

УДК 616.24:575.116.4:616-001.28

Л. І. Швайко✉, К. Д. Бази́ка, В. О. Сушко, І. М. Ільє́нко, Д. А. Бази́ка

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

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ ТА ВІДНОСНА ДОВЖИНА ТЕЛОМЕР В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНОМУ ПІСЛЯВАРІЙНОМУ ПЕРІОДІ

**Мета:** вивчити взаємозв'язок між функціональним станом бронхолегеневої системи та довжиною теломер в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС у віддаленому післяаварійному періоді.

**Матеріали та методи.** Обстежено 113 УЛНА на ЧАЕС (УЛНА) 1986–1987 рр. чоловічої статі. Індивідуальні задокументовані дози радіаційного опромінення УЛНА становили від 1,0 до 880 мЗв ( $330,4 \pm 317,7$  (M  $\pm$  SD)). Середній вік пацієнтів складав ( $62,21 \pm 6,99$ ) років. Проведено комплекс функціональних легеневих тестів (спірометрія, бодіплетизмографія, дослідження дифузійної здатності легень). Відносну довжину теломер визначали методом flow-FISH.

**Результати.** Виявлена тенденція до скорочення відносної довжини теломер в УЛНА, які хворіють на ХОЗЛ I–II стадії та ХОЗЛ III–IV стадії, порівняно з УЛНА, які не мали захворювань бронхолегеневої системи ( $15,2 \pm 2,7$ ). Достовірно коротші теломери спостерігались у хворих на ХОЗЛ, які зазнали дії опромінення у дозі понад 500 мЗв (RTL  $13,6 \pm 2,5$ ) порівняно з хворими на ХОЗЛ, котрі були опромінені у дозі менше 100 мЗв (RTL  $15,3 \pm 2,3$ ). При кореляційному аналізі досліджуваних функціональних показників ( $FEV_1$  (л), внутрішньогрудного тиску (ITGV), загальної ємності легень (TLC) дифузійної здатності легень (DLCO) з відотною довжиною теломер достовірних асоціації виявлено не було. На даному етапі також не виявлено будь-якої асоціації відносної довжини теломер із віком та індексом маси тіла.

**Висновки.** На даному етапі досліджень не встановлено взаємозв'язку довжини теломер з показниками функціональних легеневих тестів в УЛНА на ЧАЕС. При цьому виявлена тенденція до скорочення відносної довжини теломер в УЛНА, котрі хворіють на ХОЗЛ та зазнали дії іонізуючого опромінення в дозах від 100 до 500 мЗв та понад 500 мЗв.

**Ключові слова:** учасники ліквідації наслідків аварії, Чорнобиль, іонізуюче випромінювання, відносна довжина теломер, функціональні легеневі тести.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019. Вип. 24. С. 503–515. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-503-515*

✉ Швайко Людмила Іванівна, e-mail: pulmoaid@i.ua

L. I. Shvaiko✉, K. D. Bazyka, V. O. Sushko, I. M. Pienko, D. A. Bazyka

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

## LUNG FUNCTION AND TELOMERE RELATIVE LENGTH IN CLEAN-UP WORKERS OF CHORNOBYL NPP ACCIDENT IN A REMOTE POST-ACCIDENT PERIOD

**Objective.** The objective was to study the relationship between functional status of bronchopulmonary system and telomere length in clean-up workers of Chernobyl NPP accident in a remote post-accident period.

**Materials and methods.** A study was performed in 113 clean-up workers of Chernobyl NPP accident. Individual documented doses of irradiation in clean-up workers ranged from 1,0 to 880 mSv ( $330.4 \pm 317.7$  (M  $\pm$  SD)). The average age of the Chernobyl NPP participants was ( $62.21 \pm 6.99$ ) years. A complex of functional pulmonary tests (spirometry, body plethysmography, examination of lung diffusion capacity) was performed. Relative telomere length (RTL) was analysed by flow-FISH.

**Results.** There was a tendency to decrease the relative telomere length in clean-up workers with COPD I–II stage and COPD III–IV, compared with patients with the absence of bronchopulmonary diseases (RTL  $15,2 \pm 2,7$ ). Significantly shorter telomeres were observed in patients with COPD who were exposed to radiation at a dose of more than 500 mSv ( $13.6 \pm 2.5$ ) compared with COPD patients who were exposed at a dose  $<10$  mSv (RTL  $15.3 \pm 2.3$ ). When analyzing the correlation relationships of the studied indicators, no significant associations were found with the relative telomere length. At this stage of the study no association of relative telomere length with age, body mass index, and functional criteria (FEV<sub>1</sub> (l), intrathoracic pressure (ITGV), total lung capacity (TLC), diffusion lung capacity (DL<sub>CO</sub>)) was detected.

**Conclusions.** The analyzed telomere length relationship from liquidators of the Chernobyl found no direct association with indicators of lung function tests, however, showed a trend towards reducing the relative telomere length in clean-up workers who suffer from COPD and exposed to doses from 100 to 500 mSv and above 500 mSv.

**Key words:** Chernobyl accident, clean-up workers, ionizing radiation, relative telomere length, functional pulmonary tests.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2019;24:503-515. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-503-515*

### ВСТУП

Дослідження теломерних послідовностей хромосом є одним з найактуальніших напрямків сучасних досліджень у медико-біологічній галузі. Теломери і теломерази, які регулюють їх довжину, пов'язані з найважливішими біологічними проблемами – старінням та онкогенезом. Теломери складаються з багаторазових ДНК-повторів і протеїнового «шелтерин» комплексу (англ. shelterin), який разом захищає кінці хромосоми від синтезу та деградації. Теломери вкорочуються з віком через неповну кінцеву реплікацію і через вплив навколишнього середовища та внутрішніх стресових факторів.

Відомо, що одним з ефектів іонізуючого випромінювання є прискорене старіння. У низці досліджень проводилось вивчення впливу іонізуючого випромінювання на довжину теломер, що дозволило запропонувати їх у якості біомаркерів та предикторів

### INTRODUCTION

The study of the telomere sequences of chromosomes is the most relevant trend of modern scientific developments in the field of biomedical research. Telomeres and telomerases, that provide positive regulation of telomere length are associated with the most important biological problems – aging and oncogenesis. Telomeres consist of multiple DNA repeats and shelterin protein, which together protect the ends of the chromosome from synthesis and degradation. Telomeres shorten with age due to incomplete final replication and due to environmental and internal stressors.

One of the effects of ionizing radiation is known to be accelerated aging. A number of studies have investigated the effect of ionizing radiation on telomere length, which has made it possible to offer them as biomarkers and predictors of radia-

✉ Liudmila I. Shvaiko, e-mail: pulmoaid@i.ua

радіаційної чутливості [1, 2]. Дослідження ветеранів атомних випробувань у США [3], продемонстрували слабку негативну кореляцію ( $r_{1\sqrt{4}} -0.399$ ) між довжиною теломер, обрахованою дозою опромінення і транслокаціями хромосом, що підтверджує довготривалий вплив низьких доз іонізуючого випромінювання на загальний стан здоров'я. На різний дозозалежний вплив на довжину теломер хронічного опромінення вказують і інші дослідники [4].

Взаємозв'язок між скороченням відносної довжини теломер і клітинною проліферацією, був продемонстрований у нещодавніх повідомленнях. Так, у учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС у віддаленому періоді після опромінення встановлено кореляційну залежність показників RTL (відносна довжина теломер) та експресії Cyclin D1. Встановлено негативну кореляційну залежність між середнім показником RTL у лімфоцитах периферичної крові та віком всіх обстежених осіб, які увійшли до вибірки. Водночас у групі обстежених УЛНА на ЧАЕС простежуються лише загальні тенденції, котрі демонструють скорочення довжини теломер лімфоцитів периферичної крові відносно віку, що може бути додатковим доказом радіаційно-індукованого клітинного старіння імунокomпетентних клітин [5].

В Україні на сьогодні проживають майже 2 млн постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та щонайменше 200 тис. осіб зазнали впливу зовнішнього опромінення та інгаляційного надходження радіонуклідів. Також відомо, що захворюваність на хронічну бронхолегеневу патологію у цієї когорти людей переважає середньоукраїнські значення.

При дослідженні показників функціонального стану легень в УЛНА на ЧАЕС з урахуванням доз радіаційного опромінення встановлено позитивний кореляційний зв'язок між дозою радіаційного опромінення і показниками об'єму форсованого видиху за 1 сек ( $FEV_1$ ), незалежно від наявності хронічного обструктивного захворювання легень. За результатами бодіплетизмографії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) УЛНА на ЧАЕС порівняно з нозологічним контролем визначалось значне достовірне порушення співвідношення легневих об'ємів, збільшення внутрішньогрудного тиску, що свідчить про зниження еластичності легень, більш виражені респіраторні порушення внаслідок легеневої гіперінфляції [6].

У пацієнтів, які хворіють на ХОЗЛ, коротші теломери виявлялись в ендотелії легневих судин, альвеолярному епітелії та лейкоцитах периферичної крові [7, 8], підтверджуючи дані про прискорене старіння при ХОЗЛ. За результатами метааналізу [9], при

tion sensitivity [1, 2]. In USA the studies in nuclear testing veterans [3] have shown a weak negative correlation ( $r_{1\sqrt{4}} -0.399$ ) between telomere length, irradiation dose calculated, and chromosome translocations, confirming the long-term impact of low doses of ionizing radiation. Other results of studies indicate different dose-dependent effects on telomere length of chronic irradiation [4].

The relationship between the reduction in relative telomere length and cell proliferation has been identified in recent studies. For example, in the long-term period after the irradiation, the clean-up workers of Chornobyl NPP accident (ChNPPA) have correlated RTL and Cyclin D1 expression. A negative correlation was found between the mean RTL in peripheral blood lymphocytes and the age of all surveyed subjects. At the same time, only the general tendencies that show reduction in peripheral blood lymphocyte telomere length, which can be additional evidence of radiation-induced cellular aging of immune cells, are observed in the group of surveyed in clean-up workers of Chornobyl NPP accident [5].

At present there are about 2 million inhabitants exposed after the Chornobyl accident in Ukraine and at least 200,000 of them were affected by the external exposure and inhalation of radionuclides. It is also known that the incidence of chronic bronchopulmonary pathology in this cohort of people outweighs the average Ukrainian indicators.

In the study of indicators of functional state of the lungs, the clean-up workers of ChNPPA, taking into account radiation doses, established a positive correlation between the radiation dose and the  $FEV_1$  indices, regardless of the presence of chronic obstructive pulmonary disease. According to the results of bodyplethysmography in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in clean-up workers of ChNPPA, significant disturbance of the pulmonary volume ratio, an increase in intra-thoracic pressure, indicating a decrease in elasticity of the lungs, more pronounced respiratory and respiratory disorders were determined [6].

In patients with COPD, shorter telomeres have been found in pulmonary vascular endothelium, alveolar epithelium, and peripheral blood leukocytes [7, 8], confirming data on accelerated aging in COPD. According to a meta-analysis [9], when

спостереженні протягом 7,5 року, довжина теломер лейкоцитів периферичної крові пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, була значною мірою пов'язана з ризиком всіх причин смертності від раку, незалежно від можливих модифікуючих факторів, таких як вік, статус куріння і функціональний стан легень. Також було виявлено, що хоча статус куріння не був пов'язаний з диференціальною довжиною теломер в учасників дослідження, які мали значний анамнез куріння (в середньому понад 40 пачок сигарет на рік) довжина теломер лейкоцитів периферичної крові була значно коротшою (більш ніж на 50 %), ніж у здорових осіб аналогічного віку.

Взаємозв'язок між тяжкістю функціонального стану легень при ХОЗЛ і довжиною теломер в недавніх дослідженнях був неявним. Houbeni Savale [10] не знайшли зв'язку між параметрами функції легень і довжиною теломер. Тим не менш, Rode [11] виявив, що учасники Датського дослідження з низьким співвідношенням ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ (високий ступінь обструкції) мали коротші теломери.

З іншого боку, оскільки легені постійно зазнають впливу факторів ризику навколишнього середовища, функція легень сама по собі може бути маркером біологічного віку [12].

Незважаючи на великий обсяг накопиченої інформації, дослідження, які б вивчали вплив як іонізуючого випромінювання, так і функції легень на довжину теломер в осіб, котрі постраждали від великомасштабної радіаційної аварії дотепер не проводились.

## МЕТА

Мета дослідження полягала у вивченні взаємозв'язку між функціональним станом бронхолегеневої системи та довжиною теломер в УЛНА на ЧАЕС у віддаленому післяаварійному періоді.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексне клінічне та імунологічне обстеження було проведене 113 УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. чоловічої статі у віддаленому періоді після опромінення. Індивідуальні задокументовані дози радіаційного опромінення УЛНА становили від 1,0 до 880 мЗв ( $330,4 \pm 317,7$  (M  $\pm$  SD)). Середній вік УЛНА на ЧАЕС складав ( $62,21 \pm 6,99$ ) років. Серед УЛНА, включених у дослідження, у 80 не було виявлено захворювань бронхолегеневої системи, 33 пацієнтам був встановлений діагноз ХОЗЛ. Критеріями виключення були наявність гострих інфекційних та онкологічних захворювань, хронічних захворювань у стадії загострення.

observed for 7.5 years, the length of peripheral blood leukocyte telomeres in COPD patients was significantly associated with the risk of all causes of cancer mortality, regardless of possible modifying factors such as age, smoking status and ventilatory function of the lungs. It was also found that although smoking status was not associated with differential telomere length, study participants who had a significant history of smoking (an average of more than 40 packs of cigarettes per year) had significantly shorter peripheral blood leukocyte telomere length (more than 50%) than in healthy subjects of the same age.

The relationship between COPD severity (based on pulmonary function study) and telomere length was implicit; in recent studies, Houben Savale found no relationship between lung function parameters and telomere length [10]. However, Rode found that participants in the Danish study with a low FEV<sub>1</sub>/FVC (greater obstruction rate) had shorter telomeres [11].

On the other hand, since the lungs are constantly exposed to environmental risk factors, lung function itself can be a marker of biological age [12].

Despite the large amount of accumulated information, studies examining the effects of both ionizing radiation and lung function on telomere length in individuals affected by a radiation incident have not yet been conducted.

## OBJECTIVE

The study objective was to establish a relationship between the bronchopulmonary system function and telomere length in clean-up workers of ChNPPA in a late post-accident period.

## SUBJECTS AND METHODS

Male clean-up workers (n = 113) of the ChNPPA exposed in 1986–1987 were involved in clinical and immunological studies in a late period upon irradiation. Individual documented radiation doses ranged from 1.0 to 880 mSv ( $330.4 \pm 317.7$  (M  $\pm$  SD)). The average age of the ChNPPA clean-up participants was ( $62.21 \pm 6.99$ ) years. No any diseases of the bronchopulmonary system were diagnosed 80 study subjects, and 33 patients were diagnosed with COPD. The exclusion criteria in the study were either presence of acute infectious and oncological diseases or chronic diseases in the acute stage.



Функціональний стан бронхолегеневої системи оцінювали на основі спірометрії, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень на респіраторному комплексі «МастерСкрин Боді/Діффузн» (Егер (Німеччина)) з відповідними модулями, вранці натще. При оцінці основних спірометричних показників враховували належні величини відповідно до статі, віку, зросту та маси тіла пацієнтів. Встановлення діагнозу ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями GOLD (2019) [13].

Визначення відносної довжини теломер (RTL) лімфоцитів периферичної крові проводили за допомогою набору Telomere PNA Kit/FITC (Dako Cytomation, Denmark) та flow FISH методу (проточна цитометрична флуоресцентна гібридизація in situ). Методика проведення flow FISH аналізу складалась з попередньої обробки, денатурації, гібридизації (1-й день); промивання, фарбування ДНК, аналізу (2-й день). Показник RTL був розрахований за формулою:

$$RTL = \frac{(mean\ FL1_{exp.\ cells\ with\ PNA}) - (mean\ FL1_{exp.\ cells\ without\ PNA})}{(mean\ FL1_{ctrl\ cells\ with\ PNA}) - (mean\ FL1_{ctrl\ cells\ without\ PNA})} \times 100$$

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінки впливу іонізуючого випромінювання на функціональний стан бронхолегеневої системи та відносну довжину теломер УЛНА були розподілені на три групи за отриманою дозою опромінення: I – 0–100 мЗв, II – 110–500 мЗв, III – більше 500 мЗв (табл. 1). Найчисельнішою групою в обстеженій ко-

Respiratory function was assessed by analyzing the spirometry, bodyplethysmography, lungs diffusion capacity assay using «MasterScreen Body/Diffusion» complex (Egger (Germany)) with corresponding modules. Tests were made in the morning on an empty stomach. In assessing the main spirometric parameters, due account was taken of the appropriate values according to the sex, age, height and body weight of the patients. The COPD were diagnosed according to the GOLD recommendations [13].

The determination of the relative telomere length (RTL) in peripheral blood lymphocytes was performed using the Telomere PNA Kit / FITC kit (Dako Cytomation, Denmark) and the flow FISH assay (flow cytometric fluorescence in situ hybridization). Flow-FISH analysis methodology consisted of pretreatment, denaturation, hybridization (day 1); washing, DNA staining, analysis (day 2). RTL was calculated by the formula:

## RESULTS AND DISCUSSION

To evaluate the effect of ionizing radiation on the functional state of the bronchopulmonary system and the relative length of the clean-up workers of ChNPPA telomere were divided into three groups according to the received radiation dose: I – 0–100 mSv, II – 100–500 mSv, III – > 500 mSv (Table 1).

**Таблиця 1**

**Загальна характеристика УЛНА на ЧАЕС та осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в межах радіаційного фону, залежно від дози іонізуючого опромінення, (M ± SD)**

**Table 1**

**General characteristics of clean-up workers of Chernobyl NPP accident and persons exposed to ionizing radiation within the radiation background depending on the dose of ionizing radiation, (M ± SD)**

Показник Parameter	Групи спостереження / Groups			Вірогідність Student's p
	I (n= 35) ДО < 100 мЗв D < 100 mSv	II (n=48) ДО = 100–500 мЗв D = 100–500 mSv	III (n = 30) ДО > 500 мЗв D > 500 mSv	
Вік, роки Age, years	62,6 ± 7,4	60,7 ± 9,9	63,7 ± 6,7	≥ 0,05
Куріння, n (%) Smoking, n (%)	27 (77,1)	33 (68,8)	14 (46,7)	*p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05
Індекс пачка років (серед курців) Pack years index (among smokers)	28,1 ± 14,3	17,7 ± 10,6	32,2 ± 16,9	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05
ХОЗЛ, % COPD, %	37,1	25,0	26,7	≥ 0,05
BMI, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,2 ± 5,1	29,3 ± 4,1	27,6 ± 4,3	≥ 0,05

Примітки. \*p<sub>1-2</sub> – різниця між групами I та II; p<sub>1-3</sub> – різниця між групами I та III; p<sub>2-3</sub> – різниця між групами II та III.

Notes. \*p<sub>1-2</sub> – difference among groups I and II; p<sub>1-3</sub> – difference among groups I and III; p<sub>2-3</sub> – difference among groups II and III.

горті УЛНА була II (доза опромінення (ДО) до-рівнювала 100–500 мЗв), її кількість складала 48 осіб. Достовірних відмінностей за віком між групами хворих виявлено не було. Відсоток осіб, які курять або курили в минулому, був достовірно нижчим в УЛНА з ДО понад 500 мЗв, порівняно з групами I та II, проте інтенсивність куріння серед курців за показником пачка-років у цій групі була найвищою. Відсоток УЛНА, які хворіють на ХОЗЛ, був найбільшим у I групі (ДО < 100 мЗв) і складав 37 % з обстежених осіб. Достовірної різниці за кількістю хворих на ХОЗЛ між групами дослідження не було виявлено.

За результатами вивчення показників функціональних легеневих тестів у групах УЛНА залежно від дози опромінення було виявлено, що достовірно нижчі показники легеневої функції за показником FEV<sub>1</sub> спостерігались у групі пацієнтів з ДО менше 100 мЗв порівняно з тими, хто був опромінений у дозах від 100 до 500 мЗв та понад 500 мЗв (табл. 2).

The largest group of clean-up workers of in the studied cohort was group II (radiation dose (D) was 100–500 mSv), including 48 people. No significant differences in age were found between groups of patients. Percentage of smokers or smokers in the past, was significantly lower in clean-up workers of ChNPPA with up to 50 cSv compared to groups I and II, but the rate of smoking among pack smokers was the highest in this group. The percentage of clean-up workers of ChNPPA with COPD was highest in group I (D < 100 mSv) and made up 37 % of the surveyed persons. COPD patients between the study groups was found.

Based on the results of the study of functional pulmonary test indices in clean-up workers groups, it was found that a significantly lower FEV<sub>1</sub> pulmonary function indices were observed in the group of patients exposed below 100 mSv compared to those who were exposed to doses from 100 to 500 mSv and over 500 mSv (Table 2).

**Таблиця 2**

**Показники функціональних легеневих тестів та відносної довжини теломер в умовних одиницях у групах спостереження, (M ± SD)**

**Table 2**

**Indicators of functional pulmonary tests and relative telomere length in conventional units in observation groups, (M ± SD)**

Показник Parameter	Групи спостереження / Groups			Вірогідність Student's p
	I (n= 35) ДО < 100 мЗв D < 100 mSv	II (n =48) ДО = 100–500 мЗв D = 100–500 mSv	III (n = 30) ДО > 500 мЗв D > 500 mSv	
FEV <sub>1</sub> (l)	2,8 ± 0,9	3,2 ± 0,9	3,1 ± 0,7	*p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05
FEV <sub>1</sub> , % від належних значень FEV <sub>1</sub> , % of predicted	87,1 ± 25,7	96,7 ± 24,4	101,9 ± 22,3	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05
FEV <sub>6</sub> (l)	3,7 ± 0,8	4,1 ± 0,7	4,2 ± 0,9	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> , %	64,1 ± 13,2	68,4 ± 12,9	67,7 ± 10,8	≥ 0,05
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	69,2 ± 13,4	73,9 ± 11,4	74,6 ± 11,2	> 0,05
ITGV (l)	4,3 ± 1,2	4,2 ± 1,1	3,9 ± 1,2	> 0,05
ITGV, % від належних значень ITGV, % of predicted	119,9 ± 33,6	118,3 ± 33,2	110,4 ± 31,0	> 0,05
TLC-He (l)	6,1 ± 0,9	6,6 ± 0,9	6,4 ± 1,1	> 0,05
TLC-He, % від належних значень TLC-He, % of predicted	89,3 ± 11,1	92,5 ± 17,0	94,4 ± 13,2	> 0,05
Dlco, mmol /min/kPa	7,4 ± 2,2	7,8 ± 1,7	7,6 ± 2,3	> 0,05
Dlco, % від належних значень Dlco, % of predicted	79,9 ± 21,7	82,9 ± 16,6	84,9 ± 24,8	> 0,05
Відносна довжина теломер RTL	15,6 ± 2,4	14,8 ± 3,1	13,9 ± 2,5	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05

Примітки. \*p<sub>1-2</sub> – різниця між групами I та II; p<sub>1-3</sub> – різниця між групами I та III; p<sub>2-3</sub> – різниця між групами II та III.

Notes. \*p<sub>1-2</sub> – difference among groups I and II; p<sub>1-3</sub> – difference among groups I and III; p<sub>2-3</sub> – difference among groups II and III.

Також достовірно меншим у вказаній групі хворих був показник  $FEV_6$  (л) у порівнянні із групами II та III. У той же час достовірних відмінностей у показниках, які характеризують легеневі об'єми та дифузійну функцію легень (ITGV, TLC-He, DLco) виявлено не було.

Функціональні легеневі тести виконуються з метою діагностики захворювань легень, які пов'язані із віком, зокрема – хронічного обструктивного захворювання легень та ідіопатичного фіброзу легень. Спірометричне дослідження, зокрема вимірювання показника об'єму форсованого видиху за 1 сек ( $FEV_1$ ), форсованої життєвої ємності (FVC) та їх співвідношення ( $FEV_1/FVC$ ) – найважливіший етап в діагностиці легневих захворювань, необхідний не тільки для постановки діагнозу, але й для визначення ступеня тяжкості захворювання, підбору індивідуальної терапії, оцінки ефективності її проведення, уточнення прогнозу перебігу захворювання та проведення експертизи працездатності [13]. Оскільки легені постійно піддаються впливу факторів ризику навколишнього середовища, функція легень сама по собі може бути маркером біологічного віку [12]. Оpubліковано декілька досліджень присвячених вивченню взаємозв'язку між довжиною теломерів та спірометричними показниками [8–10, 12]. Так, у дослідженні Rode зі співавт. [11], повідомляється про мінімальну кореляцію між довжиною теломер та функцією легень за спірометричними показниками  $FEV_1$ , FVC та  $FEV_1/FVC$ . Незважаючи на те, що показник  $FEV_1$  є основним критерієм для діагностики бронхообструктивних порушень, доведено, що показники легневих об'ємів, зокрема, внутрішньо-грудний тиск газів (ITGV), загальна ємність легень (TLC), та дифузійної здатності легень (DLco) точніше характеризують легеневу гіперінфляцію та емфізему при вікових змінах в легенях [14].

Хоча у I групі показники легеневої функції були гіршими, відносна довжина теломер (RTL) виявилась достовірно меншою у групі УЛНА, котрих було опромінено у дозі понад 500 мЗв ( $13,9 \pm 2,5$ ), порівняно з УЛНА, опроміненими в дозі 0–100 мЗв – ( $15,6 \pm 2,4$ ), відповідно. Відносна довжина теломер в групі УЛНА, опромінених у дозі 100–500 мЗв становила ( $14,8 \pm 3,1$ ) та була недостовірно нижчою у порівнянні з УЛНА, опроміненими у дозі 0–100 мЗв.

За результатами попередніх досліджень [5], зниження відносної довжини теломер може бути індуковано комбінованим впливом віку та дози опромінення з істотним модифікуючим ефектом супутньої патології.

Свідчення про взаємозв'язок функції легень за показником  $FEV_1$  та відносною довжиною теломер є

$FEV_6$  (l) was also significantly lower in the group I compared to groups II and III. At the same time, no significant differences were found in the indicators that characterize pulmonary volumes and diffuse lung function (ITGV, TLC-He, DLco).

Functional lung tests are performed to diagnose age-related pulmonary diseases, including chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. Spirometric testing, in particular measuring the expiratory volume for 1 second ( $FEV_1$ ), forcing vital capacity (FVC) and their ratio ( $FEV_1/FVC$ ), is the most important step in the diagnosis of pulmonary disease, not only necessary for diagnosis but also for determination of the severity of the disease, selection of individual therapy, evaluation of the effectiveness of its conduct, clarification of the prognosis of the disease course and carrying out the examination of performance [13]. As lungs are constantly exposed to environmental risk factors, lung function itself can be a marker of biological age [12]. Several studies have been published on the study of the relationship between telomere length and spirometric parameters [8–10, 12]. Thus, in the study of Rode et al. [11] reported a minimal correlation between telomere length and lung function according to the spirometric parameters  $FEV_1$ , FVC and  $FEV_1/FVC$ . Although  $FEV_1$  is the main criterion for the diagnosis of bronchial obstructive disorders, it has been proven that pulmonary volumes, in particular, intra-chest gas pressure (ITGV), total lung capacity (TLC), and lung diffusion capacity (DLco) are more accurate characterize pulmonary hyperinflation and emphysema with age-related changes in the lungs [14].

Although indicators of pulmonary function were worse in group I, the relative telomere length (RTL) was significantly shorter in the clean-up workers of ChNPPA group, which was irradiated at more than 500 mSv ( $13.9 \pm 2.5$ ) compared to the dose-irradiated clean-up workers 0–100 mSv – ( $15.6 \pm 2.4$ ), respectively. The relative length of telomeres in the clean-up workers group irradiated at a dose 100–500 mSv was ( $14.8 \pm 3.1$ ) and was significantly lower than the ULN irradiated dose 0–100 mSv.

According to previous studies [5], a decrease in the relative telomere length can be induced by a combined effect of age and radiation dose with a significant modifying effect of concomitant pathology.

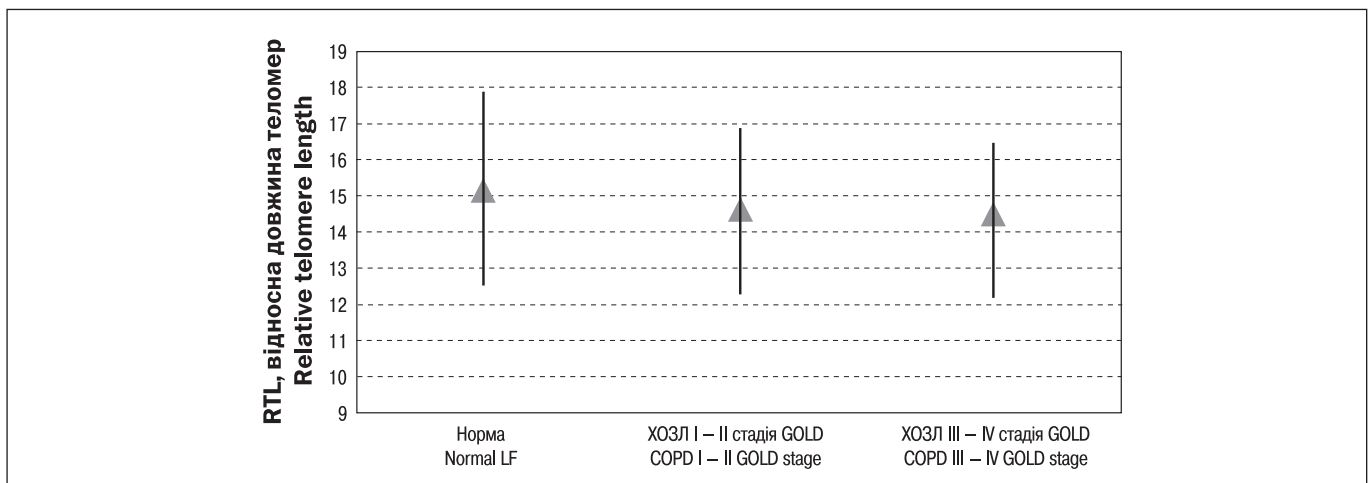
The evidence of the relationship between lung function by  $FEV_1$  and relative telomere length is

доволі контраверсійними. Так, у 2014 р. [15] проводився аналіз взаємозв'язку довжини теломер у лімфоцитах периферичної крові, як маркера біологічного віку, з функцією легень і захворюваннями органів дихання. Було виявлено достовірні позитивні кореляції між довжиною теломер та функцією легень. Крім того, у пацієнтів із захворюваннями на ХОЗЛ та бронхіальну астму теломери були коротшими, ніж у здорових осіб. Авторами було зроблено висновок про наявність непрямих доказів гіпотези про те, що передчасне старіння бере участь у патології ХОЗЛ та астми, а функція легень частково відображає біологічне старіння внаслідок внутрішніх процесів. Водночас в іншому дослідженні [16] не було виявлено достовірної асоціації між довжиною теломер і клінічними проявами та функціональними параметрами у хворих на ХОЗЛ. Проте відносна довжина теломер була достовірно коротшою у хворих на ХОЗЛ, як тих, хто курили та і тих, хто не курил, у порівнянні зі здоровим контролем.

Для оцінки відносної довжини теломер в УЛНА залежно від функції легень за показником  $FEV_1$  із загальної кількості хворих були виділені підгрупи: 1 – пацієнти, які не мають захворювань бронхолегеневої системи та порушень функції легень ( $FEV_1/FVC > 0,7$ ), 2 – УЛНА, котрі хворіють на ХОЗЛ I–II стадії (GOLD) ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ;  $FEV_1 > 50\%$ ), та 3 – підгрупа хворих на ХОЗЛ, котрим діагностовано ХОЗЛ III стадії (GOLD) ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ;  $FEV_1 < 50\%$ ) (рис. 1). Відносна довжина теломер в УЛНА, які хворіють на ХОЗЛ I–II стадії, становила ( $14,6 \pm 2,3$ ), УЛНА із ХОЗЛ III стадії – ( $14,5 \pm 2,0$ ), відповідно, та була недостовірно меншою у порів-

quite controversial. Thus, in 2014 [15], an analysis of the relationship of telomere length in peripheral blood lymphocytes, as a marker of biological age, with lung function and respiratory diseases. Significant positive correlations between telomere length and lung function were found. In addition, telomeres were shorter in patients with COPD and bronchial asthma compared with healthy subjects. The authors conclude that there is indirect evidence for the hypothesis that premature aging is involved in the pathophysiology of COPD and asthma, and that lung function partially reflects biological aging due to internal processes. At the same time, no significant association between telomere length and clinical manifestations and functional parameters in COPD patients was found in the 2018 study [16]. However, the telomere relative length was significantly shorter in COPD patients than both smokers and non-smokers compared to healthy controls.

To assess the RTL in clean-up workers of ChNPPA, depending on the lung function by  $FEV_1$ , from the total number of patients were allocated subgroups: 1 – no diseases of the bronchopulmonary system and impaired lung function ( $FEV_1/FVC > 0.7$ ), 2 – clean-up workers COPD stage I–II (GOLD) ( $FEV_1/FVC < 0.7$ ;  $FEV_1 > 50\%$ ), and 3 subgroups of COPD patients diagnosed with stage III COPD (GOLD) ( $FEV_1/FVC < 0.7$ ;  $FEV_1 < 50\%$ ) (Fig. 1). The RTL in ULN patients with COPD I–II stage was ( $14.6 \pm 2.3$ ), clean-up workers of ChNPPA with COPD III stage – ( $14.5 \pm 2.0$ ), respectively, and was significantly less compared to



**Рисунок 1.** Відносна довжина теломер у лейкоцитах периферичної крові залежно від стадії ХОЗЛ за (GOLD, 2019) в УЛНА на ЧАЕС у віддаленому періоді після опромінення

**Figure 1.** RTL in peripheral blood leukocytes in dependence of COPD (GOLD 2019) stage clean-up workers of Chernobyl NPP accident at a remote period after radiation



нянні з УЛНА, які не мали захворювань бронхолегеневої системи ( $15,2 \pm 2,7$ ).

За результатами вивчення відносної довжини теломер в УЛНА, котрі страждають на ХОЗЛ було виявлено достовірно коротші теломери ( $13,6 \pm 2,5$ ) в осіб, які зазнали дії опромінення у дозі понад 500 мЗв, у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ, котрі були опромінені у дозі менше 100 мЗв ( $15,3 \pm 2,3$ ) (рис 2.). Відносна довжина теломер була дещо нижчою у групі УЛНА, які хворіють на ХОЗЛ, та опромінені у дозах від 100 до 500 мЗв, ніж у підгрупі осіб, опромінені у дозі меншій за 100 мЗв ( $14,7 \pm 1,9$ ) без достовірної різниці між групами.

Для визначення взаємозв'язків між показниками функціональних легеневих тестів та інших факторів, які пов'язані з віком та можуть впливати на довжину теломер, проведено кореляційний аналіз між віком, індексом маси тіла (BMI), показниками функціональних легеневих тестів: FEV<sub>1</sub> (л), внутрішньогрудного тиску (ITGV), загальної ємності легень (TLC), дифузійної здатності легень (DL<sub>CO</sub>).

У 2018р було опубліковано результати проведеного крос-секційного метааналізу [17], який виявив, що вищий показник індексу маси тіла асоціювався з коротшими теломерами, особливо у молодшій віковій групі, саме тому цей показник було включено до аналізу кореляційних зв'язків.

Відповідно до отриманих результатів не виявлено будь-якої асоціації кореляційних зв'язків відносної

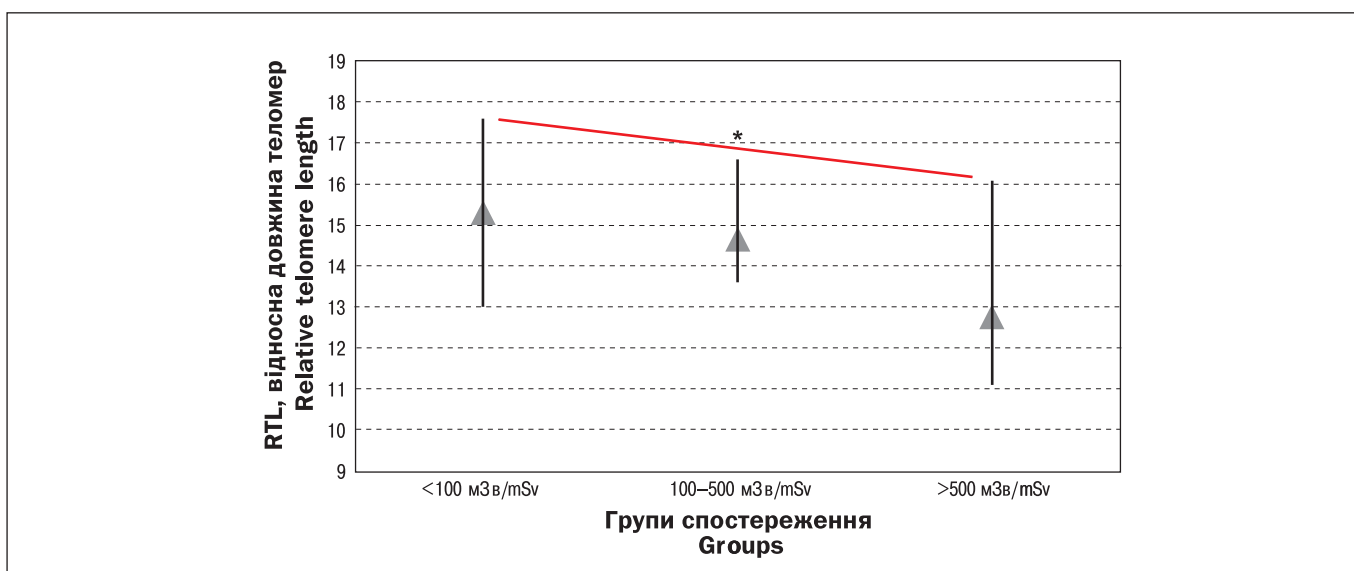
clean-up workers of ChNPPA, which had no diseases of the bronchopulmonary system ( $15.2 \pm 2.7$ ).

According to the results of the study of the relative length of telomeres in COPD patients, significantly shorter telomeres ( $13.6 \pm 2.5$ ) were detected in COPD patients in different doses, who were exposed to irradiation at a dose of more than 500 mSv vs. group of COPD patients who were irradiated at  $< 100$  mSv ( $15.3 \pm 2.3$ ) (Fig. 2). The telomere relative length was slightly lower in clean-up workers of ChNPPA with COPD than in the subgroup exposed to doses less than 100 mSv ( $14.7 \pm 1.9$ ) with no significant difference between the groups.

To determine the relationship between lung function test scores and other age-related factors that may affect telomere length, the correlation analysis between age, body mass index (BMI), and functional lung test scores, namely FEV<sub>1</sub> (l), intrathoracic pressure (ITGV), total lung capacity (TLC), and lung diffusion capacity (DL<sub>CO</sub>).

In 2018, the results of a cross-sectional meta-analysis were published [17], which found that a higher index of body mass index was associated with shorter telomeres, especially in the younger age group, which is why this index was included in the study of correlations.

No associations were found by correlating relationships of identified telomere length indi-



**Рисунок 2.** Відносна довжина теломер у лейкоцитах периферичної крові залежно від дози іонізуючого опромінення у хворих на ХОЗЛ УЛНА на ЧАЕС у віддаленому періоді після опромінення

Примітка. \* $p < 0,05$ .

**Figure 2.** RTL in peripheral blood leukocytes in a wide range of doses in COPD clean-up workers of Chernobyl NPP accident at a remote period after radiation

Note. \* $p < 0.05$ .

довжини теломер із віком, клінічними проявами та функціональними критеріями (FEV<sub>1</sub>, ITGV, TLC, DL<sub>CO</sub>) (табл. 3).

cators with age, clinical manifestations, and functional criteria (FEV<sub>1</sub>, ITGV, TLC, DL<sub>CO</sub>) (Table 3).

**Таблиця 3**

**Кореляційний аналіз клінічних, функціональних показників із довжиною теломер в УЛНА у віддаленому періоді після опромінення**

**Table 3**

**Correlation coefficients of clinical, functional indicators with telomere length clean-up workers of Chernobyl NPP accident at a remote period after radiation**

	<b>Вік / Age</b>	<b>BMI</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (л)</b>	<b>ITGV</b>	<b>TLC</b>	<b>DLCO</b>	<b>RTL</b>
<b>Вік / Age</b>	1,00	0,05	-0,23	0,02	-0,10	<b>-0,27*</b>	-0,03
<b>BMI</b>	0,05	1,00	0,13	<b>-0,26*</b>	0,09	<b>0,23*</b>	0,17
<b>FEV<sub>1</sub> (л/л)</b>	-0,23	0,13	1,00	<b>-0,39*</b>	<b>0,59*</b>	<b>0,68*</b>	-0,07
<b>ITGV</b>	0,02	<b>-0,26*</b>	<b>-0,39*</b>	1,00	0,21	<b>-0,43*</b>	0,00
<b>TLC</b>	0,10	0,09	0,59*	0,21	1,00	<b>0,47*</b>	0,02
<b>DL<sub>CO</sub></b>	<b>-0,27*</b>	<b>0,23*</b>	<b>0,68*</b>	<b>-0,43*</b>	<b>0,47*</b>	1,00	0,02
<b>RTL</b>	-0,03	0,17	-0,07	0,00	0,02	0,02	1,00

Примітка: \*p < 0,05  
Note: \*p < 0.05

Треба зазначити, що висновок про відсутність доказового підтвердження асоціації довжини теломер із будь-яким клінічним або функціональним проявом а також наявності супутніх захворювань у хворих на ХОЗЛ було зроблено також у дослідженні Elizabeth et al [18]. У роботі вивчався взаємозв'язок не тільки між довжиною теломер та FEV<sub>1</sub>, а також між показниками гіперінфляції (IC/TLC) та легеневої дифузії (KCO). Це збігається із результатами багатьох досліджень, в яких асоціація між FEV<sub>1</sub> та відносною довжиною теломер була мінімальною.

Результати даного дослідження необхідно оцінювати як попередні з певними обмеженнями через нерівномірність розподілення хворих на ХОЗЛ у груп спостереження. Проте результати, отримані в групі УЛНА, які хворіють на ХОЗЛ, свідчать про необхідність подальшої роботи шляхом підвищення статистичної однорідності груп дослідження.

**ВИСНОВКИ**

В результаті вивчення взаємозв'язку між функціональним станом бронхолегеневої системи та довжиною теломер в УЛНА на ЧАЕС, які були опромінені у різному діапазоні доз, у віддаленому післяаварійному періоді встановлені наступні закономірності:

► Виявлена тенденція до скорочення відносної довжини теломер в УЛНА, які хворіють на ХОЗЛ I–II стадії та ХОЗЛ III–IV стадії, у порівнянні з УЛНА, які не мали захворювань бронхолегеневої системи (15,2 ± 2,7).

The conclusion that there is no documentary evidence of association with telomere length of any clinical or functional manifestation and the presence of comorbidities in COPD patients was also made in the study by Elizabeth et al [18]. The relationship between telomere length and FEV<sub>1</sub> was studied, as well as between hyperinflation (IC/TLC) and pulmonary diffusion (KCO). This is in line with the results of many studies in which the association between FEV<sub>1</sub> and relative telomere length was minimal.

The results of this study should be considered as preliminary with some limitations because of unevenness of observation groups in the number of COPD patients. However, the results obtained in the clean-up workers of ChNPPA cohort suffering from COPD testify to the prospect of this line of research.

**CONCLUSIONS**

As a result of studying the relationship between the functional state of the bronchopulmonary system and the telomere length in clean-up workers in a remote period after radiation exposure during Chernobyl NPP accident. The following conclusions were established:

► There was a tendency to decrease the relative length of telomeres in clean-up workers with COPD I–II stage and COPD III–IV, compared with clean-up workers of ChNPPA, who did not suffer from diseases of the bronchopulmonary system (15.2 ± 2.7).

► Відносна довжина теломер була достовірно меншою ( $13,6 \pm 2,5$ ) у хворих на ХОЗЛ, які зазнали дії опромінення у дозі понад 500 мЗв у порівнянні з хворими на ХОЗЛ, опроміненими в дозі менше 100 мЗв ( $15,3 \pm 2,3$ ).

► На даному етапі досліджень за результатами оцінки кореляційних зв'язків в УЛНА без ХОЗЛ не виявлено будь-якої асоціації відносної довжини теломер з віком, індексом маси тіла та функціональним станом бронхолегеневої системи.

► Telomeres were significantly shorter ( $13.6 \pm 2.5$ ) in COPD patients who were exposed to radiation at more than 500 mSv compared to COPD patients who were irradiated at  $< 100$  mSv ( $15.3 \pm 2.3$ ).

► At this stage of the study, no any association of relative telomere length with age, body mass index, and bronchopulmonary system function criteria was found by correlation analysis in the ChNPPA clean-up workers having no COPD.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Short telomeres result in organismal hypersensitivity to ionizing radiation in mammals / Goytisolo F. A., Samper E., Martin-Caballero J. et al. *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192, no. 11. P. 1625–1636. DOI: 10.1084/jem.192.11.1625.
- Telomere dysfunction impairs DNA repair and enhances sensitivity to ionizing radiation/ Wong K. K., Chang S., Weiler S. R. et al. *Nat. Genet.* 2000. Vol. 26, no. 1. P. 85–88.
- Chromosome translocations, inversions and telomere length for retrospective biodosimetry on exposed U.S. Atomic Veterans Miles / M. J. McKenna, E. Robinson, L. Taylor, et al. *Radiat. Res.* 2019. Vol. 191. P. 311–322. DOI: 10.1667/RR15240.1.
- Telomere length in aged Mayak PA nuclear workers chronically exposed to internal alpha and external gamma radiation / H. Scherthan, N. Sotnik, M. Peper et al. *Radiat. Res.* 2016. Vol. 185, no. 6. P. 658–667. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR14271.1>.
- Експресія радіаційно індукованих біологічних маркерів у віддаленому періоді після опромінення у широкому інтервалі доз (клінічне дослідження) / І. М. Ільєнко, Н. А. Голярич, О. В. Лясківська, О. А. Беляєв, Д. А. Бази́ка. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2018. Вип. 23. С. 331–350. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-331-350.
- Хронічне обструктивне захворювання легень в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддаленому післяаварійному періоді (клінічне дослідження) / Л. І. Швайко, К. Д. Бази́ка, В. О. Сушко, С. В. Масюк. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2018. Вип. 23. С. 490–499. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-490-498.
- Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease/ V. Amsellem, G. Gary-Bobo, E. Marcos et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184, no. 12. P. 1358–1366. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0802OC>.
- Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema / T. Tsuji, K. Aoshiba, A. Nagai. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 174, no. 8. P. 886–893. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1374OC>.
- Telomere length in circulating leukocytes is associated with lung function and disease / E. Albrecht, E. Sillanpaa, S. Karrasch et al. *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43, no. 4. P. 983–992. DOI: 10.1183/09031936.00046213.
- Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. Savale, A. Chaouat, S. Bastuji-

## REFERENCES

- Goytisolo FA, Samper E, Martin-Caballero J, Fannon P, Herrera E, Flores JM, et al. Short telomeres result in organismal hypersensitivity to ionizing radiation in mammals. *J Exp Med.* 2000 Dec 4;192(11):1625-36. DOI: 10.1084/jem.192.11.1625.
- Wong KK, Chang S, Weiler SR, Ganesan S, Chaudhuri J, Zhu C, et al. Telomere dysfunction impairs DNA repair and enhances sensitivity to ionizing radiation. *Nat Genet.* 2000;26(1):85-8.
- McKenna MJ, Robinson E, Taylor L, Tompkins C, Cornforth MN, Simon SL, Bailey SM. Chromosome translocations, inversions and telomere length for retrospective biodosimetry on exposed U.S. Atomic Veterans Miles. *Radiat Res.* 2019;191:311-22. DOI: 10.1667/RR15240.1.
- Scherthan H, Sotnik N, Peper M, Schrock G, Azizova T, Abend M. Telomere length in aged Mayak PA nuclear workers chronically exposed to internal alpha and external gamma radiation. *Radiat. Res.* 2016;185(6):658-67. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR14271.1>.
- Ilienko IM, Golyarnik NA, Lyaskivska OV, Belayev OA, Bazyka DA. Expression of biological markers induced by ionizing radiation at the late period after exposure in a wide range of doses. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2018;23:331-50. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-331-350.
- Shvaiko LI, Bazyka KD, Sushko VO, Masyuk SV. Chronic obstructive pulmonary disease in the clean-up workers of Chernobyl NPP accident in a remote post-accident period (clinical study). *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2018;23:490-9. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-490-498.
- Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, Maitre B, Char V, Validire P, et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1358-66. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0802OC>
- Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):886-93. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1374OC>.
- Albrecht E, Sillanpaa E, Karrasch S, Alves AC, Codd V, Hovatta I, et al. Telomere length in circulating leukocytes is associated with lung function and disease. *Eur Respir J.* 2014;43(4):983-92. DOI: 10.1183/09031936.00046213.

- Garin et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 179, no. 9. P. 566–571. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200809-1398OC>.
11. Short telomere length, lung function and chronic obstructive pulmonary disease in 46,396 individuals / L. Rode, S. E. Bojesen, M. Weischer, et al. *Thorax*. 2013. Vol. 68, no. 5. P. 429–435. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202544.
  12. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations / P. H. Quanjer, S. Stanojevic, T. J. Cole, et al. *Eur. Respir J.* 2012. Vol. 40, no. 6. P. 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
  13. GOLD (2019) Global initiative for chronic obstructive lung disease. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
  14. Shortened leukocyte telomere length is associated with reduced pulmonary function and greater subsequent decline in function in a sample of World Trade Center responders / S. A. P. Clouston, N. H. Edelman, A. Aviv et al. *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, no. 1. P. 8148. DOI: 10.1038/s41598-019-44625-1.
  15. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of chronic respiratory diseases [Internet]. Revised March 19, 2012. URL: [www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html](http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html).
  16. Shorter telomeres in non-smoking patients with airflow limitation / E. Cordoba-Lanus, C. Cabrera-Lopez, S. Cazorla-Rivero et al. *Respir. Med.* 2018. Vol. 138. P. 123–128. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.04.002.
  17. Gielen M., Hageman G. J., Antoniou E. E. Body mass index is negatively associated with telomere length: a collaborative cross-sectional meta-analysis of 87 observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018. Vol. 108, no. 3. P. 453–475. DOI: 10.1093/ajcn/nqy107.
  18. Telomere shortening and accelerated aging in COPD: findings from the BODE cohort / E. Cordoba-Lanus, S. Cazorla-Rivero, A. Espinoza-Jimenez et al. *Respir. Res.* 2017. Vol. 18, no. 1. P. 59. DOI: 10.1186/s12931-017-0547-4.
  10. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):566-71. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200809-1398OC>.
  11. Rode L, Bojesen SE, Weischer M, Vestbo J, Nordestgaard BG. Short telomere length, lung function and chronic obstructive pulmonary disease in 46,396 individuals. *Thorax*. 2013;68(5):429-35. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202544.
  12. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
  13. GOLD (2019) Global initiative for chronic obstructive lung disease [Internet]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
  14. Clouston SAP, Edelman NH, Aviv A, Stewart C, Luft BJ. Shortened leukocyte telomere length is associated with reduced pulmonary function and greater subsequent decline in function in a sample of World Trade Center responders. *Sci Rep.* 2019;9(1):8148. DOI: 10.1038/s41598-019-44625-1.
  15. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of chronic respiratory diseases [Internet]. Revised March 19, 2012. Available from: [www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html](http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html).
  16. Cordoba-Lanus E, Cabrera-Lopez C, Cazorla-Rivero S, Rodriguez-Perez MC, Aguirre-Jaime A, Celli B, et al. Shorter telomeres in non-smoking patients with airflow limitation. *Respir Med.* 2018; 138:123-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.04.002. Epub 2018 Apr 3.
  17. Gielen M, Hageman GJ, Antoniou EE. Body mass index is negatively associated with telomere length: a collaborative cross-sectional meta-analysis of 87 observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108(3):453-75. DOI: 10.1093/ajcn/nqy107.
  18. Cordoba-Lanus E, Cazorla-Rivero S, Espinoza-Jimenez A, de-Torres JP, Pajares MJ, Aguirre-Jaime A, et al. Telomere shortening and accelerated aging in COPD: findings from the BODE cohort. *Respir Res.* 2017;18(1):59. DOI: 10.1186/s12931-017-0547-4.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Швайко Людмила Іванівна** – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення пульмонології відділу терапії радіаційних наслідків, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

**Базика Костянтин Дмитрович** – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення пульмонології відділу терапії радіаційних наслідків, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

**Сушко Віктор Олександрович** – доктор медичних наук, перший заступник генерального директора ННЦРМ, завідувач відділу моніторингу стану здоров'я працівників атомної енергетики та промисловості, Голова Центральної міжвідомчої комісії МОЗ України по

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Lyudmila I. Shvaiko** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pulmonology, Department of Radiation Therapy, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Kostyantyn D. Bazyka** – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate, Pulmonology Unit, Department of Therapy of Radiation Effects, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Victor O. Sushko** – Doctor of Medical Sciences, Board Certified in Pulmonology, First deputy Director General of NRCRM, Head of the Central Interagency Expert Commission of Ministry of Health of Ukraine for diseases, reason of invalid and death causal relationship to ChNPP



встановленню причинного зв'язку хвороб, інвалідності та смерті з впливом наслідків аварії на ЧАЕС, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

**Ірина Миколаївна Ілєнко** – доктор біологічних наук, завідувач лабораторії імуноцитології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

**Димитрій Анатолійович Бази́ка** – доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, генеральний директор Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

accident, Head of the Nuclear Power Energetics & Industry Personnel Health Monitoring Unit, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Iryna M. Iliencko** – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Immunocytology, Department of Clinical Immunology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Dymytriy A. Bazyka** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of NAMS of Ukraine, Director-general of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

*Стаття надійшла до редакції 25.06.2019*

*Received: 25.06.2019*