

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОЗИМЕТРИИ: СОЗДАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ БИОДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ СИСТЕМ (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Южно-Уральский институт биофизики
(Россия, Челябинская область, г. Озерск, Озерское шоссе, д. 19)

Актуальность. В случае крупномасштабных радиационных инцидентов биологическая дозиметрия является важным инструментом, который может обеспечить своевременную оценку доз облучения, провести идентификацию лиц, подвергшихся облучению, для определения дальнейшего медицинского сопровождения.

Цель – оценка возможности использования нескольких биологических маркеров для создания комплексной биодозиметрической системы на основе данных литературы.

Методология. Поиск литературных источников проводился по базам данных MEDLINE, в поисковых системах PubMed, CyberLeninka, elibrary.ru с использованием терминов: радиация, облучение, биодозиметрия. В обзоре представлены результаты исследований из полнотекстовых источников литературы на английском языке.

Результаты и их анализ. Анализ литературных данных показал, что в зависимости от сценария инцидента для получения оценок доз с оптимальной скоростью и точностью можно применять комплекс различных биодозиметрических методов. Биологическая дозиметрия, используемая наряду с физической дозиметрией и клинической оценкой, позволяет определить степень воздействия ионизирующего излучения на отдельных пострадавших и лучшую терапевтическую стратегию. Комплексное применение нескольких биологических маркеров в биодозиметрической системе позволяет получать надежные оценки дозы облучения.

Заключение. Анализ данных, представленных в обзоре, показал, что совместное использование нескольких биологических маркеров и создание комплексной биодозиметрической системы позволит получить более точную оценку дозы облучения, что особенно актуально в случае радиационных аварий и инцидентов, когда данные физической дозиметрии отсутствуют.

Ключевые слова: радиобиология, радиационная гигиена, облучение, биологические маркеры, биологическая дозиметрия.

Одним из наиболее неблагоприятных последствий действия ионизирующих излучений на организм человека является развитие онкологических заболеваний, в том числе и при малых уровнях воздействия. Однако исследования по оценке риска для здоровья при малых дозах и низких мощностях дозы (менее 100 мЗв и/или 0,1 мЗв/мин⁻¹) ограничены в связи с недостатком данных [13]. Объединение эпидемиологических и биологических исследований, включающих биологические маркеры и биологические дозиметры, позволит более точно оценить величины риска для здоровья человека в условиях облучения [4, 25, 26, 37]. В любом случае информация, полученная с помощью биологической дозиметрии, будет способствовать сокращению систематических ошибок, связанных

с ограничениями проводимых исследований, обусловленными неопределенностями доз облучения, и следовательно, позволит получить более точную оценку зависимости доза–эффект.

Использование нескольких биологических маркеров в биодозиметрии наиболее актуально при крупномасштабных радиационных авариях. В этом случае оценку дозы облучения получают при использовании комбинации различных методов. В основном используют клинические, гематологические, цитогенетические и биофизические тесты. В таблице представлено краткое описание методов, используемых в настоящее время для определения биологических маркеров (биодозиметров) при различных сценариях облучения согласно исследованию [39].

✉ Сотник Наталья Валерьевна – науч. сотр., Юж.-Урал. ин-т биофизики (Россия, 456780, Челябинская обл., г. Озерск, Озерское шоссе, д. 19), e-mail: clinic@subi.su;

Рыбкина Валентина Львовна – д-р мед. наук, зав. лаб., Юж.-Урал. ин-т биофизики (Россия, 456780, Челябинская обл., г. Озерск, Озерское шоссе, д. 19), e-mail: clinic@subi.su;

Азизова Тамара Васильевна – канд. мед. наук, зам. директора по науке, зав. клинич. отд., Юж.-Урал. ин-т биофизики (Россия, 456780, Челябинская обл., г. Озерск, Озерское шоссе, д. 19), e-mail: clinic@subi.su

Методы определения биологических маркеров
(биодозиметров) облучения

Облучение всего тела	Локальное облучение	Хроническое облучение
<i>Клинические тесты:</i> определение времени появления и выраженности симптомов (значимы при сортировке пострадавших)	<i>Тесты поражения кожи:</i> регистрация клинических симптомов транзиторной эритемы, эпиляции, стойкой эритемы, уменьшения толщины волос, времени появления ожогов кожи	<i>Генетические тесты:</i> определение мутации в локусе гликофорина А, приводящей к дозозависимой модификации белков мембраны эритроцитов
<i>Гематологические тесты:</i> 1) измерение количества лимфоцитов через 48–72 ч после облучения; 2) измерение количества нейтрофильных гранулоцитов в динамике	<i>Гематологические тесты:</i> исследование костного мозга из разных участков тела	<i>Цитогенетические тесты:</i> 1) анализ дицентриков с поправкой на элиминацию; 2) подсчет транслокаций
<i>Цитогенетические тесты:</i> 1) анализ дицентриков; 2) микроядерный тест; 3) преждевременная конденсация хромосом; 4) подсчет транслокаций	<i>Цитогенетические тесты:</i> анализ дицентриков вместе с анализом их дисперсии	<i>Биофизические тесты:</i> электронный парамагнитный резонанс – ЭПР-дозиметрия эмали зубов
<i>Биохимические тесты:</i> 1) определение отношения креатин/креатинин в моче; 2) экскреция аминокислот	<i>Неврологические тесты:</i> изменения паттерна ЭЭГ при облучении головы	
<i>Биофизические тесты:</i> электронный парамагнитный резонанс – ЭПР-исследование эмали зубов и костной ткани	<i>Репродуктивные тесты (мужчины):</i> 1) оценка распределения клеток спермы на различных стадиях сперматогенеза; 2) определение количества спермы	

Несмотря на то, что некоторые из маркеров являются качественными или полуколичественными, они могут быть использованы в прогностических целях [34].

В последние годы биологическая дозиметрия претерпела позитивные изменения. Несмотря на то, что общепринятым стандартом биологической дозиметрии на клеточном уровне до сих пор является цитогенетический метод, основанный на учете нестабильных (дицентрики) и стабильных (транслокации) хромосомных aberrаций в лимфоцитах в периферической крови [17], существенный прогресс в этой области был достигнут благодаря исследованиям по определению радиационно-индуцированных изменений на молекулярном уровне. При исследовании клеточного ответа на радиационное воздействие на молекулярном уровне, особенно РНК и белков, выявили биомолекулы, чьи уровни увеличиваются или уменьшаются как часть клеточного ответа на облучение. Использование белков в качестве биомаркеров облегчается возможностью сканирования всего протеома с помощью масс-спектрометрии и электрофореза высокого разрешения и протеиновых чипов. Однако согласованные усилия по идентификации маркеров, полезных для сортировки и клинических мероприятий, не были предприняты. В результате таких исследований может быть установлена картина ответа на радиационное воздействие

в широком диапазоне доз, ниже и выше порога клинической значимости в первые недели после воздействия, и получена комплексная информация по состоянию протеома и транскриптома в различных образцах тканей.

В настоящее время общепризнанные и потенциальные биологические маркеры разделены на следующие категории [32]:

- 1) цитогенетические;
- 2) связанные с повреждениями нуклеотидного пула и ДНК;
- 3) связанные с наследуемыми мутациями;
- 4) связанные с индуцированными мутациями;
- 5) связанные с транскрипционными и трансляционными изменениями;
- 6) связанные с эпигеномными модификациями;
- 7) клеточные;
- 8) метаболические.

В большинстве случаев для биологических маркеров определена зависимость доза–эффект. Тем не менее, индивидуальная радиочувствительность, наличие мешающих факторов, сопутствующей патологии позволяют классифицировать только некоторые из них в качестве биологических дозиметров.

Актуальной задачей является создание комплексных биодозиметрических систем с применением нескольких биологических маркеров [например, протеомных, цитогенетических, а также биомаркеров, связанных

с экспрессионными профилями матричных рибонуклеиновых кислот (мРНК) и микрорибонуклеиновых кислот (микроРНК)], позволяющих получать более надежные оценки доз внешнего и/или внутреннего облучения в установленном диапазоне доз, включая случаи, когда физическая дозиметрия невозможна или требуется верификация доз облучения, измеренных другими методами.

Национальный институт здоровья (NIH) и Управление биомедицинских исследований США разработали программу по взаимодействию различных служб во время радиационных инцидентов и аварий, которая включает в себя создание комплексной биодозиметрической системы, основанной на исследовании лейкоцитарных факторов роста, противовоспалительных факторов, антиоксидантов, антиапоптотических факторов, антагонистов рецепторов тромбозина, ингибиторов тромбоцитарного фактора роста-4, стимуляторов гемопоэтических стволовых клеток, антагонистов толл-подобных рецепторов, факторов роста гемопоэтических стволовых клеток, стимуляторов роста клеток-предшественников гемопоэза, ингибиторов клеточного цикла, аналогов лизофосфорной кислоты, ингибиторов ядерного фактора (NF)- κ B, переключателя фенотипа макрофагов, ингибиторов церамидного пути, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, хелаторов радионуклидов [16].

При массовых поражениях первоочередной задачей является необходимость оценить дозу облучения в кратчайшие сроки после радиационной аварии. Для этого в ряде исследований предлагается использовать белковые биомаркеры, которые могут дать информацию о дозе вскоре после радиационного воздействия. При использовании модели лимфоцитов человека *ex vivo* и мышинной модели *in vivo* было показано радиационно-индуцированное зависимое от дозы и времени после облучения увеличение экспрессии протоонкогенов *rasp21*, *raf-1* и восстанавливающих ДНК белков *p21Waf1Cip*, *GADD 45* в диапазоне доз от 0,15 до 6,0 Гр [6].

В центре высокотехнологичной минимально инвазивной биодозиметрии были разработаны быстрые автоматизированные средства биодозиметрии (RABiT), с помощью которых была установлена зависимость от дозы внешнего гамма-облучения следующих белков, участвующих в восстановлении ДНК: гистона γ -H2AX; белка, связывающего p53-BP1; белка, активирующего сверхточные точки клеточно-

го цикла в ответ на повреждение ДНК MDC 1 в нескольких временных диапазонах (0,5, 2, 4, 7 и 24 ч) после острого гамма-облучения в дозовом диапазоне 0,5–4 Гр [36].

В работе [27] мыши-самцы линии BALB/c в возрасте 8–10 нед были подвергнуты равномерному гамма-облучению кобальтом-60 (10 сГр/мин^{-1}) в дозовом диапазоне от 0 до 7 Гр. Белковые маркеры [GADD45, интерлейкин-6 (IL-6), сывороточный амилоид A] определялись в сыворотке крови, их уровень устанавливали с помощью иммуноферментного анализа через 4, 24, 48 и 72 ч после облучения всего тела. Наблюдалось зависимое от времени и дозы увеличение концентрации этих белков. Для оценки дозы облучения использовалась мультипараметрическая система на основе множественного линейного регрессионного анализа для построения калибровочной кривой доза–ответ. Эта система позволяла оценить уровень внешнего облучения в диапазоне 1–7 Гр.

С использованием мышинной модели была разработана биодозиметрическая система на основе определения Flt3 лиганда (Flt3lg) и сывороточного амилоида A1 (SAA1) в небольшом количестве периферической крови, собранной в течение 1-й недели после рентгеновского облучения в дозах 0,1; 1, 2, 3 и 6 Гр. Использование двух белков одновременно увеличивало точность определения дозы при облучении в разных диапазонах доз [18].

На модели человекообразных приматов наблюдалось зависимое от дозы увеличение C-реактивного белка (СРБ), SAA1, Flt3 лиганда (FL), IL-6 и амилазы в периферической крови [30]. Похожие изменения были выявлены на мышинных моделях в плазме при исследовании SAA, FL, IL-6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) [5, 7, 8, 18, 28, 30] при частичном и полном облучении тела.

В исследовании слюны человека при облучении всего тела выявлено зависимое от суммарной дозы увеличение интерлейкина-8 (IL-8), моноцитарного хемотаксического протеина MCP-1, а также молекулы клеточной адгезии (ICAM-1), а при обследовании пациентов после радиотерапии опухолей головы и шеи было выявлено зависимое от дозы увеличение интерлейкина-4 (IL-4), IL-6, IL-8, эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), MCP-1 и фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α) [12, 24].

Возможность применения белковых маркеров для определения дозы облучения была продемонстрирована с использованием FL,

цитруллина, оксистиrolа при медицинском сопровождении радиационных инцидентов [3, 14].

Использование протеомных маркеров в биологической дозиметрии стало возможным благодаря технологическим достижениям в методологии. Кроме того, исследования показали высокий уровень корреляции экспрессии белков с суммарной дозой облучения. В то время как использование панели белковых маркеров продемонстрировало высокую точность оценки дозы внешнего гамма- и рентгеновского облучения, необходимы дальнейшие исследования для оценки дозы внутреннего облучения методом биологической дозиметрии. Дальнейшее исследование радиочувствительных белков представляет собой методологию оценки дозы, которая со временем станет одной из ведущих в радиационной биодозиметрии.

Мультипараметрический подход (т. е. клиническая, физическая и биологическая дозиметрия) также был использован для оценки дозы облучения у бабуинов, подвергшихся частичному или полному облучению тела кобальтом-60 (гамма-излучение). Физическая дозиметрия проводилась с использованием термолюминесцентных дозиметров. Образцы крови исследовали в различные временные промежутки от 1 ч до 200 дней после облучения. По мнению авторов, такие параметры, как абсолютное число нейтрофилов и лимфоцитов, СРБ и цитруллин, могут быть использованы в качестве биомаркеров в диапазоне от 0 до 5 Гр [15].

Кинетика снижения лимфоцитов, время возникновения рвоты и мониторинг других клинических признаков и симптомов используются для оценки дозы острого облучения и степени тяжести поражения. Основные клинические симптомы, связанные с prodromal периодом острой лучевой болезни, такие как тошнота, рвота, диарея, гипертония, используются для базовой оценки дозы при сортировке лиц, подвергшихся облучению [1, 19]. Гематологические изменения, наблюдаемые вскоре после облучения, такие как снижение количества лимфоцитов и повышение содержания нейтрофилов и увеличение отношения нейтрофилов к лимфоцитам, могут быть использованы в качестве биодозиметров при крупномасштабных радиационных авариях [8]. В ходе выполнения программы в Институте радиобиологии вооруженных сил (г. Бетесда, США) была разработана платформа биодозиметрической оценки, которая включает клинические симп-

томы и кинетику снижения содержания лимфоцитов. Интернет-портал «Медицинский менеджмент радиационных событий (REMM)» также позволяет предсказать уровень радиационного воздействия по снижению лимфоцитов, времени появления рвоты и частоты дицентриков [38]. Мультипараметрические подходы, включающие белковые маркеры наряду с кинетикой падения лимфоцитов и традиционной оценкой клинических симптомов, в настоящее время повсеместно используются в биодозиметрии [33]. По сравнению с традиционными цитогенетическими методами гематологические маркеры можно определить легче и быстрее. В ряде исследований сообщается о комбинированных подходах, использующих анализ клеточных популяций крови и белковые маркеры сыворотки крови, при которых обнаруживалась статистически значимая корреляция между предсказанной и реальной дозой облучения у мышей [9–11]. Успешное использование мультипараметрического подхода было продемонстрировано при радиационном инциденте в г. Дакаре, где были обследованы 63 человека для оценки дозы облучения с использованием классической цитогенетической биодозиметрии, оценки клеточных популяций крови и измерения FL. Наблюдалась корреляция оценок доз облучения между классическим цитогенетическим анализом, гематологическим профилем и уровнем FL [2].

В настоящее время также исследуются возможности применения метаболических профилей для нужд биодозиметрии. Метаболические профили, коррелирующие с дозой облучения в диапазоне от 2 до 10 Гр, были обнаружены методом жидкостной хроматографии на 7-е сутки после облучения человекообразных приматов. Они включали продукты обмена триптофана и таурина, биосинтеза стероидных гормонов, пуринового катаболизма, окисления жирных кислот [31].

Зависимые от дозы изменения в экспрессии 9 метаболитов были выявлены в сыворотке крови у крыс, подвергшихся гамма-облучению всего тела в дозовом диапазоне от 0,75 до 8 Гр [23].

Таким образом, метаболомика может быть использована в биодозиметрических системах как потенциально полезное средство для уточнения дозы.

В ряде исследований предпринята попытка использования комбинации нескольких биологических маркеров из разных групп для изучения радиационно-индуцированных эф-

фектов. Так в работе [22] у 54 лиц, облученных иридием-192, исследовали влияние излучения на иммунологическую функцию, частоту хромосомных aberrаций и активность теломеразы в мононуклеарных клетках костного мозга. Показано, что результатом облучения малыми дозами иридия-192 являлись клинические симптомы разной степени выраженности, значительно сниженные уровни компонентов комплемента C3 и C4, CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также более низкая скорость трансформации лейкоцитов и пониженный процент естественных киллеров. Также были установлены изменения со стороны костного мозга, проявившиеся в повышении частоты хромосомных aberrаций и активности теломеразы в мононуклеарных клетках.

При изучении полиморфных вариантов генов репарации (APE, XRCC1, OGG1, ADPRT, XpC, XpD, XpG, Lig4 и NBS1) у лиц, подвергшихся хроническому облучению от радона, была установлена зависимость частоты некоторых типов хромосомных aberrаций и трех однонуклеотидных полиморфизмов (rs13181, rs17655 и rs1136410) от дозы облучения, которые, по мнению авторов, могут быть использованы как маркеры радиочувствительности [20].

Исследование связи изменений в метилировании ДНК с хромосомными aberrациями было выполнено в группе работников атомной промышленности (170 человек) и контрольной группе (30 человек). Показано, что при использовании линейной множественной регрессионной модели уровни метилирования общей ДНК у облученных лиц были ниже по сравнению с контрольной группой, но она пропорционально возрастала с увеличением накопленной дозы у работников, подвергшихся облучению. Уровни метилирования ядерного элемента Line-1 в основной группе были выше по сравнению с контролем. Предполагается, что низкие дозы профессионального облучения могут влиять на метилирование ДНК, а радиационно-индуцированное метилирование ДНК может быть связано с частотой хромосомных aberrаций [21].

В недавнем исследовании [35] для оценки дозы облучения были проанализированы цитогенетические маркеры (дицентрики и микроядра), содержание мРНК и уровень транскрипции некоторых генов у лиц, прошедших курс радиотерапии. Цитогенетические маркеры подтвердили линейную зависимость частоты дицентриков и микроядер от дозы облучения. Также было обнаружено

значительное увеличение экспрессии пяти ранее идентифицированных транскрипционных биомаркеров облучения (PHPT1, CCNG1, CDKN1A, GADD45, SESN1). Статистически значимых изменений в уровне делеций мтДНК не было выявлено; однако было показано, что общее содержание мтДНК уменьшалось с увеличением количества курсов лучевой терапии. Авторы считают, что количество микроядер коррелирует с поздней радиационной токсичностью у пациентов с опухолями эндометрия, что указывает на возможность прогнозирования тяжести токсичности курсов радиотерапии путем мониторинга этого параметра. Кроме того, авторы полагают, что данное исследование является одним из первых, обеспечивающих многопараметрическое сравнение биомаркеров облучения *in vivo*, которые имеют потенциал для улучшения биологической дозиметрии.

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных показал, что среди исследователей все больший интерес вызывает возможность совместного использования нескольких биологических маркеров для целей биологической дозиметрии. Тем не менее, этот подход требует проведения дальнейших исследований и подтверждения полученных данных.

Литература (References)

1. Azizova T.V., Osovetz S.V., Day R.D. [et al.]. Predictability of acute radiation injury severity. *Health Phys.* 2008. Vol. 94, N 3. Pp. 255–263. DOI: 10.1097/01.HP.0000290833.66789.df.
2. Bertho J.M., Roy L. A rapid multiparametric method for victim triage in cases of accidental protracted irradiation or delayed analysis. *Br. J. Radiology.* 2009. Vol. 82, N 981. Pp. 764–770. DOI: 10.1259/bjr/49063618.
3. Bertho J.M., Roy L., Souidi M. [et al.]. New biological indicators to evaluate and monitor radiation-induced damage: an accident case report. *Radiat. Res.* 2008. Vol. 169, N 5. Pp. 543–550. DOI: 10.1667/RR1259.1.
4. Berwick M., Vineis P. Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: an epidemiologic review. *J. National Cancer Institute.* 2000. Vol. 92, N 11. Pp. 874–897.
5. Blakely W.F., Miller A.C., Grace M.B. [et al.]. Radiation biodosimetry: applications for spaceflight. *Adv. Space Res.* 2003. Vol. 31, N 6. Pp. 1487–1493.
6. Blakely W.F., Miller A.C., Muderhwa J.M. [et al.]. Development and Validation of Radiation-Responsive Protein Bioassays for Biodosimetry. Bethesda : Applications Armed Forces Radiobiology Research Institute, 2005. No NATO RTG-099 2005. 12 p.

7. Blakely W.F., Ossetrova N.I., Manglapus G.L. [et al.]. Amylase and blood cell-count hematological radiation-injury biomarkers in a rhesus monkey radiation model – use of multiparameter and integrated biological dosimetry. *Radiat. Meas.* 2007. Vol. 42, N 6-7. Pp. 1164–1170.
8. Blakely W.F., Ossetrova N.I., Whitnall M.H. [et al.]. Multiple parameter radiation injury assessment using a nonhuman primate radiation model-biodosimetry applications. *Health Phys.* 2010. Vol. 98, N 2. Pp. 153–159. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181b0306d.
9. Blakely W., Sandgren D.J., Nagy V. [et al.]. Murine partial-body radiation exposure model for biodosimetry studies – preliminary report. *Radiat. Meas.* 2011. Vol. 46, N 9. Pp. 898–902.
10. Blakely W.F., Sandgren D.J., Nagy V. [et al.]. Further biodosimetry investigations using murine partial-body irradiation model. *Radiat. Prot. Dosim.* 2014. Vol. 159, N 1-4. Pp. 46–51. DOI: 10.1093/rpd/ncu127.
11. Bolduc D.L., Villa V., Sandgren D.J. [et al.]. Application of multivariate modeling for radiation injury assessment: a proof of concept. *Comput. Math. Methods Med.* 2014. N 2014. Pp. 17. DOI: 10.1155/2014/685286.
12. Citrin D.E., Hitchcock Y.J., Chung E.J. [et al.]. Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. *Radiat. Oncology.* 2012. N 7. P. 64. DOI: 10.1186/1748-717X-7-64.
13. Effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, 2008. Vol. 1. 392 p.
14. Gourmelon P., Benderitter M., Bertho J.M. [et al.]. European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation accidents in Belgium and Senegal. *Health Phys.* 2010. Vol. 98, N 6. Pp. 825–832. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181ce64d4.
15. Herodin F., Grenier N., Arvers Ph. [et al.]. Multiparameter Biodosimetry Approach to Assess Total- and Partial-Body Irradiation in a Baboon Model. La Tronche: Département de Radiobiologie, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, 2012. 17 p.
16. Homer M.J., Raulli R., DiCarlo-Cohen A.L. [et al.]. United States department of health and human services biodosimetry and radiological/nuclear medical countermeasure programs. *Radiat. Prot. Dosim.* 2016. Vol. 171, N 1. Pp. 85–98. DOI: 10.1093/rpd/ncw226.
17. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna: IAEA, 2011. 247 p.
18. Kim D., Marchetti F., Chen Z. [et al.]. Nanosensor dosimetry of mouse blood proteins after exposure to ionizing radiation. *Scientific reports.* 2013. N 3. Pp. 2234. DOI: 10.1038/srep02234.
19. Koenig K.L., Goans R.E., Hatchett R.J. [et al.]. Medical treatment of radiological casualties: current concepts. *Annals of emergency medicine.* 2005. Vol. 45, N 6. Pp. 643–652. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2005.01.020.
20. Larionov A.V., Sinitsky M.Y., Druzhinin V.G. [et al.]. DNA excision repair and double-strand break repair gene polymorphisms and the level of chromosome aberration in children with long-term exposure to radon. *Int. J. Radiat. Biol.* 2016. Vol. 92, N 8. Pp. 466–474. DOI: 10.1080/09553002.2016.1186303.
21. Lee Y., Kim Y.J., Choi Y.J. [et al.]. Radiation-induced changes in DNA methylation and their relationship to chromosome aberrations in nuclear power plant workers. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015. Vol. 91, N 2. Pp. 142–149. DOI: 10.3109/09553002.2015.969847.
22. Li H., Wang L., Jiang Z. [et al.]. Long-term health effects of persistent exposure to low-dose ¹³⁷Ir gamma-rays. *Experimental and therapeutic medicine.* 2016. Vol. 12, N 4. Pp. 2695–2701. DOI: 10.3892/etm.2016.3682.
23. Liu H., Wang Z., Zhang X. [et al.]. Selection of candidate radiation biomarkers in the serum of rats exposed to gamma-rays by GC/TOFMS-based metabolomics. *Radiat. Prot. Dosim.* 2013. Vol. 154, N 1. Pp. 9–17. DOI: 10.1093/rpd/ncs138.
24. Moore H.D., Ivey R.G., Voytovich U.J. [et al.]. The human salivary proteome is radiation responsive. *Radiat. Res.* 2014. Vol. 181, N 5. Pp. 521–530. DOI: 10.1667/RR13586.1.
25. Mullenders L., Atkinson M., Paretzke H. [et al.]. Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nature reviews. Cancer.* 2009. Vol. 9, N 8. Pp. 596–604. DOI: 10.1038/nrc2677.
26. Nakachi K., Hayashi T., Imai K., Kusunoki Y. Perspectives on cancer immune-epidemiology. *Cancer science.* 2004. Vol. 95, N 12. Pp. 921–929.
27. Ossetrova N.I., Blakely W.F. Multiple blood-proteins approach for early-response exposure assessment using an in vivo murine radiation model. *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85, N 10. Pp. 837–850.
28. Ossetrova N.I., Condliffe D.P., Ney P.H. [et al.]. Early-response biomarkers for assessment of radiation exposure in a mouse total-body irradiation model. *Health Phys.* 2014. Vol. 106, N 6. Pp. 772–786. DOI: 10.1097/HP.0000000000000094.
29. Ossetrova N.I., Sandgren D.J., Blakely W.F. Protein biomarkers for enhancement of radiation dose and injury assessment in nonhuman primate total-body irradiation model. *Radiat. Prot. Dosim.* 2014. Vol. 159, N 1-4. Pp. 61–76. DOI: 10.1093/rpd/ncu165.
30. Ossetrova N.I., Sandgren D.J., Gallego S., Blakely W.F. Combined approach of hematological biomarkers and plasma protein SAA for improvement of radiation dose assessment triage in biodosimetry applications. *Health Phys.* 2010. Vol. 98, N 2. Pp. 204–208. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181abaabf.
31. Pannkuk E.L., Laiakis E.C., Authier S. [et al.]. Global metabolomic identification of long-term dose-dependent urinary biomarkers in nonhuman primates exposed to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 2015. Vol. 184, N 2. Pp. 121–133.
32. Pernot E., Hall J., Baatout S. [et al.]. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat. Res.* 2012. Vol. 751, N 2. Pp. 258–286. DOI: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.

33. Prasanna P.G., Blakely W.F., Bertho J.M. [et al.]. Synopsis of partial-body radiation diagnostic biomarkers and medical management of radiation injury workshop. *Radiat. Res.* 2010. Vol. 173, N 2. Pp. 245–253. DOI: 10.1667/RR1993.1.
34. Rao B.S. Biological indicators of absorbed radiation and biological dosimetry. *BARC News Letter*. 2002. N 224. Pp. 6–17.
35. Tichy A., Kabacik S., O'Brien G. [et al.]. The first in vivo multiparametric comparison of different radiation exposure biomarkers in human blood. *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13, N 2. DOI: 10.1371/journal.pone.0193412.
36. Turner H.C., Sharma P., Perrier J.R. [et al.]. The RABIT: High Throughput Technology for Assessing Global DSB Repair. *Radiat. Environ. Biophys.* 2014. Vol. 53, N 2. Pp. 265–272. DOI: 10.1007/s00411-014-0514-0.
37. Twardella D., Chang-Claude J. Studies on radiosensitivity from an epidemiological point of view – overview of methods and results. *Radiotherapy and oncology*. 2002. Vol. 62, N 3. Pp. 249–260.
38. Waller E., Millage K., Blakely W.F. [et al.]. Overview of hazard assessment and emergency planning software of use to RN first responders. *Health Phys.* 2009. Vol. 97, N 2. Pp. 145–156.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поступила 03.06.2018 г.

Для цитирования. Сотник Н.В., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Новые подходы в биологической дозиметрии: создание комплексных биодозиметрических систем (обзор зарубежной литературы) // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 4. С. 90–96. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-90-96

New approaches to biological dosimetry: development of complex biodosimetric systems (review of foreign literature)

Sotnik N.V., Rybkina V.L., Azizova T.V.

Southern Urals Biophysics Institute (Ozyorskoe shosse, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456780, Russia)

✉ Nataliya Valeryevna Sotnik – Research Associate, Federal state unitary enterprise Southern Urals Biophysics Institute (Ozyorskoe shosse, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456780, Russia), e-mail: clinic@subi.su;
Valentina L'vovna Rybkina – Dr. Med. Sci., Head of Laboratory, Southern Urals Biophysics Institute (Ozyorskoe shosse, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456780, Russia), e-mail: clinic@subi.su;
Tamara Vasil'evna Azizova – PhD Med. Sci., Deputy Director, Head of Clinical Department, Southern Urals Biophysics Institute (Ozyorskoe shosse, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456780, Russia), e-mail: clinic@subi.su

Abstract

Relevance. In case of emergency due to large-scale radiation accidents, biological dosimetry becomes a critical tool for early radiation dose assessment and enables identification of individuals exposed to ionizing radiation and facilitates further medical follow-up decisions.

Intention. To assess the feasibility of a number of biological markers for bioindication and biodosimetry purposes based on literature data.

Methodology. Literature sources were searched in MEDLINE databases, PubMed, CyberLeninka, elibrary.ru, using the terms: radiation, irradiation, biodosimetry. The review presents the results of studies from full-text sources of literature in English.

Results and Discussion. Depending on an accidental exposure scenario, various biodosimetry techniques should be used to assess radiation doses with optimal accuracy and speed. In addition to physical methods and clinical techniques used to assess radiation doses, biological dosimetry defines a level of ionizing radiation exposure for certain individuals and is useful in making decisions about medical treatment strategy. To date, combined use of several biological markers within a biodosimetry system providing reliable radiation dose estimates.

Conclusion. Analysis of the data presented in the review showed that combined use of several biological markers and development of a complex biodosimetric system will provide a more accurate estimate of doses, which is especially important in case of radiation accidents and incidents when physical dosimetry data are not available.

Keywords: radiobiology, radiation hygiene, radiation, biological markers (biomarkers), biological dosimetry (biodosimetry).

Received 03.06.2018

For citing: Sotnik N.V., Rybkina V.L., Azizova T.V. Novie podkhodi v biologicheskoy dozimetrii: sozdanie kompleksnykh biodosimetriceskikh sistem (obzor zarubezhnoy literatury). *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018. N 4. Pp. 90–96. (In Russ.)

Sotnik N.V., Rybkina V.L., Azizova T.V. New approaches to biological dosimetry: development of complex biodosimetric systems (review of foreign literature). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018. N 4. Pp. 90–96. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-90-96