

**СРЕДСТВА И МЕТОДЫ БИОИНДИКАЦИИ «МАЛЫХ» ДОЗ
РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

Легеза В.И., Загородников Г.Г., Резник В.М., Аксенова Н.В.

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, 37 к. 2, НИО Всеармейский медицинский регистр (Министерства обороны
Российской Федерации) НИЦ. 8-812-542-13-08 medregistr@gmail.com*

Резюме: Цитогенетические (анализ хромосомных aberrаций, ЭПР- спектроскопия, индивидуальная флуоресцентная гибридизация *in situ*, микроядерный тест) и гематологические показатели (абсолютная и относительная лимфопения) до настоящего времени остаются важнейшими показателями повреждающего действия ионизирующих излучений на организм. Разработан ряд методов, позволяющих оценить иммунный статус при воздействии «малых» доз. Успешно развивается новое направление биоиндикации радиационно-индуцированных воздействий: геномика (экспрессия генов), протеомика (содержание и биологическая активность белковых продуктов), метаболомика (метаболиты, возникающие при повреждении биомолекул), транскриптомика (изменения в составе рибонуклеиновых кислот).

Ключевые слова: биоиндикация, ионизирующее излучение, «малые» дозы, гематологические, цитогенетические, иммунологические показатели; геномика, метаболомика.

**RESOURCES AND BIOINDICATION METHODS OF “SMALL DOSES” OF
RADIATION INFLUENCE ON THE HUMAN BODY: MODERN STATE OF THE
PROBLEM (ANALYTICAL REVIEW)**

Legeza V.I., Zagorodnikov G.G., Reznik V.M., Aksenova N.V

*Military Medical Academy named by S.M. Kirov, St. Petersburg, Academica Lebedeva
str., 37 K. 2, Research Institute of the All-Army Medical Register (Ministry of Defense of the
Russian Federation) Research center. 8-812-542-13-08 medregistr@gmail.com*

Summary: Cytogenetic (analysis of chromosomal aberrations, EPR spectroscopy, individual *in situ* fluorescence hybridization, micronuclear test) and hematological parameters (absolute and relative lymphopenia) remain the most important indicators of the damaging effects of ionizing radiation on the body. A number of methods have been developed to assess the immune status affected by "small" doses. A new direction of bioindication of radiation-

induced effects is successfully developing: genomics (gene expression), proteomics (content and biological activity of protein products), metabolomics (metabolites that occur when biomolecules are damaged), transcriptomics (changes in the composition of ribonucleic acids).

Key words: bioindication, ionizing radiation, “small” doses, hematological, cytogenetic, immunological indicators; genomics, metabolomics.

Введение. Имеющиеся к настоящему времени данные о возможностях (средствах и методах) биоиндикации последствий низкоэнергетического ионизирующего излучения недостаточны и противоречивы.

Цель. Проанализировать перспективы биоиндикации воздействия на организм млекопитающих «малых» доз ионизирующих излучений.

Методы. Аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, касающейся характеристики средств и методов биоиндикации «малых» доз ионизирующих излучений.

Результаты. В настоящее время большинство специалистов в области радиационной медицины и радиобиологии к «малым» дозам относят дозы ниже 25 сЗв, не приводящих к достоверным изменениям здоровья и не вызывающих т.н. детерминированных радиационных эффектов [2;7;9;11;29].

В то же время существует мнение считать «малыми» уровнями облучения дозы в диапазоне 5 – 50 сЗв, при которых ущерб здоровью по генетическим, тератогенным и канцерогенным эффектам будет минимальным и «социально приемлемым» [11].

Поскольку по определению «малые» дозы ионизирующего излучения не должны вызывать нежелательных клинических эффектов, в качестве методов оценки индивидуальной радиочувствительности к воздействию на организм низкоинтенсивного излучения изучен широкий спектр гематологических, цитогенетических, биохимических, иммунологических и других показателей гомеостаза[1;27;39].

В соответствии с существующей отечественной классификацией различают пять групп показателей, пригодных для биоиндикации лучевых воздействий [8].

- биофизические, отражающие состояние радиационно-химических и физико-химических процессов в биологических системах (регистрация радиационно-индуцированных радикалов методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР), хемилюминесценция сыворотки крови, ультрафиолетовая флуоресценция клеток крови и др.);

- изменения, характеризующие пострadiационные структурные нарушения генома (разрывы в цепи ДНК, нарушения ее структуры);

- цитогенетические, отражающие радиационные повреждения хромосом, соматические мутации (абберации хромосом в метафазе, микроядра, мутационные тесты, хромосомные нарушения в интерфазных ядрах);

- биофизические и биохимические, характеризующие нарушения клеточных мембран (электрофоретическая подвижность клеток, связывание лектинов с мембраной, седиментация эритроцитов в градиенте плотности, возрастание активности лизосомальных ферментов в крови, светорассеивание клеточной мембраны, изменение контактных свойств клеток);

- цитологические, гемато-морфологические и биохимические, отражающие репродуктивную и интерфазную гибель различных клеток (депопуляция кроветворных органов, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, подавление сперматогенеза, разрывы в ДНК лимфоцитов, снижение содержания ДНК и накопление полидезоксирибонуклеотидов в клетках крови, апоптотическая гибель клеток волосяных фолликулов и др.); иммунобактериологические, характеризующие нарушения клеточного и гуморального иммунитета (сдвиги в субпопуляциях лимфоцитов, их способности к стимулированной митогенами пролиферации и выработке иммуноглобулинов и др.).

За рубежом отбор наиболее перспективных средств и методов оценки состояния здоровья лиц, контактирующих или бывших в контакте с РВ и ИИИ, не отличается от отечественных подходов и основывается на изучении показателей состава периферической крови [21;24;29;30;35].

Большинство из перечисленных выше показателей находятся либо в процессе экспериментальной разработки, либо рассматриваются в качестве перспективных для дальнейшего изучения. К числу биофизических методов, реализованных в качестве использующихся в диагностике и индикации лучевых воздействий, относится определение стабильных радикалов методом ЭПР в твердых тканях (зубы, кости). В частности с помощью метода ЭПР зубной эмали можно реконструировать дозу облучения в диапазоне от 0,1 до 20 Гр. К сожалению, ЭПР-спектроскопия неприменима для ранней диагностики лучевого поражения [23].

До настоящего времени наиболее надежными биоиндикаторами лучевого поражения считаются нарушения генома, регистрируемые с помощью цитогенетических методов. Чаще всего для этой цели используется анализ аббераций хромосом в лимфоцитах периферической крови и клетках костного мозга (подсчет дицентриков, ацентрических фрагментов и центрических колец). Наиболее специфическими индикаторами радиационного воздействия считаются обменные абберации хромосомного типа, прежде всего дицентрики и другие полицентрики, составляющие большинство от

регистрируемого числа аберраций и имеющие легко идентифицируемый вид [14;18]. Двухцентровый цитогенетический анализ является «золотым стандартом» цитогенетической биодозиметрии и в настоящее время рекомендован в качестве индикатора радиационного поражения Международным Агентством по атомной энергии (МАГАТЭ) в случае радиационной аварийной ситуации [32;33].

Подсчет аберрантных клеток в костном мозге позволяет уже через 1 сут после облучения определить величину поглощенной дозы в любых участках кроветворной ткани, доступных для пункции (грудина, подвздошной кости, остистые отростки позвончиков) и оценить, таким образом, не только тяжесть, но и степень неравномерности радиационного поражения.

Через 24 ч после однократного γ -облучения установлена дозовая зависимость частоты миелокариоцитов с повреждениями хромосом в диапазоне доз 0,5 – 5 Гр (при последней дозе число аберрантных клеток приближается к 100 %) [30].

Реальная возможность оценки тяжести поражения по этому тесту сохраняется в течение 2 – 4 сут, поскольку в последующем миелокариоциты с абберациями быстро элиминируются из пролиферирующего пула вследствие их репродуктивной гибели.

Более доступен и весьма информативен, судя по опыту цитогенетических исследований у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС, подсчет аберраций хромосом в культуре лимфоцитов периферической крови. Хромосомные аберрации в лимфоцитах сохраняются значительно дольше, чем в клетках костного мозга (нестабильные – несколько недель, стабильные – многие годы). При этом корреляция между выходом аберраций и дозой облучения в диапазоне 1 – 8 Гр сохраняется в течение нескольких недель с момента облучения [3;22].

Разработанная в последние годы техника индивидуальной флуоресцентной гибридизации *insitu* (FISH) позволяет достаточно эффективно анализировать стабильные хромосомные аберрации в лимфоцитах, в частности, транслокации, зависимость выхода которых от дозы облучения сохраняется в течение многих лет [25;40].

В качестве одного из эквивалентов хромосомного анализа предложен т.н. «микроядерный тест» – определение частоты клеток с микроядрами и числа микроядер на клетку фитогемагглютинин – стимулированных культурах лимфоцитов и полихроматофильных эритроцитов костного мозга. Предполагается, что микроядра образуются в основном из ацентрических фрагментов хромосом [42].

В отношении информативности микроядерного теста как индикатора или биодозиметра радиационного воздействия мнения радиобиологов противоречивы. Считается, что необходимы дополнительные исследования по выяснению

закономерностей изменения этого показателя в зависимости от индивидуальной радиочувствительности, возраста и влияния других факторов.

Особый интерес в этой связи представляют данные изучения цитогенетических эффектов малых доз облучения, в частности, у профессионалов, подвергшихся радиационному воздействию в процессе производственной деятельности или нештатных ситуациях; у жителей загрязненных радионуклидами регионов; у участников ликвидации последствий радиационных аварий и др.

Показано, что у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в малых дозах при различных ситуациях (космонавты, принимавшие участие в длительных космических полетах; профессионалы, работающие в радиационно-опасных условиях производства; ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС; облученные жители регионов, загрязненных радионуклидами вследствие радиационных аварий), статистически значимо увеличивается частота стабильных и нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови [6].

Важно отметить также наличие связи между частотой хромосомных aberrаций с соматической патологией, прежде всего с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Таким образом, использование, как классического цитогенетического метода, так и метода флуоресцентной гибридизации *insitu* с ДНК-пробами (FISH) позволяет получить адекватные представления о генотоксических эффектах «малых» доз облучения [9].

Кроме цитогенетических показателей, до настоящего времени важнейшими индикаторами лучевого поражения (в костномозговом диапазоне доз) считаются ранние пострadiационные гематологические нарушения, прежде всего, абсолютная и относительная лимфопения, которые регистрируются уже в первые часы – сутки после облучения.

Показатели клеток периферической крови являются наиболее надежными индикаторами поглощенной дозы облучения. Анализируемые клетки включают гранулоциты, лимфоциты, лейкоциты и тромбоциты. Биодозиметрия на основе изучения параметров периферической крови может использоваться в качестве метода экспресс-диагностики или высокопроизводительной системы анализа лучевого поражения персонала, подвергающегося воздействию непреднамеренных высоких доз радиации, особенно в крупномасштабных сценариях ядерных/радиологических катастроф, связанных с массовыми жертвами [5].

Подсчет количества лимфоцитов позволяет подсказать тяжесть лучевого поражения уже через 48 – 72 ч после облучения, а у лиц с легкой степенью облучения – спустя 1 – 2 сут другой информативный ранний показатель тяжести лучевого воздействия

– определение числа ретикулоцитов в периферической крови и ретикулоцитограмм при равномерном и неравномерном облучении. В последнем случае дозовая зависимость показателя определяется через 48 ч после радиационного воздействия [19].

В более поздние сроки (7 – 9 сут) для оценки степени тяжести лучевого поражения используется подсчет числа лейкоцитов, к 20 сут – количества тромбоцитов в периферической крови [10;38].

При массовых обследованиях ЛПА на ЧАЭС, жителей районов, загрязненных радионуклидами, персонала промышленных ядерных реакторов, работников радиоизотопного производства, рентгенологов, а также лиц других профессий, связанных с источниками ИИ, достоверно значимых изменений количества форменных элементов в периферической крови не выявлено [17]. Отмечены определенные колебания в содержании количества лейкоцитов, эритроцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов в сравнении со среднестатистической нормой, при этом тенденция к нейтро-, лимфо-, тромбоцитопении чаще регистрировалась у лиц, контактировавших с источниками более 10 лет, а выраженность обнаруженных сдвигов увеличивалась в зависимости от продолжительности стажа работы [15]. Важно также отметить, что под влиянием малых доз радиации у ЛПА изменялись мембранные свойства эритроцитов. Так, с помощью метода сканирующей электронной микроскопии у ликвидаторов выявлено снижение количества дискоцитов и увеличение аномальных форм эритроцитов – стоматоцитов, сфероцитов и др. [13]. Предполагается, что дестабилизация клеточных мембран красных кровяных телец может быть обусловлена хроническим оксидативным стрессом.

Показано, также, что у лиц, которые в своей профессиональной деятельности подвергались облучению в течение 5 – 20 лет в среднесуточной дозе $5 \times 10^4 - 1 \times 10^3$ Гр с суммарной дозой за время работы 2 – 4 Гр, у 5 – 40 % наблюдались симптомы хронической лучевой болезни [12].

При меньших мощностях доз (среднесуточная доза $2 \times 10^4 - 3 \times 10^4$ Гр) у 20 – 30 % обследованных лиц отмечалась слабовыраженная лейкопения (4 – 5 тыс. клеток в мкл), а в случаях, когда среднесуточная доза составляла $1 \times 10^4 - 2 \times 10^4$ Гр в течение 5 лет, нестойкая лейкопения, которую правильнее было бы характеризовать как тенденцию, обнаруживалась у 5 % пациентов.

У ЛПА, работающих вахтовым методом в 10 – 30 км зоне ЧАЭС в течение 1 – 5 лет, в 7 % случаев выявлена преходящая лейкопения (стойкая – у 2 %). В подавляющем большинстве показатели периферической крови находились в пределах нормы, у пациентов с отклонениями гематологических показателей их нормализация наблюдалась спустя 2 – 3 года.

Представленные данные свидетельствуют, что дозы ионизирующего излучения порядка 0,1 – 0,4 Гр за год вызывают незначительные количественные и структурно-функциональные отклонения в системе гемопоэза человека.

Третье место по значимости (после цитогенетических нарушений и расстройств гемопоэза) среди средств и методов биоиндикации и биодозиметрии занимают показатели, характеризующие состояние иммунной системы. Предполагается, что в «костномозговом» диапазоне доз облучения по радиочувствительности система иммунитета уступает только системе гемопоэза [16].

Существует ряд методик, позволяющих оценить как качественные, так и количественные параметры иммунного ответа. Они позволяют получить представления об иммунном статусе человека в зависимости от меняющихся внешних и внутренних условий.

Первый этап лабораторных исследований включает общие тесты, позволяющие выявить дефекты в состоянии клеточного и гуморального иммунитета и предусматривает определение:

- количества лейкоцитов;
- относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов;
- относительного и абсолютного содержания лимфоцитов;
- концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных трех классов (М, G, А);
- фагоцитарной активности нейтрофилов.

При выявлении отклонений в значениях вышеперечисленных тестов или при наличии специальных показаний может быть проведено углубленное исследование иммунного статуса с оценкой более тонких расстройств в функционировании иммунной системы (второй этап лабораторных исследований).

Этот этап основан на применении проточной цитометрии и включает определение следующих показателей Т-клеточного звена иммунного ответа:

- общей популяции CD3+ Т-лимфоцитов;
- субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов;
- цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов;
- иммунорегуляторного индекса CD4/CD8+;
- CD19+ В-лимфоцитов.

Для массовых скрининговых исследований отечественными иммунологами предложен метод оценки иммунного статуса, предусматривающий проведение лабораторной диагностики нарушений иммунитета на основе специальных карт,

позволяющих диагностировать дисфункцию иммунной системы. Основу диагностических карт составляют клинические признаки наличия одного и более иммунопатологических синдромов: инфекционного, аллергического, аутоиммунного, иммунопролиферативного.

Указанная методология успешно применялась при обследовании ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения территорий, загрязненных радионуклидами вследствие чернойбыльской катастрофы и аварии на НПО «Маяк». Полученные результаты свидетельствуют, что подобный подход будет полезен и при обследовании лиц, занятых на работах с РВ и источниками ИИ в учреждениях МО РФ.

Имеющиеся к настоящему времени данные о радиочувствительности иммунокомпетентных клеток человека (полученные в условиях облучения *invitro*) свидетельствуют, что наименее резистентными к радиационному воздействию являются кортикальные тимциты тимуса (D_0 составляет 0,5 – 1,0 сЗв), ЕК – клетки (естественные киллеры, большие гранулодержающие лимфоциты (БГЛ)). D_0 (доза, необходимая для снижения выживаемости клеток до 37 %) для большинства других представителей этого ряда (Е- и В-лимфоциты крови, клетки-предшественники тимоцитов, макрофагальные А-клетки, В-плазмоциты и др.) колеблется в пределах 2,0 – 5,0 сЗв [16].

В связи с вышеизложенным несколько неожиданными оказались результаты иммунологического мониторинга лиц, подвергшихся комбинированному воздействию малых доз ИИ и факторов нелучевой этиологии, обуславливающих развитие хронического психозмоционального стресса. Особенно впечатляющими в этом отношении были данные обследования ЛПА на ЧАЭС.

В частности, при обследовании ЛПА, работавших на станции в 1986 – 1987 гг. и облученных в суммарной дозе 0,25 сЗв установлено, что количество БГЛ снизилось к концу их пребывания в зоне аварии почти на 80 % от исходного уровня, отмечалось снижение показателей Т-клеточного иммунитета, уменьшалась антителозависимая клеточная цитотоксичность лимфоцитов [4]. Важно отметить, что угнетение ЕК-активности, повышение частоты возникновения вирусных и бактериальных заболеваний, злокачественных новообразований и др., сохранялась у ЛПА и жителей 30 км зоны в течение ряда лет.

Факторы гуморального иммунитета у ЛПА оказались более устойчивыми к экстремальным условиям аварии, хотя и в этом случае отмечено снижение титров антистафилококковых и антистрептококковых антител, угнетение бактерицидной и переваривающей активности нейтрофилов и моноцитов.

В многочисленных исследованиях показано, что у ликвидаторов часто наблюдаются изменения гематоиммунного гомеостаза, характерные для вторичных радиационных иммунодефицитов, приводящих к учащению возникновения вирусных и бактериальных инфекций, снижению противоопухолевого надзора. Возникающие нарушения в распознавании антигена способствуют формированию аутоиммунной патологии. Гиперактивный иммунный ответ, индуцированный повышенным синтезом противовоспалительных цитокинов, способствует развитию у ЛПА атопической аллергии, а также играет важную роль в патогенезе заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, первичных остеопатий [8].

У профессионалов, работающих с источниками ИИ около 10 – 15 лет и облученных в течение этого периода в суммарной дозе около 2 Гр, отмечено подавление комплементарной активности сыворотки крови; снижение фагоцитарной и бактерицидной активности лейкоцитов и сыворотки крови; уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов, нестойкие изменения основных показателей неспецифической резистентности.

Выявленные изменения у лиц, подвергшихся профессиональному облучению с мощностью дозы 0,01 – 0,02 Гр/год в течение 10 – 15 лет, отмечены не более чем у 10 – 25 % обследованных, а при дозе 0,005 – 0,05 Гр/год достоверных изменений гематоиммунных показателей выявлено не было [15].

Данные об изменении иммунного статуса у ЛПА на ЧАЭС неоднозначны, что, по-видимому, обусловлено отсутствием достаточно надежных сведений о полученных ликвидаторами дозовых нагрузках. Тем не менее, имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии грубых нарушений иммунитета в отдаленные сроки после аварии, за исключением дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов [15;31].

В целом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при облучении человека в дозах 0,2 – 0,5 Гр в течение года или при хроническом воздействии примерно в течении 10 лет с мощностью дозы 0,05 – 0,15 Гр в год можно охарактеризовать как иммунологическую недостаточность легкой степени.

Приведенные данные достаточно убедительно свидетельствуют, что иммунный статус организма является одним из важных показателей здоровья и преморбидных состояний, определяющим устойчивость к изменяющимся условиям окружающей среды, особенно осложняющихся чрезвычайными ситуациями. В связи с этим оценку уровня адаптивного иммунитета следует отнести к мероприятиям, безусловно необходимым для мониторинга состояния здоровья лиц опасных профессий, в т.ч. и занятых на работах с источниками ИИ и РВ в учреждениях МО РФ.

Заключительная часть статьи посвящена обзору новых методов радиационной дозиметрии, разрабатываемых в последние годы за рубежом.

Как уже указывалось выше, в радиационной медицине до сих пор «золотым стандартом» является анализ дицентрических хромосомных aberrаций периферических лимфоцитов. Однако данный метод имеет ряд очевидных недостатков, главным из которых являются трудоемкость и значительные временные затраты. Одним из многообещающих направлений развития радиационной биодозиметрии является использование для этой цели метаболомики. Этим термином обозначают широкомасштабные скрининговые исследования глобальной совокупности небольших биомолекул метаболом, представляющих собой промежуточные и конечные продукты обмена веществ в клетках, тканях и целостном организме. В настоящее время метаболомический анализ широко применяется в различных областях науки и техники, в том числе и медицины, например, физиологии, общей патологии, токсикологии и т.д. Бурному развитию метаболомического подхода способствовало использование мощных современных методов лабораторного анализа, таких как спектрометрия на базе ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия, жидкостная и газовая хроматография и ряда других методов в сочетании с новыми приемами статистического анализа типа метода главных компонент и метода частных наименьших квадратов. Важно, что для исследования подходят не только внутренние среды организма, но и внешние выделения, например, моча.

В результате удалось обнаружить ряд специфических биомаркеров облучения, позволяющих не только установить факт радиационного воздействия, но и количественно оценить его последствия. В качестве примера таких биомаркеров можно привести полиамины. Последние представляют собой алифатические поликатионы, находящиеся в доступных для идентификации количествах в каждой клетке организма. Конкретными примерами являются такие распространенные и хорошо изученные вещества как путресцин, спермидин и спермин, играющие важную роль в поддержании нормального функционирования организма, в частности микромолекул типа ДНК, РНК, протеинов и др. На мышинной модели общего гамма-облучения в сублетальной дозе 6 Гр показано значительное повышение уровня спермидина через 12 ч после экспозиции в сравнении с контрольной группой животных [41].

Метаболический анализ подходит для изучения биомаркеров не только высоких доз облучения, но и малых. Например, показано, что фенилацетилглицин может служить маркером высоких доз, а ксантуреновая кислота, ацилкарнитины (такие как гексаноил-карнитин, пропеноил-карнитин) – малых доз. Некоторые маркеры могут детерминировать

как большие, так и малые дозы облучения в связи с ранней направленностью их изменений, например, рибофлавин.

Метаболомика позволяет проводить радиационную дозиметрию не только при внешнем облучении, но и при инкорпорации радиоактивных веществ. Более того, метаболический анализ может быть даже изотоп-специфичным. Например, изолейцин/лейцин, изовалерилкарнитин, изотионовая кислота могут быть показателями инкорпорации изотопа Cs^{137} , ксантуреновая кислота, рибофлавин, ретиноевая кислота – Sr^{90} и т.д. В этом плане метаболический анализ явно превосходит возможности классического цитогенетического [26;34].

Другим многообещающим направлением радиационной биодозиметрии является анализ микро-РНК. Последние представляют собой небольшие (до 22 нуклеотидов) фрагменты некодируемой РНК, регулирующие процессы посттранскрипционной активности РНК. Эффективность использования микро-РНК в качестве биомаркеров облучения уже прошла тестирование на нечеловекообразных обезьянах. Выявлено 7 видов перспективных в этом отношении микро-РНК: miR-30a, miR-126, miR-133a, miR-133b, miR-150, miR-215, miR-375 [20;28].

Существенный прогресс в области радиационной дозиметрии связан не только с метаболомикой и транскриптомикой, но также и с другими областями биотехнологии, такими как геномика и протеомика [26].

Ряд цитокинов, хемокинов и других белков могут быть использованы в качестве кандидата в белковые биомаркеры радиационного поражения. К ним относятся интерлейкин-6, (IL-6), С-реактивный протеин (CRP), амилоид А сыворотки (SAA), fms-лигандкиназа 3 тирозина (fit3L), и salivary α -амилаза и др. [36;35].

Следует заметить, что все перечисленные методы радиационной дозиметрии находятся пока на стадии доклинических испытаний. В связи с этим в повседневной практике продолжают применяться главным образом традиционные методы дозиметрии, общепризнанные международным экспертным сообществом. Данное требование особенно важно, т.к. на основе дозиметрии принимаются ответственные решения, например, о необходимости стационарного лечения, отпуска по болезни, увольнения из Вооруженных Сил и назначения инвалидности и т. д. Поэтому практическая дозиметрия должна быть безукоризненно устойчива к возможному юридическому тестированию на методическую адекватность, т.е., она должна быть такой, чтобы ее результаты нельзя было оспорить в судебном порядке.

Литература

1. Башарин В.А., Зацепин В.В., Карамулин М.А., Чеховских Ю.С., Завирский А.В., Гайдук С.В., Антушевич А.Е. Биологическая дозиметрия – современные возможности и перспективы диагностики острых радиационных поражений // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 4(68). С. 228-234.
2. Болдырева В.В., Овчарова В.Н. Итоги 30-летнего радиационно-гигиенического мониторинга на территориях Тульской области, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9. № 2. С. 48–55.
3. Гераськин С.А., Севанькаев А.В. Универсальный характер закономерностей индукции цитогенетических повреждений низкодозовым облучением и проблема оценки генетического риска // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. № 1 (39). С. 35–40.
4. Евдокимов В.И., Попов В.И., Романович И.К. Медико-биологические аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по материалам диссертационных работ, 1990-2015 гг.) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 3 (55). С. 158–161.
5. Иванов В.К., Цыб А.Ф. Радиационно-эпидемиологический анализ последствий Чернобыльской катастрофы на основе данных Российского государственного медико-дозиметрического регистра / Последствия Чернобыльской катастрофы. Здоровье человека // Под ред. Е.Б. Бурлаковой. М., 1986. С. 10–23.
6. Иванов И.В. Исходная реактивность организма и радиационные воздействия в малых дозах. // М.: Изд-во РМАПО, 2010. С. 272.
7. Кеирим-Маркус И.Б. Ещё о регламентации облучения человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2000. Т. 45, № 3. С. 41–44.
8. Комар В.Е. Современное состояние проблемы биологической индикации лучевых поражений // Радиобиология. 2002. Т. 32. № 1. С. 84–97.
9. Лютых П.П., Долгих А.П. Нестохастические эффекты длительного хронического облучения человека ионизирующим излучением в малых дозах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1997. Т. 42. №3. С. 51–58.
10. Легеза В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е. Радиобиология, радиационная физиология и медицина: словарь-справочник // СПб.: Изд-во «Фолиант», 2017. (3-е изд., испр. и доп.).
11. Петин В.Г. Биологические эффекты, индуцируемые малыми дозами ионизирующего излучения: не пришло ли время для смены парадигмы? / Актуальные

проблемы биологии и экологии // Под ред. А.В. Селиховкина. Санкт-Петербург: СПбГЛТА, 2011. С. 270–280.

12. Разумов А.Н., Матюхин В.А. Основные аспекты методологии проведения оценки уровня здоровья человека в условиях неблагоприятного радиационного окружения // Российский журнал восстановительной медицины. 2018. № 1. С. 3–13.

13. Снигирева Г.П. Последствия воздействия ионизирующих излучений: цитогенетические изменения в лимфоцитах крови человека // Автореферат диссертации доктора биологических наук. М.: 2009. С. 40.

14. Снигирева Г.П., Богомазова А.Н., Новицкая Н.Н., Федоренко Б.С., Хазинс Е.Д. Опыт применения цитогенетического метода в радиационных исследованиях // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008. Приложение 1. № 3(23). С. 184–185.

15. Туков А.Р., Дзагоева Л.Г. Сравнительный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работавших на предприятиях атомной промышленности и атомных электростанциях России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2002. №4 (47). С. 27–33.

16. Хаитов Р.М., Аклеев А.В., Кофиади И.А. Индивидуальная радиочувствительность и иммунитет: национальное руководство // Челябинск: 2018. С. 216.

17. Цыб А.Ф., Иванов В.Л., Максютлов М.А., Горский А.И., Питкевич В.А., Растопчин Е.М., Чекин С.Ю., Косоголов А.П. Оценка показателей заболеваемости и смертности для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинские аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. М.: ЦНИИ Атоминформ, 1995. С. 114–129.

18. Шевченко В.А., Снигирева Г.П. Значимость цитогенетического обследования для оценки последствий Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиозэкология. 2006. Т. 46. № 2. С. 133–139.

19. Ярмоненко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2000. № 3 (45). С. 5–32.

20. Acharya S.S., Fender W., Watson J., Hamiton A., Pan Y., Gaudiano E., Moskwa P., Bhanja P., Saha S., Guha C., Parmar K., Chowdhury D. Serum microRNA are early indicators of survival after radiation-induced hematopoietic injure // Science translation medicine. 2015 Vol. 7. №287. P. 287.

21. Bensimon Etsol, DosiKit J., Bettencourt C., Altmeyer S., Paget V., Ugolin N., Chevillard S. A new immunoassay for fast radiation biodosimetry of hair and blood samples // Radiat Res. 2018 Nov;190(5):473-482. doi: 10.1667/RR15136.1.
22. Blakely W.F., Madrid J.P., Sandgren D.J. Biodosimetry medical recording-use of the Biodosimetry Assessment Tool. // Health Phys. 2010 Nov; 99 Suppl 5: S. 184-91.
23. Chen Z., Coy S.L., Pannkuk E.L., Laiakis E.C., Jr. Fornace A.J., Vouros P. Differential mobility spectrometry-mass spectrometry (GC-MS) in radiation biodosimetry: Rapid and high-throughput quantitation of multiple radiation biomarkers in nonhuman primate urine // J Am Soc Mass Spectrom. 2018 Aug;29(8):1650-1664. doi: 10.1007/s13361-018-1977-z.
24. Flood A.B., Ali A.N., Boyle H.K., Du G., Satinsky V.A., Swarts S.G., Williams B.B., Demidenko E., Schreiber W., Swartz HM. Evaluating the special needs of the military for radiation biodosimetry for tactical warfare against deployed troops: Comparing military to civilian needs for biodosimetry methods // Health Phys. 2016 Aug;111(2):169-82. doi: 10.1097/HP.0...538.
25. Grégoire. E., Roy L., Buard V., Delbos M., Durand V., Martin-Bodiot C., Voisin P., Sorokine-Durm I., Vaurijoux A., Voisin P., Baldeyron C., Barquinero J.F. Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry // Int J Radiat Biol. 2018; 94(3):248-258. doi: 10.1080/09553002.2018.1427903.
26. Herodin, F., Richard S., Grenie N., Arvers P. Assessment of total- and partial-body irradiation in a baboon model: preliminary results of a kinetic study including clinical, physical, and biological parameters // Health Phys 2012, Aug; 103(2): 143–9.
27. Jacob, N.K., Cooley J.V., Yee T.N., Jacob J., Alder H., Wicramasinghe P., Maclean K.H., Chakravarti A. Identification of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry // PloS one - 2013. Vol.8. № 2. 3.
28. Jacobs A.R., Guyon T., Headley V., Nair M., Ricketts W., Gray G., Wong JYC., Chao N., Terbrueggen R. Role of high throughput biodosimetry test in treatment prioritization after a nuclear incident // International journal of radiation biology. 2018. P.3.
29. Milner E.E., Daxon E.G., Anastasio M.T., Nesler J.T., Miller R.L., Blakely W.F. Concepts of Operations (CONOPS) for Biodosimetry Tools Employed in Operational Environments // Health physics. 2016. Vol.110. №4. P. 370-379.
30. Nimke S., Sharma K., Saraswathy R., Chandna S. Biodosimetry // Health Phys. 2019 Feb 1. doi: 10.1097/HP.0...975.
31. Pannkuk E.L., Forance Jr.A., Laiakis E.C. Metabolomic applications in radiation biodosimetry: exploring radiation effects through small molecules // International Journal of Radiation biology. 2017. Vol 93, № 10. P. 1151–1176.

32. Radiation Health Protection Manual. NAVMED P-5055 (August 2001) / Bureau of Medicine and Surgery. Washington, D.C. 20372-5300. 58 p. URL: <https://fas.org/irp/doddir/milmed/rhpm>.
33. Radiological Control Manual / United States Department of Energy. Updated 28 August 2017. 220 p. PDF. URL: <http://wwwgroup.slac.stanford.edu/esh/documents/RCM>.
34. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L., Hauer-Jensen M., Pollard H.D. Use of biomarkers for assessing radiation injury and efficacy of countermeasures // Expert review of molecular diagnostics. 2016. Vol. 16 № 1. P. 65-81.
35. Smith T., Escalona M., Ryan T., Livingston G.K., Sanders J.T., Balajee A.S. Extension of lymphocyte viability for radiation biodosimetry: Potential implications for radiological/nuclear mass casualty incidents // J Cell Biochem. 2018. doi: 10.1002/jcb.28150.
36. Sproull M.T., Kramp T., Tandle A., Shankavaram U., Camphausen K.. Serum amyloid A as a biomarker for radiation exposure // Radiation research. 2015. Vol. 184. №1. P.14-23.
37. Sproull M.T., Camphausen K.A., Koblenitz G.D. Biodosimetry: A future tool for medical management of radiological emergencies // Health security. 2017. Vol. 15. № 6. P. 599-610.
38. Sproull M. Camphausen K. State-of-the-Art Advances in Radiation Biodosimetry for Mass Casualty Events Involving Radiation Exposure // Radiat Res. 2016. Vol 186, No 5. P. 423–435. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123440/pdf/nihms-831413>.
39. Swartz. H.M., Williams B.B., Flood A.B. Overview of the principles and practice of biodosimetry // Radiation and environmental biophysics. -2014. Vol. 53. №2. P. 221-232.
40. Terzoudi G.I., Pantelias G., Darroudi F., Barszczewska K., Buraczewska I., Depuydt J., Georgieva D., Hadjidekova V., Hatzi V., Karachristou I., Karakosta M., Meschini R., M'Kacher R., Montoro A., Palitti F., Pantelias A., Pepe G., Ricoul M., Sabatier L., Sebastia N., Sommer S., Vral A., Zafiropoulos D., Wojcik A. Dose assessment intercomparisons within the RENEB network using G0-lymphocyte prematurely condensed chromosomes (PCC assay) // International journal of radiation biology. 2017. Vol. 93. № 1. P. 48-57.
41. Tomasik B., Fendler W., Chowdhury D. Serum microRNAs – potent biomarkers for radiation biodosimetry // Oncotarget. 2018, Vol 9, No 18. P. 14038–14039. 2 p. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865649/pdf/oncotarget-09-14038>.
42. Vral A., Fenech M., Thierens H. The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionising radiation exposure //Mutagenesis. 2011. Vol. 26. № 1. P. 11-17.

References

1. Basharin V.A., Zatsepin V. V., Karamulin M.A., Chekhov Yu.S., Zavirsky A.V., Gaiduk S.V., Antushevich A.E. Biological dosimetry – modern possibilities and prospects for diagnosing acute radiation injuries // Bulletin of the Russian Military medical Academy. 2019-№ 4(68). P. 228-234 [In Russian].
2. Boldyreva V.V., Ovcharova V.N. Results of 30-year radiation-hygienic monitoring in the territories of the Tula region that were exposed to radioactive contamination as a result of the Chernobyl accident. 2016. Vol. 9. № 2. P. 48-55 [In Russian].
3. Geraskin S.A., Sevankaev A.V. The Universal nature of the laws of induction of cytogenetic damage by low-dose irradiation and the problem of assessing the genetic risk // Radiation biology. Radioecology. 1995. № 1 (39). P. 35-40 [In Russian].
4. Evdokimov V.I., Popov V.I., Romanovich I.K. Medico-biological aspects of liquidation of consequences of the Chernobyl accident (based on the materials of dissertations, 1990-2015) // Bulletin of the Russian Military medical Academy. 2016. № 3 (55). - P. 158-161 [In Russian].
5. Ivanov, V.K., Tsyb A.F. Radiation and epidemiological analysis of the consequences of the Chernobyl disaster based on data from the Russian state medical dosimetric register / Consequences of the Chernobyl disaster. Humanhealth // Edited by E.B. Burlakova. M., 1986. P. 10-23 [In Russian].
6. Ivanov I.V. Initial reactivity of the body and radiation effects in small doses. // M.: publishing house of Russian Academy of, 2010.-P. 272 [In Russian].
7. Keirim-Markus I.B. More about regulation of human irradiation // Medical radiology and radiation safety. -2000. Vol. 45, № 3. P. 41-44 [In Russian].
8. Komar V. E. Current state of the problem of biological indication of radiation lesions // Radiobiology. 2002. Vol. 32. № 1. P. 84-97 [In Russian].
9. Liutykh P.P., Dolgikh A.P. Non-stochastic effects of long-term chronic human exposure to ionizing radiation in small doses // Medical radiology and radiation safety. -1997. Vol. 42. № 3. -P. 51-58 [In Russian].
10. Legeza V.I., Ushakov I.B., Grebenyuk A.N., Antusevich A.E. Radiobiology, radiation physiology and medicine: the dictionary-directory // SPb. Foliopublishinghouse, 2017. (3rd izd. ispr. and extra) [In Russian].
11. Petin, V.G. Biological effects induced by small doses of ionizing radiation: is it time for a paradigm shift? / Actual problems of biology and ecology // Under the editorship of A.V. Selikhovkin. Saint Petersburg: Spbglt, 2011. P. 270-280 [In Russian].

12. Razumov A.N., Matyukhin, V.A. Basic aspects of the methodology for assessing the level of human health in an unfavorable radiation environment // Russian journal of restorative medicine. 2018. № 1. P. 3-13 [In Russian].
13. Snigireva G. P. Consequences of exposure to ionizing radiation: cytogenetic changes in human blood lymphocytes // abstract of the dissertation of the doctor of biological Sciences. M. 2009. P. 40 [In Russian].
14. Snigireva G.P., Bogomazova A.N., Novitskaya N.N., Fedorenko B.S., Hazins E.D. Experience of using the cytogenetic method in radiation research // Bulletin of the Russian military medical Academy. 2008. Appendix 1. № 3 (23). P. 184-185 [In Russian].
15. Tukov A.R., Dzagoeva L.G. Comparative analysis of cancer incidence and mortality in liquidators of the Chernobyl accident, worked at the enterprises of nuclear industry and nuclear power plants in Russia // Medical radiology and radiation safety. 2002. № 4 (47). P. 27-33 [In Russian].
16. Khaitov R.M., Akleev A.V., Kofiadi I.A. Individual radiosensitivity and immunity: national guidelines // Chelyabinsk: 2018. P. 216 [In Russian].
17. Tsyb A.F., Ivanov V.L., Maksyutov M.A., Gorsky A.I., Pitkevich V.A., Rostopchin E.M., Chekin S.Yu., Kosogorov A.P. Evaluation of morbidity and mortality for participants of liquidation of consequences of Chernobyl accident // Health aspects of liquidation of consequences of Chernobyl accident. - Moscow: TsNII ATOMINFORM, 1995. P. 114-129 [In Russian].
18. Shevchenko V.A., Snigireva G.P. Significance of cytogenetic examination for assessing the consequences of the Chernobyl disaster // Radiation biology. Radioecology. 2006. T. 46. -№ 2. P. 133-139 [In Russian].
19. Yarmonenko S.P. Low radiation levels and health // Medical radiology and radiation safety. 2000. № 3 (45). P. 5-32 [In Russian].
20. Acharya S.S., Fender W., Watson J., Hamiton A., Pan Y., Gaudiano E., Moskwa P., Bhanja P., Saha S., Guha C., Parmar K., Chowdhury D. Serum microRNA are early indicators of survival after radiation-induced hematopoietic injure // Science translation medicine. 2015 Vol. 7. №287. P. 287.
21. Bensimon Etsol, DosiKit J., Bettencourt C., Altmeyer S., Paget V., Ugolin N., Chevillard S. A new immunoassay for fast radiation biodosimetry of hair and blood samples // Radiat Res. 2018 Nov;190(5):473-482. doi: 10.1667/RR15136.1.
22. Blakely W.F., Madrid J.P., Sandgren D.J. Biodosimetry medical recording-use of the Biodosimetry Assessment Tool. // Health Phys. 2010 Nov; 99 Suppl 5: S. 184-91.

23. Chen Z., Coy S.L., Pannkuk E.L., Laiakis E.C., Jr. Fornace A.J., Vouros P. Differential mobility spectrometry-mass spectrometry (GC-MS) in radiation biodosimetry: Rapid and high-throughput quantitation of multiple radiation biomarkers in nonhuman primate urine // *J Am Soc Mass Spectrom.* 2018 Aug;29(8):1650-1664. doi: 10.1007/s13361-018-1977-z.
24. Flood A.B., Ali A.N., Boyle H.K., Du G., Satinsky V.A., Swarts S.G., Williams B.B., Demidenko E., Schreiber W., Swartz HM. Evaluating the special needs of the military for radiation biodosimetry for tactical warfare against deployed troops: Comparing military to civilian needs for biodosimetry methods // *Health Phys.* 2016 Aug;111(2):169-82. doi: 10.1097/HP.0...538.
25. Grégoire. E., Roy L., Buard V., Delbos M., Durand V., Martin-Bodiot C., Voisin P., Sorokine-Durm I., Vaurijoux A., Voisin P., Baldeyron C., Barquinero J.F. Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry // *Int J Radiat Biol.* 2018 Mar;94(3):248-258. doi: 10.1080/09553002.2018.1427903.
26. Herodin, F., Richard S., Grenie N., Arvers P. Assessment of total- and partial-body irradiation in a baboon model: preliminary results of a kinetic study including clinical, physical, and biological parameters // *Health Phys* 2012, Aug; 103(2): 143–9.
27. Jacob, N.K., Cooley J.V., Yee T.N., Jacob J., Alder H., Wicramasinghe P., Maclean K.H., Chakravarti A. Identification of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry // *PloS one* 2013. Vol.8. № 2. – 3.
28. Jacobs A.R., Guyon T., Headley V., Nair M., Ricketts W., Gray G., Wong JYC., Chao N., Terbrueggen R. Role of high throughput biodosimetry test in treatment prioritization after a nuclear incident // *International journal of radiation biology.* 2018. P.3.
29. Milner E.E., Daxon E.G., Anastasio M.T., Nesler J.T., Miller R.L., Blakely W.F. Concepts of Operations (CONOPS) for Biodosimetry Tools Employed in Operational Environments // *Health physics.* 2016. Vol.110. №4. P. 370-379.
30. Nimke S., Sharma K., Saraswathy R., Chandna S. Biodosimetry // *Health Phys.* 2019 Feb 1. doi: 10.1097/HP.0...975.
31. Pannkuk E.L., Forance Jr.A., Laiakis E.C. Metabolomic applications in radiation biodosimetry: exploring radiation effects through small molecules // *International Journal of Radiation biology.* 2017. Vol 93, № 10. P. 1151–1176.
32. Radiation Health Protection Manual. NAVMED P-5055 (August 2001) / Bureau of Medicine and Surgery. Washington, D.C. 20372-5300. 58 p. URL: <https://fas.org/irp/doddir/milmed/rhpm>.
33. Radiological Control Manual / United States Department of Energy. Updated 28 August 2017. 220 p. PDF. URL: <http://wwwgroup.slac.stanford.edu/esh/documents/RCM>.

34. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L., Hauer-Jensen M., Pollard H.D. Use of biomarkers for assessing radiation injury and efficacy of countermeasures // Expert review of molecular diagnostics. 2016. Vol. 16 № 1. P. 65-81.
35. Smith T., Escalona M., Ryan T., Livingston G.K., Sanders J.T., Balajee A.S. Extension of lymphocyte viability for radiation biodosimetry: Potential implications for radiological/nuclear mass casualty incidents // J Cell Biochem. 2018. doi: 10.1002/jcb.28150.
36. Sproull M.T., Kramp T., Tandle A., Shankavaram U., Camphausen K.. Serum amyloid A as a biomarker for radiation exposure // Radiation research. 2015. Vol. 184. №1. P.14-23.
37. Sproull M.T., Camphausen K.A., Koblenntz G.D. Biodosimetry: A future tool for medical management of radiological emergencies // Health security. 2017. Vol. 15. № 6. P. 599-610.
38. Sproull M. Camphausen K. State-of-the-Art Advances in Radiation Biodosimetry for Mass Casualty Events Involving Radiation Exposure // Radiat Res. 2016. Vol 186, Noo 5. P. 423–435. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123440/pdf/nihms-831413>.
39. Swartz. H.M., Wiliams B.B., Flood A.B. Overview of the principles and practice of biodosimetry // Radiation and environmental biophysics. 2014/ Vol. 53. №2. P. 221-232.
40. Terzoudi G.I., Pantelias G., Darroudi F., Barszczewska K., Buraczewska I., Depuydt J., Georgieva D., Hadjidekova V., Hatzi V., Karachristou I., Karakosta M., Meschini R., M'Kacher R., Montoro A., Palitti F., Pantelias A., Pepe G., Ricoul M., Sabatier L., Sebastià N., Sommer S., Vral A., Zafiropoulos D., Wojcik A. Dose assessment intercomparisons within the RENEB network using G0-lymphocyte prematurely condensed chromosomes (PCC assay) // International journal of radiation biology. 2017. Vol. 93. № 1. P. 48-57.
41. Tomasik B., Fendler W., Chowdhury D. Serum microRNAs – potent biomarkers for radiation biodosimetry // Oncotarget. 2018, Vol 9, No 18. P. 14038–14039. 2 p. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865649/pdf/oncotarget-09-14038>.
42. Vral A., Fenech M., Thierens H. The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionising radiation exposure //Mutagenesis. 2011. Vol. 26. № 1. P. 11-17.