

Категорія RADRUE	Доза DOB-38 батька, мГр				Доза DOB-38 матері, мГр			
	N	Середня	Медіана	Діапазон	N	Середня	Медіана	Діапазон
Жертви аварії	1	4080	–	–	–	–	–	–
Ранні ліквідатори	12	256	19	0,92–1300	1	8,0	–	–
Персонал ЧАЕС	–	–	–	–	1	0,82	–	–
Відряджені на ЧАЕС	2	543	543	18–1070	1	0,27	–	–
Персонал УБ-605	2	746	746	416–1075	–	–	–	–
Військові ліквідатори	59	183	90	0,11–1120	2	9,5	9,5	7,3–12
Відряджені у 30-км зону	13	91	6,7	0,063–728	6	3,2	0,10	0,013–18
ВО «Комбінат»	2	50	50	11–88	1	1,2	–	–
Змішані	92	538	295	1,8–3620	22	39	9,3	0,37–550
Усього	183	389	152	0,063–4080	34	27	7,0	0,013–550

Шостий розділ «Дозиметричний супровід досліджень, що тривають» представляє подальший розвиток методу RADRUE для дозиметричної підтримки українсько-американського дослідження раку щитоподібної залози в учасників ЛНА, який дозволив оцінити також індивідуальні дози внутрішнього опромінення учасників ЛНА від ^{131}I і врахувати вплив цієї компоненти дози за опромінення у дорослому віці на визначенні ризику виникнення раку щитоподібної залози. Особливою рисою модифікації методу є розширення

анкети й додавання додаткових модулів у програму, що дало можливість моделювання доз за рахунок усіх шляхів опромінення цього органу (зовнішнє опромінення, внутрішнє за рахунок інгаляції короткоживучих радіонуклідів йоду та перорального надходження з харчовими продуктами).

Епідеміологічне дослідження раку щитоподібної залози (ЩЗ), що проводилося спільно Державною установою «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» і Національним інститутом раку, США, мало дизайн «випадок-контроль» і виконувалося у когорті 150813 українських учасників ЛНА на Чорнобильській АЕС чоловічої статі.

Для збору ретроспективної інформації щодо історії опромінення 607 суб'єктів дослідження було розроблено спеціальну дозиметричну анкету. Крім запитань про місця, умови та періоди діяльності учасників ЛНА, ця анкета включала додаткові запитання щодо дат прийому таблеток йодиду калію (КІ) для йодної профілактики під час ЛНА, а також про історію проживання суб'єкта та споживання харчових продуктів під час проживання у забруднених населених пунктах. Анкета також містила додаткові епідеміологічні дані, необхідні для подальшого аналізу ризику (з урахуванням модифікуючих факторів), такі як антропометрія, професійні та медичні контакти з іонізуючим випромінюванням, сімейний анамнез раку щитоподібної залози, шкідливі звички (куріння, вживання алкоголю тощо).

Для врахування цих додаткових компонент дози для цілей цього дослідження комп'ютерна програма методу RADRUE була модифікована, новий комп'ютерний код отримав назву Rockville. Алгоритми для розрахунку доз окремих органів внаслідок зовнішнього опромінення, що використовуються у RADRUE, були повністю перенесені в Rockville. Серед основних модифікацій методу слід відзначити: розроблення спеціального модуля для розрахунку доз опромінення щитоподібної залози внаслідок інгаляції ^{131}I та інших короткоживучих радіонуклідів йоду та телуру та створення регулярних сіток (гридів) даних радіаційної обстановки (потужність експозиційної дози у повітрі, концентрація ^{131}I у повітрі тощо) з використанням геостатистичних методів інтерполяції. Нові елементи дозиметричної моделі були валідовані міжнародною групою експертів-дозиметристів за допомогою історичних даних прямих інструментальних вимірювань щитоподібної залози. Крім того, були поліпшені алгоритми розрахунків доз всередині приміщень ЧАЕС, додана візуалізація радіаційної обстановки для більш точного введення даних і полегшення роботи експерта.

Фактологічною базою для створення та валідації нових методів оцінки доз опромінення ЩЗ ліквідаторів радіонуклідами йоду стали дані вимірювання потужності експозиційної дози поблизу ЩЗ, що здійснювалися у період з 26 квітня по 5 травня 1986 р. серед учасників ЛНА. Ці прямі вимірювання ЩЗ є найкращим підґрунтям для оцінки доз внутрішнього опромінення ЩЗ. Так звані «інструментальні» дози, які базуються на індивідуальних вимірюваннях, є більш надійними, ніж так звані «екологічні» дози, які базуються на моделях, що, зазвичай, застосовуються за відсутності даних про конкретний вміст радіойоду у ЩЗ суб'єктів дослідження. Дані прямих вимірювань дозволили

розробити метод реконструкції індивідуальних доз ЩЗ для ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС і ретроспективно оцінити дози для суб'єктів українсько-американського дослідження.

Дози, отримані щитоподібною залозою за рахунок перорального надходження ^{131}I через споживання харчових продуктів місцевого виробництва під час проживання в забруднених населених пунктах в період між 26 квітня та 30 червня 1986 р., враховувалися шляхом внесення інформації, отриманої під час особистих інтерв'ю, в екологічну модель, яка описує міграцію ^{131}I з навколишнього середовища до молока, молочних та інших продуктів і, нарешті, до організму людини та щитоподібної залози.

Суб'єкти дослідження брали участь у різних роботах під час ЛНА і в підсумку зазнавали впливу різних видів та рівнів опромінення. Основними категоріями ліквідаторів у цьому дослідженні були військові (236 осіб – 38,9 % від загальної кількості); цивільні особи, які виконували різні короточасні завдання в 30-км зоні, так звані «відряджені» (137 осіб, 22,6 %); ранні ліквідатори (64 особи, 10,5 %); і змішана категорія, що включає ліквідаторів, які кілька разів брали участь в ЛНА у складі різних категорій (152 особи, 25,0 %).

Дози опромінення ЩЗ були оцінені для 607 суб'єктів дослідження, які зазнали опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: випадків – ліквідаторів, у яких був діагностований рак ЩЗ, і контролів – ліквідаторів, які не мали захворювання, але були підібрані відповідно до випадків за іншими ознаками. Загальні характеристики рівнів опромінення ЩЗ різних категорій ліквідаторів-суб'єктів дослідження наведені у табл. 4.

Таблиця 4

Розподіл доз опромінення щитоподібної залози за усіма шляхами опромінення для ліквідаторів – суб'єктів дослідження [17]

Інтервал дози, мГр	Зовнішнє опромінення		Інгаляція ^{131}I під час ЛНА		Інгаляція короткоживучих радіонуклідів під час ЛНА		Пероральне надходження ^{131}I під час проживання на РЗТ		За усіма шляхами надходження	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
<0,1	10	1,6	13	6,5	45	22,7	6	1,0	–	–
0,1–0,99	92	15,2	30	15,0	46	23,2	33	5,6	6	1,0
1,0–9,99	156	25,7	55	27,5	52	26,3	322	54,9	105	17,3
10–99,99	179	29,5	82	41,0	54	27,3	195	33,2	279	46,0
100–999,99	156	25,7	19	9,5	1	0,5	28	4,8	197	32,4
≥1000	14	2,3	1	0,5	–	–	3	0,5	20	3,3
Загалом	607	100,0	200	100,0	198	100,0	587	100,0	607	100,0

Індивідуальні дози опромінення ЩЗ за рахунок зовнішнього опромінення, інгаляційного надходження ^{131}I та короткоживучих радіоактивних ізотопів йоду та телуру (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I , $^{131\text{m}}\text{Te}$ та ^{132}Te) під час ЛНА, а також перорального надходження ^{131}I під час проживання на радіаційно забруднених територіях були розраховані для всіх суб'єктів дослідження (табл. 5).

Таблиця 5

Доза опромінення щитоподібної залози за усіма шляхами опромінення для різних категорій ліквідаторів – суб'єктів дослідження типу випадок-контроль [17]

Категорія ліквідаторів	Кількість суб'єктів	Компоненти дози опромінення щитоподібної залози, мГр									
		Зовнішнє опромінення		Інгаляція ¹³¹ I під час ЛНА		Інгаляція короткоживучих радіонуклідів під час ЛНА		Пероральне надходження ¹³¹ I під час проживання на РЗТ		За усіма шляхами надходження	
		Середня	Діапазон	Середня	Діапазон	Середня	Діапазон	Середня	Діапазон	Середня	Діапазон
Ранні ліквідатори	64	68	0,24–867	20	~0–194	5	~0–59	17	0,22–109	100	~0–891
Персонал ЧАЕС	1	68	–	–	–	–	–	5,9	–	74	–
Відряджені на ЧАЕС	4	108	0,32–375	–	–	–	–	12	5,1–29	120	20–385
Персонал УБ-605	6	200	3,9–788	–	–	–	–	6,7	1,7–24	206	6,7–790
Персонал ІАЕ імені І. Курчатова	1	1,010	–	–	–	–	–	3	–	1,010	–
Військові ліквідатори	236	121	0,14–1670	32	~0–277	6,5	~0–78	8,5	0,04–102	138	0,53–1670
Відряджені у 30-км зону	137	24	0,01–755	2,3 ^a	–	0,21	–	24	0,24–808	47	0,7–820
ВО «Комбінат»	6	36	0,15–187	–	–	–	–	40	8,9–122	70	0,15–196
Змішані ^б	152	299	0,28–3630	57	~0–1680	15	~0–377	122	0,001–3430	471	1,5–9020
Усі категорії	607	140	0,015–3630	44	~0–1680	11	~0–377	42	0,001–3430	199	0,15–9020

Примітка. ^a У цій категорії за рахунок інгаляції ¹³¹I та короткоживучих радіонуклідів опромінення відбувалося лише для одного суб'єкта дослідження, тому діапазон не вказується; ^б Змішані – це група ліквідаторів, які в різні періоди своєї участі у ЛНА відносилися до різних категорій

Розрахунок індивідуальних доз здійснювався методом стохастичного моделювання, тобто поряд із точковими оцінками (середнє арифметичне, медіана) для кожного суб'єкта були отримані індивідуальні розподіли невизначеності. Середня доза опромінення ЩЗ за рахунок усіх шляхів опромінення становила 199 мГр (медіана – 47 мГр; діапазон – 0,15–9,0 Гр) з такими показниками для окремих шляхів опромінення: доза зовнішнього опромінення – середнє 140 мГр (медіана – 20 мГр; діапазон – 0,015–3,6 Гр); внутрішнє за рахунок інгаляційного надходження ^{131}I – 44 мГр (медіана – 12 мГр; діапазон ~0–1,7 Гр); внутрішнє за рахунок перорального надходження ^{131}I під час проживання на РЗТ – 42 мГр (медіана – 7,3 мГр; діапазон – 0,001–3,4 Гр); внутрішнє за рахунок інгаляційного надходження короткоживучих радіонуклідів йоду та телуру – 11 мГр (медіана – 1,6 мГр; діапазон ~0–0,38 Гр). Співвідношення цих компонент загальної дози залежить від рівня опромінення суб'єкта, детально цю інформацію представлено в табл. 4.

Компонента внутрішнього опромінення ЩЗ від ^{131}I становила більше 50 % загальної дози опромінення ЩЗ для 45 % суб'єктів. Невизначеності індивідуальних стохастичних дозових розподілів характеризувалися середнім геометричним стандартним відхиленням 2,0; 1,8; 2,0 та 2,6 відповідно для зовнішнього опромінення, вдихання ^{131}I , вдихання короткоживучих радіонуклідів та опромінення при проживанні на РЗТ.

Результати реконструкції використовуються для оцінки ризиків виникнення раку щитоподібної залози у рамках епідеміологічного дослідження типу «випадок-контроль». Аналіз оцінки ризиків у цьому дослідженні триває.

Сьомий розділ «**Підсумки дозиметричної підтримки пост-чорнобильських аналітичних досліджень**» дає огляд поточних та перспективних досліджень ризиків виникнення онкологічних захворювань після аварії на ЧАЕС.

Застосування нового розрахункового методу RADRUE надало можливість реконструювати дози суб'єктів (випадків і контролів) кількох досліджень, проведених спільно з Національним інститутом раку США у когорті з 110645 українських учасників ЛНА і дослідити величину ризиків виникнення лейкемії з часом – протягом перших 15 та перших 20 років після опромінення – і продемонструвати підвищений дозозалежний ризик як для лейкемії в цілому, так і для окремих підтипів лейкемії.

У роботі [12] представлено результати попередньої оцінки дозозалежного ризику раку щитоподібної залози в когорті учасників ЛНА. Для вивчення можливого впливу опромінення на рівень захворюваності на рак щитоподібної залози дози опромінення оцінювали двома альтернативними способами з використанням різних джерел первинних дозиметричних даних.

Згідно з першим способом, офіційні дозові записи (ОДЗ), наявні у ДРУ та висвітлені у звіті UNSCEAR 2008, використовувалися як відправна точка для оцінки дози. Ці дози опромінення для всього тіла були скориговані з урахуванням систематичної похибки та перетворені у дози опромінення щитоподібної залози з використанням відповідних конверсійних коефіцієнтів, встановлених Міжнародною комісією з радіологічного захисту (МКРЗ).

Альтернативна оцінка дози опромінення щитоподібної залози базувалася на середніх дозах опромінення червоного кісткового мозку, оцінених для учасників ЛНА за методом RADRUE. Дози опромінення червоного кісткового мозку, доступні для 1000 суб'єктів, були перетворені на дози опромінення щитоподібної залози. В обох підходах як проміжну величину використовували повітряну керму. Ці оцінки підтвердили наявність залежності між дозою опромінення та раком щитоподібної залози у осіб, які зазнали опромінення у дорослому віці.

Більш високі частоти (89,3 %) немутованих генів змінної області важкого ланцюга імуноглобуліну (IGHV) були продемонстровані серед 28 учасників ЛНА 1986 р. з діагнозом ХЛЛ, у порівнянні з 68,1 % у 238 неопромінених ХЛЛ пацієнтів [12]. Подальше дослідження 17 випадків ХЛЛ з когорти учасників ЛНА показало частіші мутації в генах шляху підтримання теломер POT1 та ATM, порівняно з 28 неопроміненими пацієнтами з ХЛЛ з України та 100 пацієнтами з США. Довжина теломер із тканини пухлини була значно більшою у учасників ЛНА і асоційована з мутацією POT1 та виживанням.

Проведені дослідження демонструють можливість вивчення ризиків радіаційно індукованих ефектів у когорті учасників ЛНА на ЧАЕС. З метою встановлення зв'язку стохастичних віддалених ефектів, таких як специфічні підтипи ракових захворювань, з впливом іонізуючого випромінювання, аналітичні когортні дослідження та дослідження типу «випадок-контроль» повинні використовувати універсальні дозиметричні методи, що пройшли стадію тестування та валідації й застосовуються із використанням усіх заходів контролю якості та оцінки невизначеності дозових оцінок.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено вирішення наукової проблеми розроблення системи комплексного дозиметричного супроводу аналітичних епідеміологічних досліджень віддалених радіоіндукованих ефектів серед учасників ліквідації наслідків аварії – впроваджено нові підходи до ретроспективної реконструкції доз, що дозволяють визначати індивідуальні дози опромінення на цільові органи та тканини суб'єктів дослідження. Можна виділити наступні найважливіші результати:

1. Проведення аналітичних епідеміологічних досліджень серед учасників ліквідації наслідків аварії висуває специфічні вимоги до системи дозиметричного супроводу: вона має визначати індивідуальні дози на цільові органи та тканини для усіх без винятку суб'єктів дослідження (живих та померлих) у однаковий спосіб, із урахуванням усіх можливих компонентів (шляхів) опромінення та супроводжуватися оцінкою невизначеності дозових значень. Надзвичайна неоднорідність умов та рівнів опромінення досліджуваної популяції учасників ліквідації наслідків аварії, а також неготовність служб дозиметричного моніторингу до роботи за умов великомасштабної аварії обумовила відсутність якісних даних щодо індивідуальних доз опромінення, які б могли бути безпосередньо застосовані у аналітичних епідеміологічних

дослідженнях. Деякі складові опромінення, як от дози бета-випромінювання на кришталік ока, не контролювалися взагалі. Не існувало готових методів дозиметрії для застосування у аналітичних епідеміологічних когортних дослідженнях з великою кількістю суб'єктів, а отже для дозиметричного супроводу досліджень віддалених ефектів опромінення необхідно було ретроспективно верифікувати та перекалібрувати (скоригувати зміщення) існуючі дані або реконструювати індивідуальні дози новими методами ретроспективної дозиметрії.

2. Розроблено та впроваджено новий розрахунково-аналітичний метод RADRUE (Realistic Analytical Dose Reconstruction with Uncertainty Estimate), який на підставі комп'ютерних баз даних про дозиметричну обстановку у місцях проведення робіт, даних персонального опитування учасників ліквідації наслідків аварії і спеціально розробленого програмного забезпечення з елементами імітаційно-стохастичного моделювання моделює індивідуальні стохастичні розподіли доз опромінення.

3. Запропоновано алгоритм дозиметричного супроводу когортного українсько-американського чорнобильського дослідження апарата ока серед учасників ліквідації наслідків аварії 1986–1987 рр. (проект UACOS) шляхом верифікації існуючих записів про індивідуальні дози, моделювання доз опромінення кришталіка за рахунок джерел бета-випромінювання з урахуванням індивідуальних особливостей роботи суб'єктів дослідження та через застосування індивідуалізованих конверсійних коефіцієнтів зв'язку між дозами від джерел гамма- та бета-випромінювання.

4. Здійснено реконструкцію індивідуальних доз опромінення кришталіка за рахунок гамма- та бета-випромінювання для 8607 суб'єктів українсько-американського чорнобильського дослідження апарата ока серед учасників ліквідації наслідків аварії 1986–1987 рр. та встановлено параметри дозиметричних розподілів: медіана становить 123 мГр, 5 та 95 перцентиль – 15 та 480 мГр відповідно, загальний діапазон від 0,05 до 2500 мГр. Показано, що для 32 % суб'єктів внесок бета-компоненти в кумулятивну дозу опромінення кришталіка за оцінками середнього геометричного був таким же або перевищував відповідні від джерел гамма-випромінювання. Для більшості (56 %) суб'єктів поглинена доза від джерел бета-випромінювання становила половину або менше половини від такої від джерел гамма-випромінювання.

5. Здійснено реконструкцію індивідуальних доз на червоний кістковий мозок для 1000 суб'єктів українсько-американського дослідження лейкемії методом «випадок-контроль» у когорті 110645 українських учасників ліквідації наслідків аварії 1986–1990 рр. Дози, визначені за результатами персональних інтерв'ю (з живим суб'єктом, або з двома заступниками, якщо суб'єкт був померлий) новим розрахунково-аналітичним методом RADRUE, знаходилися в діапазоні від $4 \cdot 10^{-5}$ до 3260 мГр, середнє арифметичне становило 92 мГр, медіана – 17,23 мГр. Невизначеності індивідуальної дози характеризуються середнім геометричним відхиленням, яке дорівнює 2,0.

6. Здійснено ретроспективну оцінку доз опромінення молочної залози для суб'єктів спільного українсько-німецького дослідження виявлення маркерів

канцерогенезу. Результати реконструкції індивідуальних доз адаптованим методом RADRUE для 71 жінки (учасниць ліквідації наслідків аварії та евакуйованих з 30-км зони) знаходилися в діапазоні від 0,03 до 929 мГр, з медіаною 5,8 мГр. Дози опромінення жінок-учасниць ліквідації наслідків аварії в середньому значно менші за дози чоловіків, але в окремих випадках також можуть сягати вельми високих значень. Дози 13 евакуйованих після аварії жінок, які не брали участі в ліквідації наслідків аварії (від 4 до 45 мГр з медіаною 19 мГр), відповідають раніше опублікованим оцінкам доз осіб, евакуйованих з Прип'яті та 30-км зони.

7. Розроблено методологію комплексної оцінки дози за рахунок різних шляхів опромінення в рамках україно-американського дослідження раку щитоподібної залози серед учасників ліквідації наслідків аварії: вдосконалений розрахунково-аналітичний метод Rockville, крім реконструкції доз зовнішнього опромінення, дозволяє здійснювати ретроспективну оцінку доз внутрішнього опромінення щитоподібної залози за рахунок інгаляції короткоживучих радіонуклідів йоду та перорального надходження з харчовими продуктами.

8. Реконструйовано індивідуальні дози опромінення щитоподібної залози для 607 учасників ліквідації наслідків аварії – суб'єктів дослідження (випадків і контролів) новим розрахунково-аналітичним методом Rockville. Встановлено, що середня доза опромінення щитоподібної залози за рахунок усіх шляхів опромінення становила 199 мГр (медіана – 47 мГр; діапазон – 0,15–9,0 Гр). Оцінено внесок окремих компонент у загальну дозу залежно від індивідуальних особливостей роботи суб'єкта під час ліквідації наслідків аварії: зовнішнє опромінення під час ліквідації наслідків аварії – середнє 140 мГр (медіана – 20 мГр; діапазон – 0,015–3,6 Гр); внутрішнє за рахунок інгаляційного надходження ^{131}I – 44 мГр (медіана – 12 мГр; діапазон ~0–1,7 Гр); внутрішнє за рахунок перорального надходження ^{131}I під час проживання на радіаційно забруднених територіях – 42 мГр (медіана – 7,3 мГр; діапазон – 0,001–3,4 Гр); внутрішнє за рахунок інгаляційного надходження короткоживучих радіонуклідів йоду та телуру – 11 мГр (медіана – 1,6 мГр; діапазон ~ 0–0,38 Гр). Показано, що компонента внутрішнього опромінення щитоподібної залози від ^{131}I становила більше 50 % загальної дози опромінення щитоподібної залози для 45 % суб'єктів.

9. Розраховано індивідуальні дози на гонади батьків, накопичені до конкретного моменту перед народженням дитини, для суб'єктів українсько-американського проєкту «Спільне дослідження генетичних ефектів опромінення серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні та їхніх нащадків (ТРІО)». Розроблено методологію, що дозволила адаптувати метод RADRUE для реконструкції індивідуальних доз, отриманих у проміжок часу від моменту аварії 26 квітня 1986 р. до двох часових точок відносно дати народження дитини (DOB): за 51 (DOB-51) та за 38 (DOB-38) тижнів. Середнє арифметичне доз для 298 пар батьків-суб'єктів дослідження гонад DOB-38 відповідно для батьків та матерів становило 227 мГр (медіана – 11 мГр, діапазон – 0–4080 мГр) та 8,5 мГр (медіана – 1,0 мГр, діапазон – 0–550 мГр). Найвищі дози DOB-38 отримані під час ліквідації наслідків аварії (середні дози 376 та 34 мГр, медіана

144 та 7,4 мГр для батьків та матерів відповідно), в результаті опромінення під час проживання в м. Прип'ять (7,7 та 13 мГр для середніх, 7,2 та 6,2 мГр для медіанних доз) та під час проживання в інших населених пунктах (2,0 та 2,1 мГр для середніх, 0,91 та 0,81 мГр для медіанних доз).

10. Доведено на практиці, що представлена у роботі комплексна система, яка використовує методи ретроспективної дозиметрії учасників ліквідації наслідків аварії, зокрема аналітично-розрахунковий метод RADRUE та його модифікації, дозволяє ефективно здійснювати дозиметричний супровід пост-чорнобильських аналітичних епідеміологічних досліджень медичних наслідків аварії на ЧАЕС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

C1. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь України. Київ, 2016. 177 с.

C2. 25 років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього: Національна доповідь України. Київ, 2011. 365 с.

C3. Chumak V. V. Physical dosimetry of Chernobyl cleanup workers. *Health Physics*. 2007. Vol. 93. P. 452–461.

C4. Osanov D., Krjuchkov V., Shaks A. I. Determination of beta-radiation doses received by personnel involved in the mitigation of the Chernobyl accident. *The Chernobyl Papers*. Washington, 1993. P. 313–346.

C5. Charles M. Ocular radiation risk assessment in population exposed to environmental radiation contamination. In *Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination* (A. K. Junk, Y. Kundiev, P. Vitte, and B. V. Worgul. Eds.). Kluwer, Dordrecht, 1999. P. 110–111.

C6. ICRU. *Dosimetry of External Beta Rays for Radiation Protection*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1997.

C7. Nossovsky A. V., Krjuchkov V. P. *Retrospective Dosimetry of Participants of Clean-up after Chernobyl Accident*. Sedastyle, Kiev. 1996.

C8. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources and effects of ionizing radiation. Annex J: Exposures and effects of the Chernobyl accident*. New York, 2000.

C9. Chumak V., Sholom S., Pasalskaya L. Application of high precision EPR dosimetry for reconstruction of doses to Chernobyl populations. *Radiation Protection Dosimetry*. 1999. Vol. 84. P. 515–520.

C10. Edwards A. A. Fluorescence in situ hybridisation (FISH) biological dosimetry. In: *Proceedings of a workshop, Sitges, Spain, April 30–May 1, 1999*. *Radiation Protection Dosimetry*, 2000. Vol. 88. P. 5–6.

C11. Illichev S. V., Kochetkov O. A., Kryuchkov V. P., Mazurik V. K., Nosovskii A. V., Pavlov D. A., Snisar I. V., Tsov'yanov A. G. *Retrospective dosimetry of accident remediation personnel at the Chernobyl Nuclear Power Plant*. Kiev, 1996.

C12. Kryuchkov V. P., Chumak V. V., Kosterev V. V. The problem of dose reconstruction for liquidators of ChNPP accident and the possibility of its decision

by fuzzy sets method. In: Technologies for the new century. Proceedings of the 1998 ANS Radiation Protection and Shielding Topical Conference, 19–23 April 1998. La Grange Park, IL: American Nuclear Society, 1998: I-562–I-567.

C13. International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Vol. 3, IAEA, General Safety Requirements Part, Vienna, Austria, 2014. 436 p.

C14. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 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 OJ L 13, 17.1.2014. P. 1–73.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових виданнях інших держав,
вднесені до першого і другого квартилів (Q1 і Q2)
відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank
або Journal Citation Reports

1. Worgul B. V., Kundiyev Yu. I., Sergiyenko N. M., Chumak V. V., Vitte P. M., Medvedovsky S., **Bakhanova E. V.**, Junk A. K., Kyrychenko O. Y., Musijachenko N. V., Shylo S. A., Vitte O. P., Xu S., Xue X., Shore R. E. Cataracts among Chernobyl Clean-up Workers: Implications Regarding Permissible Eye Exposures. Radiation Research. 2007. Vol. 167. N 2. P. 233–243. *(Здобувачем виконано моделювання й верифікацію компонент доз, отримано індивідуальні дози кришталика ока та їхні невизначеності для суб'єктів дослідження, які були використані для аналізу епідеміологічних даних, оформлено статтю).*

2. Chumak V. V., Worgul B. V., Kundiyev Y. I., Sergiyenko N. M., Vitte P. M., Medvedovsky S., **Bakhanova E. V.**, Junk A. K., Kyrychenko O. Y., Musijachenko N. V., Sholom S. V., Shylo S. A., Vitte O. P., Xu S., Xue X., Shore R. E. Dosimetry for a Study of Low-Dose Radiation Cataracts among Chernobyl Clean-up Workers. Radiation Research. 2007. Vol. 167. N 5. P. 606–614. *(Здобувачем розроблено підходи й обрано методи моделювання, проведено верифікацію компонент доз, написано програмний код і виконано розрахунки індивідуальних доз кришталика ока та їхніх невизначеностей для суб'єктів дослідження, які були використані для аналізу епідеміологічних даних, проведено аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).*

3. Chumak V. V., Sholom S. V., **Bakhanova E. V.**, Pasalskaya L. F., Musijachenko A. V. High precision EPR dosimetry as a reference tool for validation of other techniques. Applied Radiation and Isotopes. 2005. Vol. 62. P. 141–146. *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз опромінення та їхніх невизначеностей для учасників ліквідації наслідків аварії для тестування кількох розрахункових методів, які були предметом валідації за допомогою дозиметрії ЕПР, виконано аналіз отриманих результатів та оформлено статтю).*

4. Sholom S., O'Brien M., **Bakhanova E.**, Chumak V., Desrosiers M., Bouville A. X-ray and gamma-ray absorbed dose profiles in teeth: An EPR and modeling study. Radiation Measurements. 2007. Vol. 42. Nos. 6–7. P. 1196–1200. *(Здобувачем особисто розроблено модель зуба у щелепі антропоморфного*

математичного фантома, виконано Монте Карло моделювання профілів доз опромінення для різних геометрій та енергій рентгенівського випромінювання, які було використано для методики ретроспективної ЕПР дозиметрії, виконано аналіз отриманих результатів та оформлено статтю).

5. Romanenko A., Bebeshko V., Hatch M., Bazyka D., Finch S., Dyagil I., Reiss R., Chumak V., Bouville A., Gudzenko N., Zablotska L., Pilinskaya M., Lyubarets T., **Bakhanova E.**, Babkina N., Trotsiuk N., Ledoschuk B., Belayev Y., Dybsky S. S., Ron E., Howe G. The Ukrainian-American Study of Leukemia and Related Disorders among Chernobyl Cleanup Workers from Ukraine: I. Study Methods. Radiation Research. 2008. Vol. 170. N 6. P. 691–697. *(Здобувачем розроблено підходи й обрано методи реконструкції доз, виконано моделювання індивідуальних доз на червоний кістковий мозок та їхніх невизначеностей для суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, здійснено аналіз отриманих результатів та оформлено статтю).*

6. Chumak V. V., Romanenko A. Ye., Voillequé P. G., **Bakhanova E. V.**, Gudzenko N., Hatch M., Zablotska L. B., Golovanov I. A., Luckyanov N. K., Sholom S. V., Kryuchkov V. P., Bouville A. The Ukrainian-American Study of Leukemia and Related Disorders among Chernobyl Cleanup Workers from Ukraine: II. Estimation of Bone Marrow Doses. Radiation Research. 2008. Vol. 170. N 6. P. 698–710. *(Здобувачем взято участь у розробленні та верифікації методів оцінки доз, виконано моделювання індивідуальних доз на червоний кістковий мозок та їхні невизначеності для суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).*

7. Ainsbury E. A., **Bakhanova E.**, Barquinero J. F., Brai M., Chumak V., Correcher V., Darroudi F., Fattibene P., Gruel G., Guclu I., Horn S., Jaworska A., Kulka U., Lindholm C., Lloyd D., Longo A., Marrale M., Monteiro Gil O., Oestreicher U., Pajic J., Rakic B., Romm H., Trompier F., Veronese I., Voisin P., Vral A., Whitehouse C. A., Wieser A., Woda C., Wojcik A., Rothkamm K. Review of retrospective dosimetry techniques for external radiation exposures. Radiation Protection Dosimetry. 2011. Vol. 147. N 4. P. 573–592. *(Здобувачем сформульовано узагальнений опис методу реалістичної аналітичної реконструкції дози, взято участь у написанні статті).*

8. Zablotska L. B., Bazyka D., Lubin J. H., Gudzenko N., Little M. P., Hatch M., Finch S., Dyagil I., Reiss R. F., Chumak V. V., Bouville A., Drozdovitch V., Kryuchkov V. P., Golovanov I., **Bakhanova E.**, Babkina N., Lyubarets T., Bebeshko V., Romanenko A., Mabuchi K. Radiation and the Risk of Chronic Lymphocytic and Other Leukemias among Chernobyl Cleanup Workers. Environmental Health Perspectives. 2013. Vol. 121. N 1. P. 59–65. *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз на червоний кістковий мозок та їхні невизначеності для суб'єктів дослідження, які було використано для епідеміологічних оцінок ризику, виконано аналіз дозиметричних результатів та оформлено статтю).*

9. Wilke C. M., Hess J., Klymenko S., Chumak V. V., Zakhartseva L. M., **Bakhanova E. V.**, Feuchtinger A., Walch A. K., Selmansberger M., Braselmann H.,

Schneider L., Pitea A., Steinhilber J., Fend F., Bösmüller H. C., Zitzelsberger H., Unger K. Expression of miRNA-26b-5p and its target TRPS1 is associated with radiation exposure in post-Chernobyl breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2017. Vol. 142. N 3. P. 573–583. *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз на молочну залозу суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу радіаційних маркерів раку молочної залози, оформлено статтю).*

10. Wilke C. M., Braselmann H., Hess J., Klymenko S. V., Chumak V. V., Zakhartseva L. M., **Bakhanova E. V.**, Walch A. K., Selmansberger M., Samaga D., Weber P., Schneider L., Fend F., Bösmüller H. C., Zitzelsberger H., Unger K. A genomic copy number signature predicts radiation exposure in post-Chernobyl breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2018. Vol. 143. N 6. P. 1505–1515. *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз на молочну залозу суб'єктів дослідження, які було використано для зміни кількості копій ДНК, оформлено статтю).*

11. Chumak V. V., Klymenko S. V., Zitzelsberger H., Wilke C., Rybchenko L. A., **Bakhanova E. V.** Doses of Ukrainian female clean-up workers with diagnosed breast cancer. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2018. Vol. 57. N 2. P. 163–168. *(Здобувачем взято участь у формуванні досліджуваної когорти, моделювання індивідуальних доз на молочну залозу суб'єктів дослідження, які було використано для вивчення різноманітних залежностей «доза-ефект» для випадків раку молочної залози, взято участь у написанні статті).*

12. Bazyka D., Gudzenko N., Dyagil I., Iliencko I., Belyi D., Chumak V., Prsyazhnyuk A., **Bakhanova E.** Cancers after Chornobyl: From Epidemiology to Molecular Quantification. *Cancers*. 2019. Vol. 11. 1291 *(Здобувачем виконано моделювання й верифікацію компонент індивідуальних доз, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, оформлено статтю).*

13. Bazyka D., Hatch M., Gudzenko N., Cahoon E. K., Drozdovitch V., Little M. P., Chumak V., **Bakhanova E.**, Belyi D., Kryuchkov V., Golovanov I., Mabuchi K., Illiencko I., Belayev Y., Bodelon C., Machiela M. J., Hutchinson A., Yeager M., Berrington de Gonzalez A., Chanock S. J. Field study of the possible effect of parental irradiation on the germline of children born to cleanup workers and evacuees of the Chornobyl Accident. *American Journal of Epidemiology*. 2020. Vol. 189. N 12. P. 1451–1460. *(Здобувачем виконано моделювання й верифікацію компонент індивідуальних доз суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, оформлено статтю).*

14. Yeager M., Machiela M. J., Kothiyal P., Dean M., Bodelon C., Suman S., Wang M., Mirabello L., Nelson C. W., Zhou W., Palmer C., Ballew B., Colli L. M., Freedman N. D., Dagnall C., Hutchinson A., Vij V., Maruvka Y., Hatch M., Illiencko I., Belayev Y., Nakamura N., Chumak V., **Bakhanova E.**, Belyi D., Kryuchkov V., Golovanov I., Gudzenko N., Cahoon E. K., Albert P., Drozdovitch V., Little M. P., Mabuchi K., Stewart C., Getz G., Bazyka D., Berrington de Gonzalez A., Chanock S. J. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident. *Science*. 2021. Vol. 372. Issue 6543. P. 725–729. *(Здобувачем виконано моделювання й верифікацію компонент індивідуальних доз*

суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, оформлено статтю).

**Статті у наукових виданнях інших держав,
віднесених до третього квартиля (Q3)
відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank
або Journal Citation Reports**

15. Kryuchkov V., Chumak V., Maceika E., Anspaugh L. R., Cardis E., **Bakhanova E.**, Golovanov I., Drozdovitch V., Luckyanov N., Kesminiene A., Voillequé P., Bouville A. RADRUE method for reconstruction of external doses to Chernobyl liquidators in epidemiologic studies. Health Physics. 2009. Vol. 97. N 4. P. 275–298. *(Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методу оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення червоного кісткового мозку та їхніх невизначеностей суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).*

16. Chumak V., Drozdovitch V., Kryuchkov V., **Bakhanova E.**, Babkina N., Bazyka D., Gudzenko N., Hatch M., Trotsuk N., Zablotska L., Golovanov I., Luckyanov N., Voillequé P., Bouville A. Dosimetry Support of the Ukrainian-American Case-control Study of Leukemia and Related Disorders Among Chornobyl Cleanup Workers. Health Physics. 2015. Vol. 109. N 4. P. 296–301. *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз опромінення червоного кісткового мозку та їхніх невизначеностей для учасників ліквідації наслідків аварії, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, здійснено аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).*

17. Drozdovitch V., Kryuchkov V., **Bakhanova E.**, Golovanov I., Bazyka D., Gudzenko N., Trotsyuk N., Hatch M., Cahoon E. K., Mabuchi K., Bouville A., Chumak V. Estimation of radiation doses for a case-control study of Thyroid cancer among Ukrainian Chernobyl cleanup workers. Health Physics. 2020. Vol. 118. N 1. P. 18–35. *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз опромінення щитоподібної залози та їхніх невизначеностей для учасників ліквідації наслідків аварії, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, здійснено аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).*

18. Chumak V., **Bakhanova E.**, Kryuchkov V., Golovanov I., Chizhov K., Bazyka D., Gudzenko N., Trotsuk N., Mabuchi K., Hatch M., Cahoon E. K., Little M. P., Kukhta T., Berrington de Gonzalez A., Chanock S. J., Drozdovitch V. Estimation of radiation gonadal doses for the American-Ukrainian trio study of parental irradiation in Chornobyl cleanup workers and evacuees and germline mutations in their offspring. Journal of Radiological Protection. 2021 (accepted manuscript). *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз опромінення гонад та їхніх невизначеностей для учасників ліквідації наслідків аварії та евакуйованих осіб, які було використано для дослідження спадкових ефектів, здійснено аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).*

**Статті в інших наукових виданнях,
включених до міжнародних наукометричних баз даних
Web of Science Core Collection та/або Scopus**

19. Bazyka D., Gudzenko N., Dyagil I., Trotsiuk N., Gorokh E., Fedorenko Z., Chumak V., **Bakhanova E.**, Plienko I., Romanenko A. Incidence of multiple myeloma among cleanup workers of the Chornobyl accident and their survival. *Experimental Oncology*. 2016. Vol. 38. N 4. P. 267–271. *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз опромінення червоного кісткового мозку та їхніх невизначеностей для учасників ліквідації наслідків аварії, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, здійснено аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).*

20. Bazyka D., Gudzenko N., Dyagil I., Babkina N., Chumak V., **Bakhanova E.**, Paramonov V., Romanenko A. Multiple myeloma among Chornobyl accident clean-up workers – state and perspectives of analytical study. *Problems of radiation medicine and radiobiology*. 2013. Vol. 18. P. 169–172. *(Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз опромінення червоного кісткового мозку та їхніх невизначеностей для учасників ліквідації наслідків аварії, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, здійснено аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).*

Стаття у науковому фаховому виданні України

21. Мусіяченко Н. В., Чумак В. В., **Баханова О. В.** Аналіз даних поштового опитування учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з дозиметричної точки зору. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2003. Вип. 9. С. 74–80. *(Здобувачем особисто взято участь у розробленні анкети, аналізі отриманих результатів та оформленні статті).*

Тези наукових доповідей

T1. Chumak V., Sholom S., **Bakhanova E.**, Pasalskaya L., Musijachenko N. Retrospective dosimetry of clean-up workers in Chernobyl. *Proceedings of Intern. Conference on Occupational Radiation Protection: Protecting Workers against Exposure to Ionizing Radiation, Geneva, 26–30 August 2002. Geneva, Switzerland, 2002. P. 563–567. (Здобувачем особисто виконано моделювання індивідуальних доз опромінення учасників ліквідації наслідків аварії для тестування кількох розрахункових методів, які були предметом валідації та взято участь у підготовці доповіді).*

T2. Чумак В. В., Шило С. О., Арясов П. Б., **Баханова О. В.** Оцінка бета-компоненти опромінення кришталіка ока учасників ЛНА. Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України: науково-практична конференція (до 120-річчя з дня народження академіка О. М. Марзеєва, м. Київ, 24–25 квітня 2003 року: тези доповіді. Київ, 2003. Вип. 5. С. 85–86. *(Здобувачем розроблено підходи й обрано методи моделювання, проведено верифікацію компонент доз, написано програмний код і виконано розрахунки індивідуальних доз кришталіка ока та їхніх невизначеностей для суб'єктів дослідження, взято участь у підготовці доповіді).*

T3. Chumak V., **Bakhanova E.**, Aryasov P. Dosimetry system of the Ukrainian-American Chernobyl Ocular Study. Proceedings of the 11th International Congress of the International Radiation Protection Association: Widening the Radiation Protection World, Madrid, Spain; CD-ROM; ISBN-84-87078-05-2; Paper no 3f5; 2004. *(Здобувачем розроблено підходи й обрано методи моделювання, проведено верифікацію компонент доз, написано програмний код і виконано розрахунки індивідуальних доз кришталика ока та їхніх невизначеностей для суб'єктів дослідження, взято участь у підготовці доповіді).*

T4. Krjuchkov V., Golovanov I., Maceika E., Ansbaugh L., Bouville A., Bakhanova E., Cardis E., Chumak V., Drozdovitch V., Gavrilin Yu., Howe G., Hubert Ph., Illychev S., Kesminiene A., Mirkhaidarov A., Pitkevitch V., Tenet V., Tsykalo A. Dose reconstruction for Chernobyl liquidators in cancer case-control studies. Proceedings of the 11th International Congress of the International Radiation Protection Association: Widening the Radiation Protection World, Madrid, Spain; ISBN-84-87078-05-2; Paper no 3f3; 2004. *(Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методу оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення та їхніх невизначеностей суб'єктів дослідження, взято участь у підготовці доповіді).*

T5. Чумак В., **Баханова Е.**, Шолом С., Крючков В., Бувиль А. Чернобыльский опыт дозиметрического сопровождения крупномасштабных эпидемиологических исследований. Двадцать років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Міжнародна конференція, м. Київ, 24–29 квітня 2006 року: тези доповіді. Київ, 2006. С. 190–191. *(Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методу оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та взято участь у підготовці доповіді).*

T6. Чумак В. В., **Баханова О. В.**, Шолом С. В., Гудзенко Н. А. Досвід дозиметричного супроводу аналітичних епідеміологічних досліджень (на прикладі українсько-американського проекту з дослідження лейкемії серед українських ліквідаторів). Епідеміологія медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. 20 років по тому: Міжнародна науково-практична конференція, м. Київ, 9–10 жовтня 2007 року: тези доповіді. Донецьк, 2007. С. 32. *(Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методу оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, здійснено аналіз отриманих результатів та зроблено доповідь на конференції).*

T7. Romanenko A., Hatch M., Zablostska L., Bebeshko V., Bazyka D., Finch S., Gudzenko N., Dyagil I., Reiss R., Bouville A., Chumak V., Masnyk I., **Bakhanova O.** Results of the US-Ukrainian Study of Leukemia and Related Disorders Among Chernobyl Cleanup Workers Proc. the 36th annual meeting of the European Radiation Research Society. Radioprotection. 2008. Vol. 43. N 5. P. 62. *(Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методу оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення червоного*

кісткового мозку та їхніх невизначеностей суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та взято участь у написанні статті).

T8. Чумак В. В., **Баханова Е. В.** Ретроспективная и аварийная дозиметрия – инструментальные и аналитические методы. Инженерия сцинтилляционных материалов и радиационные технологии: Международная конференция, г. Харьков, 14–19 ноября 2010 года: тезисы доклада. Харьков, 2010. С. 56 (*Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методів оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та зроблено доповідь на конференції).*

T9. Romanenko A., Bebeshko V., Bazyka D., Dyagil I., Chumak V., Gudzenko N., Babkina N., **Bakhanova E.**, Trotsyuk N. Leukemia risk in clean-up workers in Ukraine: developing of our understanding. Abst. of the 14th International Congress of Radiation Research 2011: The Chernobyl impact on health and environment – a quarter century later, 2–3 September, 2011. Kyiv (Ukraine), 2011. P. 80. (*Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методу оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення червоного кісткового мозку та їхніх невизначеностей суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та взято участь у підготовці доповіді).*

T10. Chumak V., **Bakhanova E.** Post-Chernobyl retrospective dosimetry: 25 years of experience. Abst. of the 14th International Congress of Radiation Research 2011: The Chernobyl impact on health and environment – a quarter century later, 2–3 September, 2011. Kyiv (Ukraine), 2011. P. 30. (*Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методів оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та взято участь у підготовці доповіді).*

T11. Chumak V., Bakhanova E. Chernobyl experience in the field of retrospective dosimetry. Proc. of the 8th symposium of the Croatian Radiation Protection Association, April 13–15, 2011. Krk, Island Krk (Croatia). Zagreb, 2011. P. 3–11. (*Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методу оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та взято участь у підготовці доповіді).*

T12. Drozdovitch V., Luckyanov N., Bakhanova E., Chumak V., Kryuchkov V., Bouville A. Thyroid Doses due to Iodine-131 Intakes among Chernobyl Clean-up Workers. Abst. 13th Int. Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA), Glasgow, 14–18 May, 2012. P 02.80. (*Здобувачем виконано моделювання індивідуальних доз опромінення щитоподібної залози та їхніх невизначеностей для учасників ліквідації наслідків аварії, які було*

використано для аналізу епідеміологічних даних, здійснено аналіз отриманих результатів та взято участь у підготовці доповіді).

T13. Chumak V. V., Kundiev Yu. I., Vitte P. M., Sergienko M. M., Loganovsky K. M., **Bakhanova O.** Is a head that insensitive to radiation? A bridge from Chornobyl liquidators to interventional radiologists. Abst. Int. conf. «Health effects of the Chornobyl accident – 30 years aftermath», 18–19 April 2016, Kyiv, Ukraine, 2016. P. 45. *(Здобувачем взято участь у розробленні та тестуванні методу оцінки доз, верифікації дозових оцінок, виконано моделювання індивідуальних доз опромінення суб'єктів дослідження, які було використано для аналізу епідеміологічних даних, виконано аналіз отриманих результатів та взято участь у підготовці доповіді).*

АНОТАЦІЯ

Баханова О. В. Дозиметричний супровід аналітичних епідеміологічних досліджень віддалених ефектів опромінення учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Наукова доповідь.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук зі спеціальності 03.00.01 «Радіобіологія». Національний університет біоресурсів і природокористування України. Київ, 2021.

У дисертації представлено цикл наукових праць, присвячених комплексному дозиметричному забезпеченню аналітичних епідеміологічних досліджень віддалених біологічних ефектів опромінення учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Цикл робіт містить докладний опис розроблення та валідації універсального розрахунково-аналітичного методу ретроспективної дозиметрії, а також ретроспективної реконструкції індивідуальних компонент доз опромінення за допомогою стохастичного моделювання з урахуванням конкретних умов роботи. Застосування новітніх методів ретроспективної оцінки доз учасників ліквідації наслідків аварії дозволило забезпечити дозиметричну підтримку молекулярних досліджень виявлення маркерів опромінення для радіаційно-асоційованого канцерогенезу молочної залози та генетичних ефектів у нащадків ліквідаторів, отримати достовірні величини ризиків виникнення радіоіндукованих ефектів – лейкемії та катаракти, що призвели до перегляду (значного зменшення) ліміту еквівалентної дози зовнішнього опромінення кристаліка ока й підтвердження існуючого ліміту опромінення всього тіла в міжнародній системі радіаційного захисту.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, дози опромінення, ліквідатори ЧАЕС, учасники ліквідації наслідків аварії, ретроспективна дозиметрія, радіаційна епідеміологія.

АННОТАЦИЯ

Баханова Е. В. Дозиметрическое сопровождение аналитических эпидемиологических исследований отдаленных эффектов облучения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Научный доклад.

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.00.01 «Радиобиология». Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины. Киев, 2021.

В диссертации представлен цикл научных работ, посвященных комплексному дозиметрическому обеспечению аналитических эпидемиологических исследований отдаленных биологических эффектов облучения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Цикл работ содержит описание разработки и валидации универсального расчетно-аналитического метода ретроспективной дозиметрии, а также ретроспективной реконструкции индивидуальных компонент доз облучения с помощью стохастического моделирования с учетом конкретных условий работы. Применение новейших методов ретроспективной оценки доз участников ликвидации последствий аварии позволило обеспечить дозиметрическую поддержку молекулярных исследований выявления маркеров облучения для радиационно-ассоциированного канцерогенеза молочной железы и генетических эффектов у потомков ликвидаторов, получить достоверные величины рисков возникновения радиоиндуцированных эффектов – лейкемии и катаракты, которые привели к пересмотру (значительному уменьшению) лимита эквивалентной дозы внешнего облучения хрусталика глаза и подтверждение существующего лимита облучения всего тела в международной системе радиационной защиты.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, дозы облучения, ликвидаторы ЧАЭС, участники ликвидации последствий аварии, ретроспективная дозиметрия, радиационная эпидемиология.

ANNOTATION

Bakhanova O. V. Dosimetric Support of Analytical Epidemiological Studies of Long-Term Effects of Radiation for Chornobyl Cleanup Workers. Scientific Report.

Thesis for a Doctor's Degree in Biological Sciences majoring in 03.00.01 «Radiobiology». National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine. Kyiv, 2021.

The thesis presents a series of scientific works devoted to the complex dosimetric support of analytical epidemiological studies of long-term biological effects of cleanup workers exposed during the Chornobyl accident. This population is a unique and most promising basis for conducting analytical epidemiological studies (cohort, case-control or combined) of health effects caused by ionizing radiation due to its size and broad range of doses. However, for a substantial fraction of the Ukrainian cleanup workers, dosimetric data were incomplete, had unknown accuracy, or did not exist at all.

Therefore, in order to obtain reliable results of epidemiological risk analysis of anticipated radio-induced long-term effects (primarily leukemia and cataracts), it was necessary to verify existing dose estimates and develop adequate methods of retrospective dosimetry applicable to cleanup workers as subjects of epidemiological studies. The main requirements for dosimetry in such studies are: (1) the ability of the dosimetric method to estimate doses in a broad range of values; (2) uniform quality of dose estimation achieved by the application of a universal dosimetric method; (3) provision of all study subjects (including the deceased) with individual dose estimates without exception. The latter requirement is particularly important for leukemia research, as this disease has a high mortality rate and many subjects have already died before the study began.

A new analytical method RADRUE (Realistic Analytical Dose Reconstruction and Uncertainty Estimation) dose reconstruction was developed, verified and applied, which takes into account the uncertainty of individual dose assessment of cleanup workers. Reconstruction of red bone marrow doses for subjects of the Ukrainian-American case-control leukemia study, which was carried out in a cohort of 110645 Ukrainian liquidators who participated in cleanup during 1986–1990, was carried out individually for 1000 subjects using the RADRUE method. Doses modeled using the data acquired from personal interviews (with a living subject, or with two proxies if the subject was dead) were found to vary in extremely broad range: $4 \cdot 10^{-5}$ to 3260 mGy, with the arithmetic mean of 92 mGy and the median of 17.2 mGy. Uncertainties in stochastic estimates of individual dose vary widely, with an average geometric standard deviation of 2.0.

A modified version of the RADRUE method was used to estimate the doses of subjects of molecular genetic research of breast cancer in women participating in cleanup and evacuated from the 30-km zone. The results of the reconstruction showed a large variability of individual doses: from 0.03 to 929 mGy, with a median of 5.8 mGy. Doses of female liquidators are on average much lower than the doses of male liquidators, but in some cases can also reach very high values. It has been shown that the doses of women evacuated from Pripjat after the accident are in the range from 4 to 45 mGy with a median of 19 mGy which corresponds to previously published estimates for evacuees from Pripjat and the 30-km zone.

A method of complex estimation of thyroid doses due to all irradiation routes (external irradiation, internal due to inhalation of short-lived radionuclides of iodine and oral intake with food) was developed and applied to dose reconstructions for the subjects of the case-control study among cleanup workers. Individual thyroid doses were determined for 607 liquidators (cases and controls), the contribution of individual components to the total dose was assessed depending on the individual characteristics of the subject cleanup activity. It was found that on average thyroid dose due to all irradiation pathways was 199 mGy with the median of 47 mGy and the range from 0.15 to 9.0 Gy. It has been shown that the internal component of ^{131}I thyroid dose accounted for more than 50 % of the total thyroid dose for 45 % of subjects.

A methodology for estimating the gonadal doses (for ovaries and seminal glands) accumulated on certain dates before conception of a child for parents irradiated

as a result of the Chernobyl accident was developed and applied in the study of transgenerational effects of ionizing radiation. For 298 pairs of study subjects, we reconstructed individual doses for gonads accumulated between the time of the accident on April 26, 1986, and two time points relative to the date of birth (DOB): 51 (DOB-51) and 38 (DOB-38) weeks earlier. The arithmetic mean doses of DOB-38 gonads for fathers and mothers were 227 mGy (median 11 mGy, range 0–4080 mGy) and 8.5 mGy (median 1.0 mGy, range 0–550 mGy) correspondingly.

New methodological approaches to verification and retrospective recalibration of official dose records were developed and applied to the assessment of individualized beta and gamma doses of eye lens in the study of radiation cataract among Chernobyl cleanup workers. The cumulative (beta and gamma) doses of eye lens and their uncertainties were modelled for the first time for 8607 study subjects taking into account the individual conditions and location of Chernobyl work, time since the accident, and protective measures taken by a subject. The cumulative individual lens doses due to gamma and beta irradiation for the study cohort have a broad range with the median of 123 mGy, the 5th and 95th percentiles are 15 and 480 mGy respectively, and the total range is from 2 to 1140 mGy. The contribution of the beta component to the cumulative lens dose for approximately 32 % of subjects was estimated to be the equal or greater than the corresponding gamma component, although for the majority of subjects (56 %) the geometric mean beta dose was half or less than a half of their gamma doses.

The development of new methods of retrospective dose assessment for cleanup workers provided the dosimetric support for molecular studies to identify markers for radiation-associated breast carcinogenesis and genetic effects in the offspring of liquidators, to estimate reliable risk values for associated effects like leukemia and cataract in the cohort of liquidators of the Chernobyl accident. It is proven that the newly developed methods of retrospective dosimetry, in particular the analytical-calculation method RADRUE and its modifications, allow to carry out the effective post-Chernobyl analytical epidemiological studies. These results had established the basis of new international safety standards (dose limits) for occupational exposure.

Key words: ionizing radiation, radiation doses, Chernobyl accident, cleanup workers, retrospective dosimetry, radiation epidemiology.

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

DNM	– мутації <i>de novo</i>
DOB	– date of birth, дата народження
FISH	– Fluorescence In Situ Hybridization
RADRUE	– Realistic Analytical Dose Reconstruction and Uncertainty Estimation
UACOS	– Ukrainian/American Chernobyl Ocular Study
АДР	– аналітична дозова реконструкція
АЕС	– атомна електростанція
ВО «Комбінат»	– Виробниче об'єднання «Комбінат», організація, яка здійснювала єдине керівництво роботами, що проводилися в 30-кілометровій зоні ЧАЕС
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
Гр	– грей
ГСВ	– геометричне стандартне відхилення
ДРУ	– Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи
ЕПР	– електронний парамагнітний резонанс
ЄВРАТОМ	– Європейська спільнота з атомної енергії
ІАЕ імені І. Курчатова	– Інститут атомної енергії імені І. Курчатова
ЛНА	– ліквідація наслідків аварії
МАГАТЕ	– Міжнародна агенція з атомної енергії
мГр	– мілігрей
мЗв	– мілізиверт
МКРЗ	– Міжнародна комісія з радіологічного захисту
НАМН	– Національна академія медичних наук
ННЦРМ	– Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»
ОДЗ	– офіційні дозові записи
РЗТ	– радіаційно забруднені території
УБ-605	– Управління будівництвом 605, організація, яка брала участь у будівництві Об'єкту «Укриття»
ХЛЛ	– хронічний лімфобластний лейкоз
ЧАЕС	– Чорнобильська атомна електростанція
ЧКМ	– червоний кістковий мозок
ЩЗ	– щитоподібна залоза

Підписано до друку 22.11.2021 року. Формат 60x84\16
Ум. друк. арк. 1,9 Обл.-вид.арк. 1,9
Наклад 100 прим. Зам. № 210789

Віддруковано у редакційно-видавничому відділі НУБіП України
вул. Героїв Оборони, 15, Київ, 03041, тел.: 527-81-55, e-mail: nubip_druk@ukr.net
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4097 від 17.06.2011

