

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(9)

2013 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 29.04.13.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 211 экз.
Усл. печ. л. 18,9. Уч.-изд. л. 16,2.
Зак. 1178.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.,
продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарчик (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), Я.Э. Кенигсберг (д.б.н., профессор, Минск), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), А.Ф. Цыб (д.м.н., академик РАМН, Обнинск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: mbr@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2013

№ 1(9)

2013

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.Н. Котеров, А.П. Бирюков**
Неоднозначность связи между повышением уровня цитогенетических повреждений и риском развития рака 6
- А.С. Подгорная, Т.С. Дивакова**
Современные технологии в лечении меноррагий у женщин 23
- А.Ф. Цыб, Е.В. Абакушина, Д.Н. Абакушин, Ю.С. Романко**
Ионизирующее излучение как фактор риска развития лучевой катаракты 34

Медико-биологические проблемы

- К.Н. Апсаликов, Т.Ж. Мулдагалиев, Т.И. Белихина, З.А. Танатова, Л.Б. Кенжина**
Анализ и ретроспективная оценка результатов цитогенетических обследований населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков 42
- Н.Г. Власова**
Апробация алгоритма расчета индивидуализированных накопленных доз внутреннего облучения включенных в Государственный регистр лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий 50
- А.С. Горячева, А.А. Лузянина, О.С. Изместьева, Л.П. Жаворонков, В.И. Дейгин**
Изучение механизмов регуляции начальных этапов гемопоэза трипептидом – dAla-dGlu-(dTrp)-OH 56
- Н.Н. Казачёнок, И.Я. Попова, В.А. Костюченко, В.С. Мельников, Г.В. Полянчикова, Ю.П. Тихова, К.Г. Коновалов, Г.Б. Россинская, А.И. Копелов**
Современная радиоэкологическая обстановка и источники радиоактивного загрязнения на реке Теча 63

Reviews and problem articles

- A.N. Koterov, A.P. Biryukov**
Ambiguous relationship between elevated levels of cytogenetic damages and cancer risk
- A.S. Podgornaya, T.S. Divakova**
Modern technologies in the treatment of menorrhagia in women
- A.F. Tsyb, E.V. Abakushina, D.N. Abakushin, Yu.S. Romanko**
Radiation as risk factor of Development the Radiation-induced Cataract

Medical-biological problems

- K.N. Apsalnikov, T.J. Muldagaliev, T.I. Belikhina, Z.A. Tanatova, L.B. Kenzhina**
Retrospective analysis and evaluation of the results of cytogenetic studies of Kazakhstan's population has been subjected to radiation and their descendants, as a result of nuclear tests at the Semipalatinsk test site
- N.G. Vlasova**
Approval of algorithm for calculation of individualized accumulated internal doses at persons engaged in the State registry of the Chernobyl affected people
- A.S. Goryacheva, A.A. Luzyanina, O. S. Izmetieva, L. P. Zhavoronkov, V.I. Deigin**
The studying of the mechanism of regulation of the initial stages of hematopoiesis by tripeptide – dAla-dGlu-(dTrp)-OH
- N.N. Kazachonok, I.Y. Popova, V.A. Kostyuchenko, V. Melnikov, G.V. Polyanchikova, Y.P. Tihova, K.G. Kononov, G.B. Rossinskaya, A.I. Kopelov**
Modern radioecological situation and sources of radioactive contamination in the river Tеча

В.В. Кляус
Воздействие на население инновационных ядерных энергетических систем в режиме нормальной эксплуатации 71

Е.Р. Ляпунова, Л.Н. Комарова
Изучение генетической нестабильности популяции *Chlorella vulgaris* после действия ионизирующего излучения разного качества 77

Н.П. Мишаева, В.А. Горбунов, А.Н. Алексеев
Влияние тяжелых металлов на биологию иксодовых клещей и их зараженность возбудителями природно-очаговых инфекций 83

Клиническая медицина

В.А. Доманцевич
Ультразвуковая диагностика адгезивного капсулита плечевого сустава 88

А.В. Жарикова
Неврологические и метаболические нарушения при гипотиреозе 94

О.А. Котова, И.А. Байкова, О.А. Теслова, О.А. Иванцов
Тревожно-депрессивные реакции и ощущение безнадежности у пациентов с различной давностью спинальной травмы 103

Т.Ж. Мулдагалиев, Е.Т. Масалимов, Р.Т. Болеуханова, Ж.К. Жагиппарова
Состояние вегетативного гомеостата среди экспонированного радиацией населения Восточно-Казахстанской области и их потомков в отдаленном периоде после формирования доз облучения 109

Г.Д. Панасюк, М.Л. Лушик
Особенности аутоиммунного тиреоидита у детей Гомельской области 116

О.Н. Шишко, Т.В. Мохорт, И.В. Буко, Е.Э. Константинова, Н.Л. Цапаева
Изменения системы глутатиона и микроциркуляторного русла у пациентов с нарушениями углеводного обмена 122

V.V. Kliaus
Impact on the population of innovative nuclear energy systems under normal operation

E.R. Lyapunova, L.N. Komarova
Study of genetic instability of *Chlorella vulgaris* population after effect of ionizing radiation of different quality

N.P. Mishaeva, V.A. Gorbunov, A.N. Alekseev
Influence of heavy metals on the biology of ixodid ticks and their infection pathogens of natural focal infections Nations

Clinical medicine

V.A. Domantsevich
Ultrasound diagnostics of adhesive capsulitis of the shoulder joint

A.V. Zharikova
Neurological and metabolic disorders in hypothyroidism

O.A. Kotova, I.A. Baykova, O.A. Teslova, O.A. Ivantsov
Anxiety, depression and hopelessness in patients with spinal injury of various durations

T.J. Muldagaliev, E.T. Masalimov, R.T. Boleuhanova, Z.K. Zhagipparova
Condition of vegetative system among the population of the East Kazakhstan area exhibited by radiation and their descendants in the remote period after formation of doses of radiation

G.D. Panasyuk, M.L. Luschik
Features autoimmunnygo tiroidita children from Gomel region

O.N. Shyshko, T.V. Mokhort, I.V. Buko, E.E. Konstantinova, N.L. Tsapaeva
Changes in glutathione system and microcirculation in patients with prediabetes and type 2 diabetes

Обмен опытом

- Г.А. Романова**
Эффективность многолетнего скрининга заболеваний у населения Брянской области, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях 130
- И.К. Хвостунов, Н.Н. Шепель, А.В. Севанькаев, В.Ю. Нугис, О.Н. Коровчук, Л.В. Курсова, Ю.А. Рагулин**
Совершенствование методов биологической дозиметрии путем анализа хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека при облучении *in vitro* и *in vivo* 135
- Р.А. Сакович**
Мультиспиральная компьютерная томография в кардиологической практике 148
- Правила для авторов 157

Experience exchange

- G.A. Romanova**
The effectiveness of long-term disease screening in the population of the Bryansk region, living in radionuclide contaminated territories
- I.K. Khvostunov, N.N. Shepel, A.V. Sevan'kaev, V.Yu. Nugis, O.N. Korovchuk, L.V. Kursova, Yu.A. Ragulin**
The improvement of methods of biological dosimetry by analysis of chromosomal aberrations induced in human blood lymphocytes *in vitro* and *in vivo*
- R.A. Sakovich**
Multislice computed tomography in cardiology practice

УДК [616.155:575.227.23]:614.876-07

И.К. Хвостунов¹, Н.Н. Шепель¹,
А.В. Севаньякаев¹, В.Ю. Нугис²,
О.Н. Коровчук¹, Л.В. Курсова¹,
Ю.А. Рагулин¹

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОЗИМЕТРИИ ПУТЕМ АНАЛИЗА ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ *IN VITRO* И *IN VIVO*

¹ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Министерства здравоохранения России, г. Обнинск, Россия

²ФГБУ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, г. Москва, Россия

В настоящей работе выполнено исследование частоты радиационно-индуцированных aberrаций хромосом в лимфоцитах крови человека при облучении *in vitro* и *in vivo*. Стабильные и нестабильные aberrации изучались метафазным методом в клетках первого митоза с фиксацией на 48 ч после начала культивирования. Были обследованы две группы по 4 человека, облучившихся в высоких дозах при радиационных авариях и в результате проведения радикальной лучевой терапии. Показано, что при ретроспективной биодозиметрии по стабильным aberrациям необходимо учитывать снижение их уровня с течением времени, чтобы избежать систематического занижения оценки дозы. В случае локального пролонгированного облучения, характерного для лучевой терапии онкологических пациентов, необходимо учитывать частичное облучение лимфоцитов крови человека и фактор пострадиационного восстановления клеток.

Ключевые слова: биологическая дозиметрия, культура лимфоцитов, хромосомные aberrации, дицентрики, транслокации

Введение

В условиях современного индустриального общества неизбежно возрастает вероятность контакта человека с ионизирующим излучением, как при плановом применении источников, так и при различных радиационных авариях. Для обеспечения эффективной радиологической защиты, включая методы оперативной и долгосрочной оценки последствий облучения, требуется не только высокотехнологическое оборудование, но и соответствующая методология, основанная на накопленном опыте обследования облучившихся лиц, одним из наиболее перспективных способов которой является биологическая дозиметрия по aberrациям хромосом в лимфоцитах крови человека.

Характерные свойства лимфоцитов крови человека и метод их культивирования лежат в основе т.н. «золотого стан-

дарта» биологической дозиметрии [1]. Показано, что данный метод является надежным и эффективным способом оценки дозы ионизирующего излучения при остром аварийном или неконтролируемом облучении [2, 3], а также при иных возможных вариантах контакта человека с излучением [4]. В случае отсутствия физической дозиметрии при неконтролируемом облучении или при необходимости независимого подтверждения величины дозы цитогенетический метод на основе анализа радиационно-индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови является наиболее адекватным и точным подходом, особенно в случае общего облучения. Область применимости и погрешности оценки дозы при локальном фракционированном облучении требуют дальнейших исследований и уточнения [5]. Одним из способов решения такой за-

дачи является анализ частоты aberrаций в лимфоцитах крови аварийно облучившихся лиц и онкологических пациентов при проведении курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с известным дозиметрическим сопровождением [6].

По степени пригодности для биологической дозиметрии в остром периоде среди структурных нарушений хромосом могут применяться как нестабильные aberrации (дицентрики, центрические кольца и ацентрики), так и стабильные aberrации (транслокации). Ключевой проблемой для оценки дозы является выбор калибровочной дозовой зависимости для частоты хромосомных aberrаций. На практике в каждой цитогенетической лаборатории используют собственную калибровочную кривую, полученную при облучении лимфоцитов крови *in vitro* [1]. При этом для расширения области применимости цитогенетического метода с целью оценки дозы локального облучения необходимо исследовать дозовую зависимость частоты всех типов нестабильных aberrаций (дицентриков, центрических колец и ацентриков). Для оценки целесообразности использования указанных методов при воздействии *in vivo* наиболее адекватным представляется подход в форме цитогенетического обследования лиц, пострадавших при различных радиационных авариях, а также онкологических пациентов при проведении радикального курса ДЛТ.

В настоящей работе исследована возможность применения метода биологической дозиметрии по частоте стабильных

и нестабильных хромосомных aberrаций при общем аварийном облучении человека в дозах от 1,3 Гр до 3,5 Гр и при локальном фракционированном облучении человека в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр и 70 Гр. Основное внимание было обращено на исключение погрешностей при оценке дозы, приводящих к ее занижению, как наиболее нежелательного практического недостатка биологической дозиметрии.

Материал и методы исследования

Была обследована группа из 8 человек мужского пола, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в высоких дозах (таблица 1). В подгруппе с П1 по П4 представлены лица в возрасте от 44 до 72 лет, облучившиеся в прошлом при остром аварийном воздействии в дозах общего облучения от 1,3 до 3,5 Гр, что привело к развитию у них острой лучевой болезни (ОЛБ) первой и третьей степени. Подгруппа с П5 по П8 – онкологические пациенты в возрасте от 52 до 70 лет с диагнозом рак легкого при центральной локализации процесса, получавших курс ДЛТ в СОД 50 Гр и 70 Гр. Лучевая терапия пациентов проводилась в клинике ФГБУ МРНЦ Минздрава России на установках «Агат Р» и «Рокус АМ» (^{60}Co) по схеме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы (1,0 Гр+1,5 Гр). Длительность отдельных сеансов составляла от 1 до 1,5 мин. Общая продолжительность курса ДЛТ – в пределах 27-44 суток.

Хромосомные aberrации изучались метафазным методом в клетках первого

Таблица 1 – Возрастные и дозиметрические показатели обследованных лиц

Код	Год рождения	Возраст при облучении, лет	Возраст при заборе крови, лет	Длительность облучения, дней	Известная заранее доза облучения, Гр
П1	1960	26	52	острое (ОЛБ-III)	3,5*
П2	1940	35	71	острое (ОЛБ-III)	3,5 *
П3	1967	33	44	острое (ОЛБ-I)	1,3 *
П4	1938	23	72	острое (ОЛБ-I)	2,0 *
П5	1960	52	52	29	70 (СОД)
П6	1940	72	72	27	50 (СОД)
П7	1951	61	70	33	50 (СОД)
П8	1942	70	70	44	50 (СОД)

Примечание: * – доза при общем облучении всего тела человека.

митоза. Методика заключалась в подготовке препаратов метафазных хромосом из культуры лимфоцитов крови, окрашивании препаратов и микроскопическом анализе препаратов на световом и флуоресцентном микроскопе. Культивирование клеток, приготовление препаратов и фиксация выполнялись по стандартной методике в соответствии с международными рекомендациями [1]. Для анализа нестабильных и стабильных aberrаций хромосом использовали стандартный метод окрашивания по Гимза и FISH-метод, соответственно. При окраске FISH-методом применяли гибридизацию *in situ* с использованием биотинилированных ДНК-проб, специфичных к трем хромосомам человека (#2, #4, #12), которые составляют 19% массы всего генома [7]. Из aberrаций хромосомного типа учитывали ацентрики (парные фрагменты и точки), центрические кольца и дицентрики. Эти виды aberrаций относят к классу нестабильных aberrаций. К aberrациям стабильного типа относятся простые транслокации и аномальные моноцентрики (атипичные хромосомы), которые образуются вследствие симметричных хромосомных обменов и перичентрических инверсий.

На отдельный образец крови анализировали от 88 до 1000 метафаз. Всего было проанализировано 6427 метафаз стандартным методом и 749 методом FISH.

В таблице 2 представлены полученные авторами ранее коэффициенты регрессионной дозовой зависимости частоты нестабильных и стабильных aberrаций при облучении лимфоцитов крови человека *in vitro*, $Y = c + \alpha D + \beta D^2$

в чении лимфоцитов крови человека *in vitro* [8]. Для нестабильных aberrаций представлены параметры основных классов aberrаций, имеющих значение в биологической дозиметрии. Эти зависимости представлены в форме наблюдаемой частоты, включающей спонтанный уровень aberrаций. В таком представлении коэффициент "c" имеет смысл статистической оценки спонтанного уровня соответствующего показателя. Дозовая зависимость суммы транслокаций представлена как в виде наблюдаемой частоты (включая спонтанный уровень), так и радиационно-индуцированной частоты.

Базовым стандартом биологической дозиметрии является решение следующего уравнения относительно величины дозы D:

$$Y = c + \alpha D + \beta D^2,$$

где Y – частота aberrаций в анализируемом образце крови, (c, α , β) – коэффициенты регрессии соответствующей дозовой зависимости. В качестве «золотого стандарта» применяют анализ дицентриков в образце крови, взятом не позже 3-4 недель после окончания облучения, а дозовую зависимость получают при облучении образцов крови доноров в лабораторных условиях (*in vitro*) при заданных дозах, обычно в диапазоне 0-5 Гр [1]. При таких условиях, теоретически, могут быть использованы и транслокации, поскольку они индуцируются в лимфоцитах крови с такой же вероятностью, что и дицентрики, однако для анализа непосредственно после облучения частота транслокаций практически не используется, поскольку распознавание

Таблица 2 – Коэффициенты регрессионной дозовой зависимости частоты нестабильных и стабильных aberrаций хромосомного типа при облучении лимфоцитов крови человека *in vitro*, $Y = c + \alpha D + \beta D^2$

Тип aberrаций		Коэффициенты регрессии, (абerr./100 кл.)		
		c ±SE*	α , Гр ⁻¹ ±SE*	β , Гр ⁻² ±SE*
1	дицентрики	0,017±0,013	1,43±0,22	4,16±0,13
2	дицентрики +центрические кольца	0,016±0,013	1,87±0,25	5,01±0,15
3	дицентрики +центрические кольца+ацентрики	0,32±0,05	3,16±0,36	7,27±0,19
4	транслокации наблюдаемые	0,67±0,25	4,59±1,33	2,92±0,51
5	транслокации индуцированные	-	4,53±1,25	2,93±0,50

Примечание: * SE – стандартная ошибка среднего.

транслокаций существенно более сложное и дорогое по сравнению с дицентриками. Тем не менее, анализ транслокаций необходим при проведении ретроспективной биодозиметрии, поскольку они относятся к классу стабильных aberrаций и, в отличие от дицентриков, проявляются в лимфоцитах крови человека в течение многих лет после облучения.

Поскольку лимфоциты крови постоянно обновляются с характерным временем около 3 лет [1], то при ретроспективной биодозиметрии приходится анализировать aberrации не в непосредственно облученных клетках, а в пролиферировавших потомках облученных стволовых клеток. При этом начальная частота aberrаций (дицентриков и транслокаций) в момент облучения и соответствующая частота в отдаленном периоде могут существенно отличаться. Известно, что частота дицентриков быстро снижается по мере элиминации облученных лимфоцитов, но и частота транслокаций также снижается, несмотря на то, что они относятся к классу стабильных aberrаций.

В настоящей работе для выполнения ретроспективной биодозиметрии на основе частоты транслокаций предложено учесть фактор ее снижения с течением времени, используя накопленные в лаборатории результаты динамического наблюдения пострадавших лиц при различных радиационных авариях. В результате статистического анализа таких данных были оценены параметры временной зависимости частоты стабильных aberrаций, которые предложено использовать в ретроспективной биодозиметрии. В результате удается внести обоснованную поправку в оценку дозы, что исключает существенное ее занижение. Предложенный метод проиллюстрирован на примере обследованных лиц (П1-П4).

При локальном облучении тела человека в течение длительного времени, что характерно для ДЛТ, оценка дозы по aberrациям также может быть существенно занижена, если не учитывать особенности облучения. Так, в данной работе расчет инди-

видуальных доз по частоте aberrаций для пациентов (П5-П8) производили по методу усеченного Пуассоновского распределения Dolphin [9]. Для этого были использованы полученные в нашей лаборатории калибровочные дозовые зависимости частоты aberrаций при облучении лимфоцитов крови человека *in vitro* (таблица 1). В методе Dolphin анализируется распределение дицентриков по клеткам в предположении, что это распределение состоит из двух частей. Первая часть – это распределение Пуассона, которое формируют облученные лимфоциты, и вторая – вклад от необлученных клеток. Данный метод позволяет вычислить локальную дозу D , Гр; долю облученной популяции лимфоцитов (f), а также дать оценку облученной части тела человека (F). Расчет указанных величин производили по следующим формулам [9]:

$$\begin{cases} \frac{Y}{1 - e^{-f}} = \frac{X}{N - n_0} \\ Y \cdot f = \frac{X}{N} \end{cases},$$

где N – общее число проанализированных клеток, n_0 – число клеток, не содержащих дицентриков, Y – среднее число дицентриков на одну облученную клетку, X – число дицентриков. Локальная доза D вычисляется по *in vitro* дозовой зависимости частоты дицентриков, используя величину Y .

$$Y = Y_{DIC}(D) = c_1 + \alpha_1 D + \beta_1 D^2,$$

где Y_{DIC} – частота дицентриков, (c_1 , α_1 , β_1) – коэффициенты регрессии (таблица 2). Оценка облученной части тела (F) выполняется с учетом интерфазной гибели клеток и митотической задержки по следующим формулам [9]:

$$\begin{cases} F = \frac{(f/p)}{(1 - f + f/p)} \\ p = \exp(-D/D_0) \end{cases},$$

где D_0 – параметр интерфазной гибели клеток в интервале $2,7 \div 3,5$ Гр. В данной работе принято $D_0 = 3,0$ Гр.

Метод учета длительности облучения (фактора мощности дозы) основан на оценке процесса пострадиационного восстановления облученных лимфоцитов крови при пролонгированном облучении. Этот метод позволяет вычислить поглощенную дозу, накопленную в течение длительного облучения за время t , которое превышает период пострадиационного восстановления клеток [10]. В этом случае расчет производится по формулам:

$$Y = c_1 + \alpha_1 D + G \beta_1 D^2$$

$$G = \frac{2(x - 1 + e^{-x})}{x^2},$$

где Y – наблюдаемая частота дицентриков в лимфоцитах крови пациента, (c_1 , α_1 , β_1) – регрессионные коэффициенты, D – поглощенная доза, G – функция, описывающая снижение вклада квадратичной компоненты, зависящей от мощности дозы, за счет процессов репарации ДНК в облученных клетках [1]. При остром облучении $G(x) = 1$. В случае непрерывного облучения $G(x)$ снижается до нуля. Величина $x = t/t_0$, где t – время (длительность) облучения, t_0 – время существования первичного повреждения хромосом, принятое для лимфоцитов крови равным 2 ч [10].

Поскольку схема курса лучевой терапии характеризуется локальным и дробно-пролонгированным облучением, то в работе использовался метод, включающий формулы метода Dolphin и метода учета фактора мощности дозы $G(x)$.

При статистической обработке полученных данных стандартные ошибки вычисляли для aberrантных клеток в предположении биномиального распределения, а для частоты aberrаций – распределения Пуассона. В качестве критерия значимости для проверки гипотезы о равенстве средних использовалась Z -статистика без дополнительных предположений о дисперсиях исследуемых распределений. Наблюдаемые распределения aberrаций по клеткам сравнивали с теоретически ожидаемым распределением Пуассона с помощью па-

раметрического критерия [11]. Для получения интервальных оценок был использован подход, основанный на учете 95%-ных доверительных интервалов, применяемый при биодозиметрическом анализе как для индивидуальной погрешности единичного измерения, так и для зоны регрессии среднего хода регрессионной зависимости частоты aberrаций [1].

Результаты исследования

Проведенные авторами ранее цитогенетические обследования аварийно облучившихся лиц позволяют оценить параметры динамики радиационно-индуцированных стабильных aberrаций *in vivo* за период до 35 лет после облучения. Для этой цели были использованы цитогенетические данные группы из 14 человек мужского пола, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в высоких дозах острого общего облучения от 0,9 до 4,0 Гр (с начальной частотой дицентриков (от 5,0 до 100 диц./100 клеток). Такое облучение привело к развитию у этих лиц ОЛБ от первой до третьей степени [12-14]. Уникальной особенностью цитогенетических данных этой группы является наличие результатов как на момент непосредственно после облучения, так и в последующий пострадиационный период у одних и тех же лиц. Всего для целей данной работы было проанализировано 14 измерений частоты дицентриков стандартным методом непосредственно после облучения, 33 измерения частоты транслокаций методом FISH и 89 измерений частоты аномальных моноцентриков стандартным методом за период до 35 лет после облучения.

На рисунке 1 показана динамика радиационно-индуцированных аномальных моноцентриков в лимфоцитах облучившихся лиц. По ординате отложено отношение частоты транслокаций, наблюдаемой *in vivo*, в зависимости от времени после облучения, к частоте дицентриков, которые наблюдались у этого человека сразу после облучения. Частота радиационно-индуцированных аномальных моноцен-

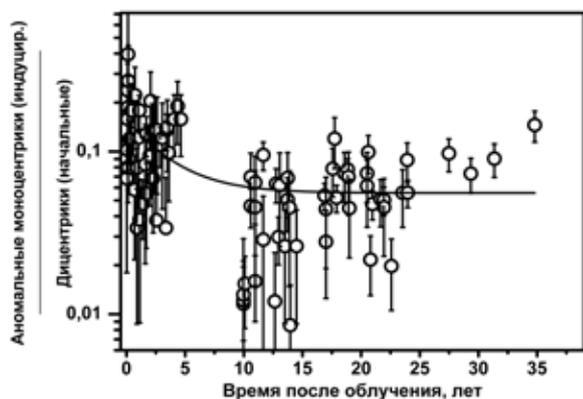


Рисунок 1 – Динамика частоты стабильных aberrаций (аномальных моноцентриков) у облучившихся лиц в дозах от 0,9 до 4,0 Гр. Точки – индивидуальные показатели, сплошная линия – регрессионная зависимость (таблица 3)

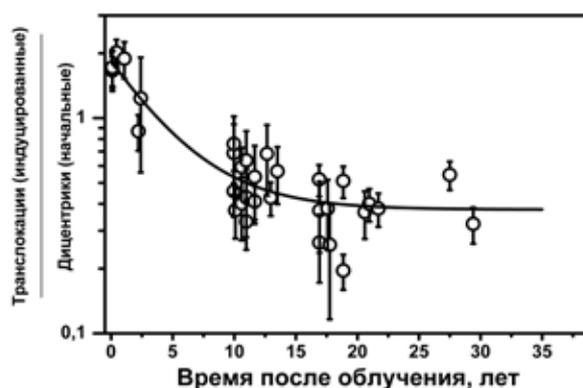


Рисунок 2 – Динамика частоты стабильных aberrаций (транслокаций) у облучившихся лиц в дозах от 0,9 до 4,0 Гр. Точки – индивидуальные показатели, сплошная линия – регрессионная зависимость (таблица 3)

Таблица 3 – Параметры регрессионной зависимости динамики стабильных aberrаций *in vivo*, в соответствии с приведенными на рисунке 1 и рисунке 2 результатами.

Формула регрессии: $Y = Y_1 + (Y_0 - Y_1) \exp(-t/T_1)$

Данные	Параметры динамики стабильных aberrаций		
	$Y_0 \pm SE$	$Y_1 \pm SE$	$T_1 \pm SE$, лет
аномальные моноцентрики (14 человек, 89 точек)	0,16±0,02	0,056±0,009	3,44±1,58
индуцированные транслокации (14 человек, 33 точки)	1,84±0,084	0,36±0,06	4,46±0,98

триков была получена путем вычитания из результатов наблюдения возрастного контроля обследованного человека на момент взятия у него образца крови.

На рисунке 2 показана динамика радиационно-индуцированных транслокаций в лимфоцитах крови облучившихся лиц. По ординате отложено отношение частоты транслокаций, пересчитанной на полный геном по формуле Lucas [7] в зависимости от времени после облучения к частоте дисцентриков, которые наблюдались у этого человека сразу после облучения. Частота радиационно-индуцированных транслокаций также была получена путем вычитания из результатов наблюдения возрастного контроля [15] обследованного человека на момент взятия у него образца крови.

В таблице 3 приведены параметры регрессионной зависимости динамики стабильных aberrаций *in vivo*, оцененные в работе по имеющимся цитогенетическим

данным. Выбранная формула регрессии включает три параметра, имеющих ясный биофизический смысл: Y_0 и Y_1 – начальный и асимптотический уровень aberrаций по отношению к исходному уровню дисцентриков, T_1 – характерное время снижения частоты стабильных aberrаций от начального до асимптотического уровня.

В таблице 4 и таблице 5 представлены результаты цитогенетического обследования, проведенного в подгруппе аварийно облучившихся лиц и онкологических пациентов, соответственно. У пациентов П1 и П2 стабильные aberrации анализировались как стандартным, так и FISH-методом в одних и тех же образцах крови. П2 повторно обследовался в течение года стандартным методом. Онкологические пациенты обследовались по следующей схеме: (1) до начала ДЛТ; (2) после первого дня облучения (две фракции 1,0 Гр+1,5 Гр) и (3) непосредственно после окончания всего курса ДЛТ (за исключением П7, для ко-

Таблица 4 – Результаты цитогенетического анализа лимфоцитов крови облучившихся лиц при различных радиационных авариях

Код пациента	Время после облучения, лет	Нестабильные хромосомные aberrации					Стабильные хромосомные aberrации			
		число клеток*	число aberrантных метафаз	ацентрики	центрические кольца	дицентрики	аномальные моноцентрики	число клеток**	полные транслокации	неполные транслокации
П1	26	1000	11	6	3	5	62	409	15	3
П2	36	1000	6	4	1	1	87	340	11	1
П2	37	400	6	7	1	4	26	-	-	-
П3	12	1000	8	4	1	4	39	-	-	-
П4	51	1000	9	3	2	4	8	-	-	-

Примечание: * – анализ стандартным методом; ** – анализ методом FISH с одноцветной окраской (2, 4, 12) хромосом.

Таблица 5 – Результаты цитогенетического анализа лимфоцитов крови обследованных онкологических пациентов

Код пациента	Время после облучения	Число клеток	Число aberrантных метафаз	Хромосомные aberrации		
				ацентрики	центрические кольца	дицентрики
П5	до ДЛТ	200	3	1	0	2
	1 сут.	260	14	9	2	8
	после ДЛТ	200	85	30	22	98
П6	до ДЛТ	200	5	4	0	3
	ч-з 1 сут.	200	11	10	0	2
	после ДЛТ	125	38	22	14	45
П7	до ДЛТ	188	9	9	0	1
	после ДЛТ	166	121	44	53	191
П8	до ДЛТ	200	5	3	0	2
	ч-з 1 сут.	200	9	5	4	2
	после ДЛТ	88	33	16	8	45

того результаты приведены только при первом и последнем обследовании).

В таблице 6 приведены результаты статистического анализа распределения дицентриков по клеткам обследованных лиц на соответствие распределению Пуассона по методу [11]. Известно [1], что превышение величины u по абсолютному значению 1,96 свидетельствует о несоответствии наблюдаемого распределения Пуассоновскому с превышением дисперсии при положительном значении u и снижением дисперсии при отрицательном u .

Из таблицы 6 следует, что в 6 из 16 случаев распределение дицентриков отличается от Пуассоновского. Из этих 6 отличий 4 распределения для онкологических пациентов после ДЛТ могут быть интерпретированы как следствие локального

облучения. Величина u при этом варьируется от 3,24 (П2) до 8,62 (П8). Оставшиеся 2 случая (П1 и П6) могут быть интерпретированы как проявление повышенного уровня дицентриков, возможно, вследствие ранее перенесенного радиационного воздействия.

Очевидно, что частота дицентриков у аварийно облучившихся лиц и у онкологических пациентов до начала ДЛТ повышена по сравнению с принятой международным научным сообществом оценки спонтанной величины (в среднем 1 дицентрик на 1000 клеток [1]). И хотя индивидуальные показатели статистически значимо не отличаются от спонтанного уровня, полученные результаты могут свидетельствовать либо о наличии хромосомной нестабильности клеток у обследованных пациентов, либо о

Таблица 6 – Распределение дицентриков по клеткам у обследованных пациентов и оценка его соответствия распределению Пуассона

Код пациента	Время после облучения	Число клеток	Число дицентр.	Дил./100 кл. ±SE**	Распределение дицентриков по клеткам									σ2/Υ	u	
					0	1	2	3	4	5	6	7	8			9
П1	26 лет	1000	5	0,50±0,26	996	3	1	0							1,40	9,90*
П2	36 лет	1000	1	0,10±0,10	999	1	0	0							1,00	0,00
П2	37 лет	400	4	1,00±0,50	396	4	0	0							0,99	-0,12
П3	12 лет	1000	4	0,40±0,20	996	4	0	0							1,00	-0,08
П4	51 год	1000	4	0,40±0,20	996	4	0	0							1,00	-0,08
П5	до ДЛТ	200	2	1,00±0,71	198	2	0								0,99	-0,07
	ч-з 1 сут.	260	8	3,08±1,07	252	8	0								0,97	-0,33
	после ДЛТ	200	98	49,0±6,6	137	44	9	7	1	1	1	0			1,76	7,66*
П6	до ДЛТ	200	3	1,50±1,12	198	1	1	0	0						1,66	8,06*
	ч-з 1 сут.	200	2	1,00±0,71	198	2	0	0	0						0,99	-0,07
	после ДЛТ	125	45	36,06±6,4	94	20	8	3	0						1,41	3,24*
П7	до ДЛТ	188	1	0,53±0,53	187	1	0								1,00	0,00
	после ДЛТ	166	191	115±11	68	51	25	10	6	3	1	1	1	0	1,80	7,26*
П8	до ДЛТ	200	2	1,00±0,71	198	2	0								0,99	-0,07
	ч-з 1 сут.	200	2	1,00±0,71	198	2	0								0,99	-0,07
	после ДЛТ	88	45	51,1±11,5	65	13	3	3	3	1	0				2,29	8,62*

Примечание: * не соответствует распределению Пуассона; ** SE – ошибка среднего.

Таблица 7 – Результаты ретроспективной биологической дозиметрии по цитогенетическим показателям облучившихся лиц

Код пациента	Известная доза, Гр	Оценка по <i>in vitro</i> кривой, Гр		Ретроспективная оценка дозы, Гр	
		аномальные моноцентрики	транслокации	аномальные моноцентрики	транслокации
П1	3,5	0,9 (0,7÷1,1)	1,5 (1,0÷2,0)	5,0 (4,8÷5,1)	2,9 (2,4÷3,3)
П2	3,5	1,1 (1,0÷1,3)	1,3 (0,7÷1,7)	5,9 (5,8÷6,1)	2,5 (2,0÷3,0)
П2	3,5	0,9 (0,6÷1,2)	-	5,1 (4,9÷5,4)	-
П3	1,3	0,6 (0,5÷0,8)	-	3,8 (3,6÷3,9)	-
П4	2,0	0,2 (0,05÷0,3)	-	1,7 (1,5÷1,8)	-

Таблица 8 – Результаты биологической дозиметрии по цитогенетическим показателям обследованных пациентов при проведении курса ДЛТ

Код пациента	Заданная СОД, Гр	Оценка дозы по <i>in vitro</i> кривой, Гр	Оценка по методу Dolphin+G(x)		
			длительность ДЛТ, дн	G(x)	СОД, Гр
П5	2,5	0,7 (0,3÷1,0)	0,25	0,46	1,0 (0,4÷1,3)
П5	70	3,3 (2,9÷3,6)	28	0,00573	40 (34÷46)
П6	3,0	0,3 (0÷0,6)	0,25	0,46	0,5 (0÷0,8)
П6	50	2,8 (2,3÷3,2)	29	0,00615	34 (27÷41)
П7	50	5,1 (4,7÷5,5)	35	0,00504	58 (52÷63)
П8	2,0	0,3 (0÷0,6)	0,25	0,46	0,4 (0÷0,8)
П8	50	3,3 (2,8÷3,8)	44	0,00378	63 (49÷85)

возможном влиянии предшествующих диагностических рентгено-радиологических обследований.

В таблицах 7 и 8 представлены результаты расчета индивидуальных поглощен-

ных доз при ретроспективной оценке для аварийно облучившихся лиц и при оценке СОД для онкологических пациентов, соответственно. В обоих случаях полученные оценки доз сопоставлены со стандартным

расчетом дозы при помощи соответствующей *in vitro* дозовой зависимости (калибровочной кривой), которая обычно используется при подобной биологической дозиметрии.

Приведенные в таблице 7 оценки дозы и соответствующих доверительных интервалов по *in vitro* кривой выполнены, используя индивидуальную частоту стабильных aberrаций (аномальных моноцентриков и транслокаций) и коэффициенты регрессионной дозовой зависимости для индуцированных транслокаций (таблица 1). Такой подход основан на предположении, что наблюдаемые при стандартном анализе аномальные моноцентрики преимущественно представлены полными или неполными транслокациями. При проведении расчетов индуцированная частота стабильных aberrаций получалась путем вычитания из результатов наблюдения возрастного контроля [15] обследованного человека на момент взятия у него образца крови. Пересчет частоты наблюдаемых транслокаций на трех хромосомах в частоту на всех хромосомах производился в рамках гипотезы об однородном распределении первичных повреждений по генетическому материалу клетки. В этом случае частота aberrации на весь геном составляет $F_G = F_P / N_{GE}$, где F_P – парциальная частота aberrаций с участием только «окрашенных» хромосом, N_{GE} – число геном-эквивалентных клеток (клеточный эквивалент-GE), соответствующих числу проанализированных метафаз, N [7]. При этом величины связаны между собой известным соотношением $N_{GE} = fg N$; где $fg=0,313$ для набора хромосом (2, 4, 12), использованного в данной работе.

Следует отметить, что результаты расчета по *in vitro* кривой представлены лишь в качестве иллюстрации логически противоречивого подхода, который не должен применяться в случае ретроспективной биодозиметрии. Противоречие состоит в том, что *in vitro* кривой описываются aberrации в непосредственно облученных клетках, а в отдаленные сроки анализируются клетки, являющиеся потомками облученных стволо-

вых клеток. Одним из нежелательных практических следствий такого противоречия является существенное, до двух раз, занижение оценки поглощенной дозы (таблица 7).

Приведенные в таблице 7 ретроспективные оценки дозы и соответствующих доверительных интервалов выполнены, используя начальную индивидуальную частоту дицентриков и коэффициенты регрессионной дозовой зависимости для дицентриков (таблица 1). Начальные индивидуальные частоты дицентриков были реконструированы, используя индивидуальную частоту индуцированных стабильных aberrаций (аномальных моноцентриков и транслокаций) в отдаленном периоде и статистически оцененную зависимость отношения частоты стабильных aberrаций к начальной частоте дицентриков, рисунок 1 и рисунок 2. В результате начальная частота дицентриков оказалась примерно в $(1/Y_1)$ раз выше, чем соответствующая частота стабильных aberrаций (таблица 3), т.е. в 17,8 и в 2,8 раз для аномальных моноцентриков и транслокаций, соответственно.

В таблице 8 представлены рассчитанные СОД по предложенному ранее авторами методу Dolphin+G(x) [8], в котором учитывается локальный характер облучения и протяженность воздействия по времени, равная общей продолжительности всего курса ДЛТ (таблица 8). Аналогично таблице 7, для сравнения приведены результаты расчета по *in vitro* кривой для дицентриков (таблица 1), которые также приводят к существенно, до 10-20 раз, занижению оценки дозы. Причина состоит в том, что при локальном, пролонгированном по времени лучевом воздействии облученные и необлученные лимфоциты перемешиваются в кровяном русле, при этом существенную роль играют процессы пострадиационного восстановления клеток. Все это влияет на дозовую зависимость частоты наблюдаемых после облучения aberrаций, что необходимо учитывать для корректной оценки поглощенной дозы методом биодозиметрии.

Для решения поставленной в работе задачи по совершенствованию биодози-

метрического метода были обследованы две группы лиц, облучившихся в высоких дозах. Для всех обследованных лиц были известны особенности их облучения и фактически поглощенные дозы. При этом ставилась задача сопоставить фактические дозы с оценками, которые следуют из анализа частоты aberrаций и методики применения дозовой зависимости, полученной при лабораторных исследованиях *in vitro*. Основное внимание было обращено на исключение погрешностей при оценке дозы, приводящих к ее занижению как наиболее нежелательного практического недостатка биологической дозиметрии.

Сопоставление частоты дицентриков в подгруппе аварийно облучившихся лиц со спонтанной частотой, которая составляет 1 дицентрик на 1000 клеток [1], показывает их повышенный уровень, который, однако, не позволяет рассчитать дозу облучения. По *in vitro* калибровочной зависимости частоты дицентриков оценка дозы составляет менее 5% от ее фактической величины. Причина состоит в существенном снижении уровня дицентриков за длительный период после облучения. Вместе с тем высокий уровень аномальных моноцентриков, представленных в основном транслокациями, явно указывает на имевшее место существенное радиационное воздействие.

В подгруппе онкологических пациентов расчет доз по *in vitro* калибровочной зависимости частоты дицентриков на момент окончания ДЛТ приводит к дозам облучения от 2,8 Гр до 5,1 Гр, что составляет от 6% до 10% от фактической величины суммарной очаговой дозы. В этом случае причина недооценки дозы заключается в необходимости внесения поправок в калибровочную зависимость для учета локального и пролонгированного характера облучения.

Класс стабильных aberrаций, длительное время проявляющихся в лимфоцитах крови облучившихся лиц, является естественным кандидатом для ретроспективной биологической дозиметрии. Анализ имеющихся результатов наблюдения стабильных aberrаций при облучении *in*

vivo по методу FISH и аномальных моноцентриков стандартным методом позволяет выявить важные закономерности, существенные для совершенствования ретроспективной методики. Так, выявленные в работе количественные закономерности динамики индуцированных стабильных aberrаций (аномальных моноцентриков и транслокаций) позволяют сделать важные заключения об особенностях применения цитогенетического метода для ретроспективной биологической дозиметрии. Форма представления данных в виде отношения частоты стабильных aberrаций к начальной частоте дицентриков позволяет соотнести потенциальные возможности анализа стабильных aberrаций в отдаленном периоде с прекрасно зарекомендовавшим себя в качестве «золотого стандарта» в остром периоде после облучения методом дицентриков [1].

Выявленные особенности динамики индуцированных стабильных aberrаций позволяют сформулировать количественно обоснованные условия их применения для ретроспективной биологической дозиметрии. Тот факт, что частота стабильных aberrаций в лимфоцитах крови облучившихся лиц сохраняется на неизменном уровне в период от 10 лет до 35 лет после облучения, является главным преимуществом применения данного метода для ретроспективной биологической дозиметрии. Вместе с тем очевидно, что *in vitro* дозовая зависимость стабильных aberrаций (транслокаций) в общем случае не может быть использована в качестве калибровочной кривой для ретроспективной оценки индивидуальной дозы. Действительно, если в остром периоде сразу после облучения использование *in vitro* дозовой зависимости транслокаций обосновано в той же степени, как для дицентриков, вследствие их одинаковой вероятности при образовании соответствующих обменных aberrаций, то в отдаленном пострадиационном периоде частота транслокаций снижается, поэтому оценки дозы по *in vitro* дозовой зависимости могут быть существенно за-

нижены. Чтобы устранить такие систематические погрешности в оценке дозы, необходимо учитывать изменение частоты транслокаций с течением времени.

Известно, что аномальные моноцентрики можно проанализировать более простым и дешевым стандартным методом по сравнению с методом FISH. В ряде случаев такой анализ может служить приближенной оценкой частоты транслокаций. Поэтому для целей ретроспективной биодозиметрии метод аномальных моноцентриков может служить определенным дополнением или «суррогатной» заменой метода транслокаций с учетом принятых допущений. При этом следует иметь в виду, что статистическая точность любых биодозиметрических оценок по аномальным моноцентрикам будет существенно ниже, чем по транслокациям, и для ее повышения надо анализировать в несколько раз большее число клеток. В этой связи ретроспективный метод оценки аномальных моноцентриков может быть рекомендован, скорее, в качестве дополнения к другим методам или как ретроспективный биологический индикатор облучения, но не способ окончательного расчета индивидуальной поглощенной дозы.

Биодозиметрические расчеты СОД для онкологических пациентов по сочетанному методу Dolphin+G(x), предложенному авторами ранее [8], подтвердили его состоятельность. Основное достоинство такого метода состоит в том, что при его применении устраняется систематическое занижение оценки дозы по сравнению с прямым применением *in vitro* калибровочной зависимости частоты аберраций от дозы. Для двух из четырех обследованных в данной работе пациентов (П5 и П6) оценки СОД оказались ниже физических величин, а для остальных (П7 и П8) оценки СОД превысили физические значения, подтверждая вывод [8], что индивидуальная вариация оценки дозы может достигать 50% как в сторону занижения, так и ее завышения. В целом, данный способ биодозиметрической оценки дозы по методу Dolphin+G(x), используя

итоговую частоту дицентриков на момент окончания курса ДЛТ, следует рассматривать как полуэмпирический способ расчета индивидуальной локальной дозы, который статистически при большой выборке дает несмещенную оценку. Для расширения области применимости данного подхода и повышения его точности необходимо дальнейшее накопление цитогенетических данных обследования онкологических пациентов с различными локализациями опухолей, наблюдение цитогенетических показателей в динамике после курса ДЛТ, применение современных и эффективных методов анализа аберраций. Помимо практической биологической дозиметрии, выявленные закономерности образования хромосомных повреждений в лимфоцитах крови человека могут быть полезны при анализе индивидуальной радиационной чувствительности клеток человека и хромосомной нестабильности его генома.

Заключение

При выполнении биологической дозиметрии на основе анализа хромосомных аберраций в лимфоцитах крови человека существенным требованием является исключение погрешностей при оценке дозы, приводящих к ее систематическому занижению, как наиболее нежелательному практическому недостатку биологической дозиметрии. При ретроспективной оценке дозы по стабильным аберрациям, а также при оценке локальной дозы по дицентрикам в случае пролонгированного облучения следует избегать непосредственного применения *in vitro* дозовой зависимости соответствующих аберраций для оценки дозы, чтобы исключить систематическое занижение дозы в 2 и 10-20 раз, соответственно. При корректном учете фактора снижения с течением времени индуцированных *in vivo* стабильных аберраций ретроспективная биологическая дозиметрия не приводит к существенному занижению оценки индивидуальной дозы. В случае локального пролонгированного облучения рекомендуется применять ком-

бинированный метод Dolphin+G(x), учитывающий частичное облучение лимфоцитов крови человека и фактор пострадиационного восстановления клеток.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и Правительства Калужской области проекта проведения научных исследований «Совершенствование технологии социальной реабилитации лиц, подвергшихся неконтролируемому радиационному воздействию» проект № 12-16-40021 а(р).

Библиографический список

1. IAEA. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual. IAEA: Vienna, 2001. – 127 p.
2. BiodosEPR-2006 Meeting: Acute dosimetry consensus committee recommendations on biodosimetry applications in events involving uses of radiation by terrorists and radiation accidents. Review / G.A. Alexander [et al.] // Radiation Measurements. – 2007. – V.42, № 6-7. – P.972-996.
3. Ретроспективная оценка доз в отдаленный пострадиационный период различными биологическими методами / А.В. Севаньяев [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2004. – Т.44, №6. – С. 637-652.
4. The incidence of unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from unirradiated and occupationally exposed people / D.C Lloyd. [et al.] // Mutat. Res. – 1980. – V. 72, № 3. – P. 523-532.
5. BiodosEPR-2006 consensus committee report on biodosimetric methods to evaluate radiation doses at long times after exposure / S.L. Simon. [et al.] // Radiation Measurements. – 2007. – V.42, № 6-7. – P. 948-971.
6. Biodosimetry using chromosome aberrations in human lymphocytes / S. Senthamizhchelvan [et al.] // Radiat. Prot. Dosimetry. – 2007. – V. 123, № 2. – P. 241-245.
7. Rapid translocation frequency analysis decades after exposure to ionizing radiation / J.N. Lucas [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 1992. – V. 62, № 1. – P. 53-63.
8. Оценка целесообразности применения биологической дозиметрии на основе анализа хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови больных раком легкого при терапевтическом фракционированном γ -облучении / И.К. Хвостунов [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т. 52, № 5. – С. 467-480.
9. Dolphin, G.W. Biological dosimetry with particular reference to chromosomal aberration analyses. A review of methods / G.W. Dolphin // Handling of radiation accidents. STI/PUB/229 IAEA SM 119/4. Vienna, 1969. – P. 215-224.
10. The dose response relationship obtained at constant irradiation times for the induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by cobalt-60 gamma rays / D. Lloyd. [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 1984. – V. 23, № 3. – P. 179-189.
11. Radiation induced chromosome aberration and the Poisson distribution / A.A Edwards [et al.] // Radiat. Environm. Biophys. – 1979. – V.16, № 2. – P. 89-100.
12. Recent experience in applying the cytogenetic dosimetry assay / I.K. Khvostunov [et al.] // Radiation Measurements. – 2011. – V. 46, N 9. – P. 832-836.
13. Результаты 25-летнего цитогенетического обследования лиц, подвергшихся облучению в различных дозах при аварии на Чернобыльской АЭС / В.Ю. Нугис [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 81-90.
14. A cytogenetic follow-up of some highly irradiated victims of the Chernobyl accident / A.V. Sevan'kaev [et al.] // Radiation Protection Dosimetry. – 2005. – V. 113, № 2. – P. 152-161.
15. Translocation yields in peripheral blood lymphocytes from control Populations / C.A Whitehouse. [et al.] // International Journal of Radiation Biology. – 2005. – V. 81, № 2. – P.139-145.

I.K. Khvostunov, N.N. Shepel, A.V. Sevan'kaev, V.Yu. Nugis,
O.N. Korovchuk, L.V. Kursova, Yu.A. Ragulin

**THE IMPROVEMENT OF METHODS OF BIOLOGICAL DOSIMETRY
BY ANALYSIS OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS INDUCED IN
HUMAN BLOOD LYMPHOCYTES *IN VITRO* AND *IN VIVO***

The investigation of radiation-induced chromosomal aberrations in human blood lymphocytes *in vitro* and *in vivo* was carried out. The stable and unstable aberrations scoring in first division cells fixed at 48 h were studied using metaphase method. The two groups comprised four victims of radiation accidents and four lung cancer patients after radiation therapy were examined. It was found that post-radiation time reduction of radiation induced stable chromosomal aberrations in victims should be taken into account for the purpose to avoid systematic underestimation of absorbed dose. In the case of radiation therapy, when a local prolonged irradiation with very high dose is usually applied, it was pointed out that mixture irradiated and non-irradiated blood lymphocytes together with dose rate effect must be considered as appropriate.

Key words: *biological dosimetry, lymphocyte culture, chromosomal aberrations, dicentrics, translocations*

Поступила 30.01.13