медико-оиологические и социально-психологические проолемы оезопасности в чрезвычаиных ситуациях. 2019. № 4

УДК 614.876 : 57.086.1 (477.41) DOI 10.25016/2541-7487-2019-0-4-70-78 Е.Г. Неронова, А.О. Саблина, С.С. Алексанин

ВОЗМОЖНОСТИ РЕКОНСТРУКЦИИ ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

Актуальность. Отсутствие сведений о дозе внешнего облучения у многих ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) определяет необходимость проведения ретроспективной дозиметрии.

Цель – оценка возможности использования методов цитогенетической дозиметрии для определения доз внешнего облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующих изучений, в отдаленном периоде времени.

Методология. Проведены цитогенетическая биологическая индикация и биологическая дозиметрия ионизирующих излучений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС спустя 27–30 лет после участия в ликвидационных работах. Проанализированы стабильные и нестабильные хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови.

Результаты и их анализ. В ходе анализа нестабильных хромосомных нарушений у 45,1% ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС определены радиационные маркеры с частотой, превышающей показатели в группе сравнения, что свидетельствует о воздействии ионизирующих излучений. У 18% обследованных с применением анализа стабильных хромосомных аберраций установлены биологические дозы радиационного воздействия, которые находились в пределах от 14 до 48 сГр. В ходе исследования выявлены анамнестические факторы, которые необходимо учитывать при проведении биологической дозиметрии.

Заключение. В случае отсутствия информации о полученной дозе внешнего облучения оценка стабильных хромосомных аберраций позволяет реконструировать дозу облучений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующих излучений, что может быть основанием для решения вопроса о возмещении ущерба, причиненного здоровью ликвидаторов, последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, Чернобыльская АЭС, ликвидаторы последствий аварии, радиобиология, ионизирующие излучения, малые дозы, биологическая индикация, биологическая дозиметрия, цитогенетические исследования, хромосомные аберрации.

UDC 614.876 : 57.086.1 (477.41) DOI 10.25016/2541-7487-2019-0-4-70-78 E.G. Neronova, A.O. Sablina, S.S. Aleksanin

THE ABILITY OF CYTOGENETIC ANALYSIS TO ESTIMATE RADIATION DOSES RETROSPECTIVELY IN CHERNOBYL ACCIDENT RECOVERY WORKERS

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

Abstract

Relevance. There is a need to evaluate doses retrospectively in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers without established external doses.

Intention: To assess the ability of cytogenetic analysis to estimate external radiation doses retrospectively in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers exposed to low-dose radiation in the remote period.

Methodology. Cytogenetic biological indication and biological dosimetry were performed in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers 27–30 years after their participation in recovery works. Stable and unstable chromosome aberrations were assessed in peripheral blood lymphocytes.

[№] Неронова Елизавета Геннадьевна – канд. биол. наук, зав. лаб., Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: neliner@yandex.ru; Саблина Анастасия Олеговна – аспирант, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: a. o.sablina@mail.ru;

Алексанин Сергей Сергеевич – д-р мед. наук проф., чл.-кор. РАН, директор, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, гл. врач МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: medicine@nrcerm.ru

Results and Discussion. The analysis of unstable chromosome aberrations showed that 45.1% of Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers had radiation markers more frequently than in the comparison group. Biological doses were retrospectively evaluated in 18% of Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers and ranged within 14–48 cGy. Specific anamnestic factors should be assessed while evaluating doses retrospectively.

Conclusion. Analysis of stable chromosome aberrations allows retrospective dosimetry after low-dose exposure if external dose is unavailable. Based on this, adverse health effects of low-dose exposure can be assessed and reimbursed in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers.

Keywords: emergency situation, Chernobyl nuclear power plant, Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers, radiobiology, ionizing radiation, low doses, biological indication, biological dosimetry, cytogenetic analysis, chromosome aberrations.

Elizaveta Gennadievna Neronova – PhD. Biol. Sci., Head of the laboratory genetical research and biodosimetry, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: neliner@yandex.ru;

Anastasiya Olegovna Sablina – PhD Student, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: a. o.sablina@mail.ru;

Sergey Sergeevich Aleksanin – Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Director, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva, 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: medicine@nrcerm.ru.

Введение

Действующим в Российской Федерации законодательством определено право граждан, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), на социальную поддержку [4], которая включает ряд мероприятий, в том числе и компенсацию ущерба здоровью. Одним из важных факторов, имеющих значение при принятии решения о социальных компенсациях, является наличие информации о полученной дозе облучения.

Сведения о полученных дозах внешнего облучения у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС имеются в базе Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР), который был создан для наблюдения за состоянием здоровья, оказания адресной медицинской помощи и прогнозирования медицинских радиологических последствий у граждан, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. Однако информация о дозе внешнего облучения у многих ЛПА на ЧАЭС отсутствует. Так, по данным Северо-Западного регионального центра НРЭР, сведения о лучевой нагрузке отсутствуют у 32,8 % зарегистрированных в базе ЛПА на ЧАЭС; по данным Всеармейского регистра, сформированного в 1986 г., не имеют официально зарегистрированной дозы 11,1% ЛПА на ЧАЭС, включенных в него [2]. Отсутствие в официальных источниках сведений о лучевой нагрузке у большой группы ЛПА на ЧАЭС свидетельствует о необходимости восстановления информации о полученных дозах облучения для этой категории лиц.

Многочисленными исследованиями неоднократно были продемонстрированы возможности биологической цитогенетической дозиметрии, которая позволяет оценить дозу облучения не

Introduction

According to Russian Federation legislation, citizens, which have been involved in Chernobyl nuclear power plant (CNPP) accident recovery works, have a right to social support [4], which includes compensation for health damage. The availability of information about external radiation dose is one of the significant factors, impacting the decision about social compensation.

Information about radiation doses, received by CNPP accident recovery workers (ARW), is stored in the database of National Radiation Epidemiological Registry (NRER). NRER has been founded with the aim of health state monitoring, providing targeted medical care and prediction of medical radiological effects in citizens, which have been exposed to radiation. However, many CNPP ARW have no established external dose. As stated by the North-West regional center of NRER, information about radiation load is missing in 32.8% of CNPP ARW registered in its database; according to the Army registry founded in 1986, 11.1% of CNPP ARW have no official doses [2]. There is a need to restore the information about radiation load in the group of CNPP ARW without established dose.

A great number of studies have demonstrated the ability of cytogenetic dosimetry to estimate radiation doses not only soon after the exposure to ionizing radiation, but also retrospectively [5, 7]. This methodical approach will potentially allow reconstruction of external radiation doses in CNPP ARW, that is relevant in case of causal relationship

только в ближайшее время после воздействия ионизирующих излучений, но и проводить оценку доз облучения ретроспективно [5, 7]. Вероятно, данный методический подход позволит реконструировать дозы внешнего облучения и у ЛПА на ЧАЭС, что является актуальным для экспертизы причинной связи ущерба здоровью у данной категории лиц [1]. Известно, что абсолютное большинство ЛПА контактировали с малыми дозами ионизирующих излучений, однако, возможности ретроспективной цитогенетической дозиметрии в области малых доз могут быть ограничены изза порога чувствительности метода, который, по данным литературы, составляет 10 сГр [5, 7].

Цель – оценка возможности использования методов цитогенетической дозиметрии для определения доз внешнего облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующих изучений, в отдаленном периоде времени.

Материал и методы

цитогенетическое Провели обследование 108 ЛПА на ЧАЭС, в том числе 104 мужчин, спустя 27-30 лет после участия в ликвидационных работах. Обследованные ликвидаторы работали в зоне аварии на ЧАЭС в 1986-1987 гг. Длительность участия в ликвидационных работах составляла от 2 дней до нескольких месяцев, в среднем – 121 день. Возраст ликвидаторов на момент исследования был от 51 года до 88 лет. Группу сравнения составили 50 человек аналогичного возраста, проходившие медицинское обследование во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова (Санкт-Петербург) и не имевшие контактов с ионизирующими излучениями в анамнезе, за исключением диагностических рентгенологических исследований.

Исследования выполняли по стандартным методикам, рекомендованным при выполнении цитогенетической биологической дозиметрии [5, 7]. Анализировали стабильные (FISH-транслокации) и нестабильные хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови. Анализ стабильных аберраций был выполнен у 75 ЛПА, нестабильных аберраций – у 74 человек.

Образцы крови в количестве 0,5 мл помещали в стерильные пробирки для культивирования, содержащие следующую смесь: культуральная среда RPMI 1640 (4 мл), 1 мл эмбриональной телячьей сыворотки, фитогемагглютинин в количестве 50 мкг на 5 мл культуральной среды, глютамин. Культивирование клеток проводили в ${\rm CO_2}$ -инкубаторе при температуре 37 °C. Через 46–48 ч от начала культивирования в пробирки добавляли колхицин в конечной концентрации 0,005 мкг/мл.

expertise of health damage in this group [1]. Most CMPP ARW are known to be exposed to low-dose ionizing radiation, though the potential of retrospective cytogenetic dosimetry to estimate low doses is restricted to the borderline of sensibility which is reported to be 10 cGy [5, 7].

Aim of the study is to evaluate the ability of cytogenetic analysis to estimate external radiation doses retrospectively in CNPP ARW.

Material and methods

Cytogenetic assay has been made in 108 CNPP ARW (of them, 104 men) 27–30 years after their participation in recovery works. Examined ARW worked in CNPP accident zone in 1986–1987. Their participation in accident recovery works lasted from 2 days to several months, 121 days on average. CNPP ARW aged between 51 and 88 at the time of the study. Comparison group included 50 patients of similar age, who underwent medical examination in the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine and had no history of ionizing radiation exposure except for diagnostic X-ray.

The standard methodology for cytogenetic biological dosimetry was used [5, 7]. Stable and unstable chromosome aberrations were assessed in peripheral blood lymphocytes. The stable chromosome aberrations analysis was performed in 75 CNPP ARW, unstable chromosome aberrations analysis – in 74 CNPP ARW.

Blood samples 0.5 ml were put into sterile vial with the following mixture: RPMI 1640 culture medium (4 ml), fetal bovine serum (1 ml), phytohemagglutinin (50 $\mu g \times 5$ ml of culture medium), glutamine. Cells were cultivated in CO $_2$ incubator with the temperature of 37 °C. In 46–48 h after the start of cultivation, colchicine with the final concentration 0.005 $\mu g/ml$ was added into vials. Metaphase chromosomes were prepared using the standard methodology [5] 50–52 h after the start of cultivation. Specific staining was selected for respective assessments.

For FISH translocation analysis, tricolor combination of whole chromosome DNA probes for chromosomes 1, 2 and 4 (yellow, red and green fluorochromes, respectively) and FISH technology were used [5]. Specimens were analyzed using fluorescence microscope. About 800–2500 cells were analyzed for each patient, or 300–1000 equivalent cells, according to the DNA quantity in chro-

Приготовление препаратов метафазных хромосом лимфоцитов периферической крови производили по стандартной методике [5] через 50–52 ч после постановки культур клеток. Окрашивание препаратов осуществляли в зависимости от исследования.

Для анализа FISH-транслокаций окрашивание проводили с применением трехцветной комбинации полнохромосомных ДНК-зондов для хромосом 1, 2 и 4 (желтый, красный, зеленый флюорохромы соответственно) и технологии FISH [5]. Анализ препаратов выполнили с использованием флюоресцентного микроскопа. Для каждого пациента проанализировали от 800 до 2500 клеток, что, учитывая количество ДНК (22,2% ДНК генома клетки), содержащееся в хромосомах, к которым были использованы зонды, составляло от 300 до 1000 эквивалентных клеток. Учитывали реципроктные и нереципроктные транслокации. Анализ проводили только в стабильных клетках, т. е. в клетках, в которых отсутствовали нестабильные аберрации. На основании геномной частоты выявленных транслокаций осуществляли расчет биологической дозы облучения с применением методических рекомендаций [5] и использованием программы DoseEstimate.

Для исследования нестабильных хромосомных аберраций препараты окрашивали красителем Гимза-Романовского. Анализировали не менее 500 метафаз. Учитывали все типы нестабильных хромосомных аберраций: одиночные фрагменты, хроматидные обмены, парные фрагменты, дицентрические и иные полицентрические хромосомы, кольцевые хромосомы.

Статистическую обработку результатов провели с использованием программы Statistica 10.0. Использовали анализ Манна–Уитни (χ^2 -тест) для сравнения цитогенетических показателей у ЛПА и группы сравнения.

Результаты и их анализ

В результате анализа транслокаций было установлено, что у большинства обследованных ЛПА на ЧАЭС частота стабильных нарушений находится в пределах до 10 транслокаций на 1000 клеток, что не превышает соответствующие возрасту контрольные показатели [3, 12]. Средняя частота транслокаций на 1000 клеток составила (10,33 ± 1,82) транслокаций (при минимальном и максимальном значениях от 0 до 101 соответственно). Распределение частоты стабильных аберраций представлено на рисунке. У 14 пациентов частота транслокаций превысила возрастные показатели, что позволило провести оценку дозы облучения. Биологические дозы радиационного воздействия находились в пределах от 14 до 48 сГр. У 3 пациентов частота транслокаций

mosomes (22.2% of cell's genomic DNA). Reciprocal and nonreciprocal translocations were considered. Analysis was performed only in stable cells, i. e. cells without unstable aberrations. Based on the genomic translocation frequency, biological irradiation dose was estimated [5] using DoseEstimate software.

For unstable chromosome aberrations assessment, specimens were stained using Giemsa – Romanowsky technique. No less than 500 metaphases were analyzed. All types of unstable chromosome aberrations were considered: single fragments, chromatid exchanges, double fragments, dicentrics and other polycentrics, centric rings.

Statistical analysis was performed using Statistica 10. Mann-Whitney test was used to compare cytogenetic analysis data between CNPP ARW and comparison group.

Results and Discussion

Transclocation analysis showed that most examined CNPP ARW had stable aberrations frequency within 10 translocations per 1000 cells, within the age-based reference ranges [3, 12]. The average translocation frequency was (10.33 \pm 1.82) translocations per 1000 cells (with minimum and maximum values from 0 to 101, respectively). The distribution of stable aberrations frequency is shown in Figure. In 14 patients, translocation frequency exceeded age-based ranges, that made radiation dose estimation possible. Biological radiation doses were within 14-48 cGy. 3 patients had translocation frequency that noticeably exceeded values established in other examined patients.

Medical history analysis showed that before cytogenetic examination the patients received chemotherapy or radiotherapy for oncology treatment. Thus, translocation frequency represented accumulated dose after both CNPP-related ionizing radiation and treatment. In 2 patients, clonal aberrations, involving chromosomes 1 and 2, were found. Each patient had at least 2 types of clonal aberrations. The presence of this type of aberrations was suspected due to detection of translocated chromosomes with similar morphological features while conducting FISHbased analysis. In order to prove the clonality of aberrations, this type of rearrangement was verified with differential G-staining. At the moment of examination, these patients had no oncology diseases and no chemotherapy or radiotherapy. However, high clonal

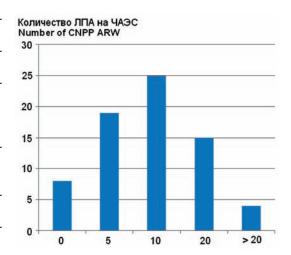
значительно превышала показатели, установленные для всех остальных обследованных.

Анализ медицинских данных (историй болезни пациентов) показал, что ранее, до проведения цитогенетического обследования, в связи с наличием онкологических заболеваний они получали химическую или лучевую терапию. В результате этого частота транслокаций свидетельствовала о накопленной дозе облучения не только вследствие контактов с ионизирующими излучениями в зоне Чернобыльской аварии, но и в результате проведенного лечения. У 2 пациентов были выявлены клональные аберрации с вовлечением хромосом 1 и 2. Каждый пациент имел, как минимум, 2 типа клональных нарушений. Наличие данного типа нарушений было заподозрено при проведении FISH-диагностики на основании выявления транслоцированных хромосом со сходными морфологическими характеристиками. Для доказательства клональности нарушений данный тип перестроек был верифицирован с применением метода дифференциального G-окрашивания. В момент проведения исследований у этих пациентов не были диагностированы онкологические заболевания, лучевая и химиотерапия им не проводились, но высокая частота клональных нарушений не позволила провести оценку дозы облучений с помощью FISH-анализа транслокаций.

С учетом того, что количественную оценку облучения было возможным определить только для 18% обследованных, можно предположить, что у остальных пациентов доза облучения оказалась ниже границ чувствительности метода анализа транслокаций, который, по данным литературы, находится в пределах от 10 сГр [5, 7]. Принимая во внимание тот факт, что метод анализа дицентрических хромосом является чувствительным биологическим индикатором радиационного воздействия, для обследования ЛПА на ЧАЭС был применен и этот методический подход.

В результате выполнения цитогенетического исследования лимфоцитов периферической крови у ЛПА на ЧАЭС были выявлены различные типы нестабильных нарушений хромосом – хромосомного и хроматидного типа. Нарушения хромосомного типа были представлены парными фрагментами, а также дицентрическими, трицентрическими, кольцевыми хромосомами, которые принято рассматривать в качестве радиационных маркеров. Частота радиационных маркеров достоверно превысила показатели в группе сравнения (таблица).

Анализ нестабильных аберраций показал, что радиационные маркеры были обнаружены у 45,1% ЛПА. Данный тип хромосомных аберраций относят к нестабильным хромосомным



Частота геномных транслокаций (на 1000 клеток) у ЛПА на ЧАЭС / Genomic translocation frequency (per 1000 cells) in CNPP ARW.

Genomic translocation frequency (per 1000 cells) in CNPP ARW.

aberrations frequency made it impossible to evaluate radiation dose using FISH-based translocation analysis.

As quantitative assessment of irradiation was possible only in 18% of examined patients, it can be assumed that the irradiation dose was below sensitivity limits of translocation analysis (from 10 cGy, according to publications) in remaining patients [5, 7]. In view of the fact that dicentrics analysis is a sensitive biological indicator of radiation exposure, we also have used that methodical approach in CNPP ARW examination.

Cytogenetic examination of peripheral blood lymphocytes has revealed in CNPP ARW different types of unstable chromosome aberrations – chromosome-type and chromatid-type. Chromosome-type aberrations were represented by double fragments, dicentrics, tricentrics and centric ring, which are considered as radiation exposure markers. Radiation exposure markers frequency in CNPP ARW was statistically significantly higher than in the comparison group (see Table).

Unstable aberrations analysis has revealed radiation exposure markers in 45.1% of CNPP ARW. This type of chromosome aberrations is considered unstable as its frequency decreases over time after the irradiation; however, it was reported to persist for a long time [6, 9, 11, 13], including CNPP ARW [5, 10]. This phenomenon was registered in the early years after the CNPP accident already. There are hypotheses of retention of

Частота нестабильных хромосомных аберраций у ЛПА на ЧАЭС и группы сравнения (M \pm m)
Unstable chromosome aberrations frequency in CNPP ARW and in comparison group (M \pm m)

Хромосомные аберрации / Chromosome aberrations	ЛПА на ЧАЭС / CNPP ARW	Группа сравнения / Comparison group	р
Общее количество / Total amount	0,60 ± 0,07	0,55 ± 0,09	0,24
Одиночные фрагменты / Single fragments	$0,30 \pm 0,04$	0.32 ± 0.07	0,36
Хроматидные обмены / Chromatid exchanges	$0,06 \pm 0,02$	0.08 ± 0.03	0,35
Парные фрагменты / Double fragments	$0,12 \pm 0,03$	0,11 ± 0,03	0,23
Радиационные маркеры / Radiation markers	$0,11 \pm 0,02$	0.04 ± 0.03	0,0001

аберрациям, частота которых снижается со временем после облучения, однако, в литературе неоднократно была продемонстрирована длительная персистенция этого типа нарушений после воздействия радиации [6, 9, 11, 13], в том числе и у ЛПА на ЧАЭС [5, 10]. Это явление было отмечено у ЛПА уже в первые годы после аварии на ЧАЭС, и были высказаны гипотезы о сохранении этих нарушений в стволовых клетках или вследствие радиационно-индуцированной нестабильности генома, особого состояния облученных клеток, в результате которого нарушения генетического аппарата клеток продолжают возникать после облучения даже в отсутствие повреждающего фактора. В настоящем исследовании продемонстрировано наличие радиационных маркеров и 30 лет спустя после участия в аварии на ЧАЭС при облучении малыми дозами радиации.

Другой тип хромосомных нарушений – хроматидные аберрации были представлены одиночными фрагментами и хроматидными обменами. Частота этого типа аберраций не превышала показатели в группе сравнения (см. таблицу), однако обмены были обнаружены у 27% ЛПА на ЧАЭС, в то время как в группе сравнения обмены были выявлены достоверно реже – у 12% ($\chi^2 = 6.24$, р = 0,013). Наличие хроматидных обменов наблюдалось у ЛПА ранее на протяжении многих лет цитогенетического мониторинга [10]. По данным литературы, этот тип аберраций часто обнаруживается у лиц, работающих с химическими факторами, и характерен для химического мутагенеза, что объясняет наличие обменов и в группе сравнения, которые контактируют с генотоксическими факторами окружающей среды в процессе своей трудовой деятельности. Однако обследованные нами ЛПА на ЧАЭС не имеют контактов с мутагенами подобного рода. Более того, этих людей не связывает какой-либо общий фактор: производственный или образа жизни, который бы оказывал влияние на эту группу лиц как обследованных нами в настоящем исследовании, так и в более ранних работах, за исключением выполнения работ в зоне Чернобыльской аварии.

Можно предположить, что наличие хроматидных обменов у ЛПА на ЧАЭС также связано

these aberrations in stem cells or continued occurrence of aberrations in the absence of damaging factor impact as a result of radiation-induced genomic instability, the specific state of exposed to radiation cells. Our study demonstrates the existence of radiation exposure markers in patients exposed to low-dose radiation 30 years after their participation in CNPP accident recovery works.

Another chromosome aberrations type chromatid aberrations – were represented by single fragments and chromatid exchanges. Its frequency did not differ from rates in the comparison group (see Table), but exchanges were seen in 27% of CNPP ARW, while in the comparison group exchanges were statistically significantly less common – in 12% of patients ($X^2 = 6.24$, p = 0.013). Chromatid exchanges in CNPP ARW were observed for many years of cytogenetic monitoring [10]. According to literature, this aberration is often detected in persons professionally exposed to chemicals due to chemical mutagenesis; this can explain the presence of chromatid exchanges in comparison group patients exposed to genotoxic environment during their work. However, the examined CNPP ARW are not exposed to this kind of mutagens. Furthermore, the patients we examined in the present study and earlier have no common professional or lifestyle factors, besides their participation in CNPP accident recovery works.

Chromatid exchanges in CNPP ARW are supposed to be also related to radiation exposure and radiation-induced genomic instability or high sensibility of chromosomes to exogenous and endogenous mutagenic factors. The hypothesis of high sensibility can be supported by the fact that chromatid exchanges are more common in smoking CNPP ARW, non-smoking CNPP ARW had almost no chromatid exchanges, as we reported earlier. At the same time, smoking hardly affects chromosomes in the comparison group, as opposed to people living in radiocontaminated areas [8]. Radiation-induced genomic

с воздействием радиации и является следствием возникшей радиационно-индуцированной нестабильности генома или повышенной чувствительности хромосомного аппарата у облученных лиц к действию мутагенных факторов эндогенной или экзогенной природы. Гипотезу о повышенной чувствительности может поддержать и тот факт, что ранее нами было установлено, что хроматидные обмены чаще всего были отмечены у курящих ЛПА на ЧАЭС, у некурящих – их практически не было. При этом курение практически не влияет на хромосомный аппарат клеток группы сравнения, но эффекты обнаруживаются у лиц, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном [8]. Радиационно-индуцированная нестабильность генома связана с длительной персистенцией окислительного стресса, что может являться патогенетической основой развития отдаленных последствий облучения.

Полученные результаты по оценке генетического статуса пациентов, подвергшихся действию ионизирующей радиации вследствие Чернобыльской аварии, с помощью хромосомных аберраций свидетельствуют о необходимости мониторного наблюдения за состоянием здоровья, в особенности у лиц с наличием хромосомных нарушений, так как, несмотря на длительный период времени после облучения, с частотой, превышающей контрольные значения, выявляются радиационные маркеры, а также и другие нарушения, связанные с риском развития онкологических заболеваний.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного анализа нестабильных хромосомных аберраций у 45,5% ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 30 лет после участия в ликвидационных работах на станции выявлены радиационные маркеры, подтверждающие контакты с ионизирующими излучениями в анамнезе. С применением анализа стабильных аберраций была определена биологическая доза облучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и продемонстрирована возможность восстановления биологических доз у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующих излучений, в отдаленном периоде после контактов с радиацией.

В результате исследования также были выявлены факторы (состояние здоровья, наличие онкологических заболеваний, проведение радиотерапии или химической терапии), которые следует учитывать при проведении ретроспективной биологической дозиметрии, свидетельствующие о необходимости учета и анализа ана-

instability is related to prolonged persistence of oxidative stress that can be a pathogenetic mechanism underlying remote radiation effects.

Genetic state estimation in patients exposed to ionizing radiation related to the CNPP accident shows the need of health state monitoring, especially in patients with chromosome aberrations, since markers of radiation exposure and other aberrations associated with higher oncology risks exceed reference ranges over a long period of time after radiation exposure.

Conclusion

Hereby, the unstable chromosome aberrations analysis has revealed markers of radiation exposure in 45.5% of CNPP ARW 30 years after the participation in accident recovery works. Using stable chromosome aberrations analysis, the biological radiation dose was determined in CNPP ARW and the ability to estimate biological doses in a remote period after exposure to low-dose ionizing radiation was demonstrated.

Besides, a number of factors (health state, oncology diseases, radiotherapy, chemotherapy) should be considered while evaluating radiation doses retrospectively in order to interpret the obtained results correctly.

References

- 1. 30 let posle Chernobylya: patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya somaticheskoi patologii, opyt meditsinskogo soprovozhdeniya uchastnikov likvidatsii posledstvii avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii [30 years after Chernobyl: pathogenetic mechanisms of somatic pathology, experience of medical support to participants of liquidation of consequences of the Chernobyl nuclear power plant accident]: monograph. Ed. S.S. Aleksanin. Sankt-Peterburg. 2016. 506 p. (In Russ.)
- 2. Aleksanin S.S., Shantyr' I.I., Astaf'ev O.M. [et al.]. Rekonstruktsiya doz oblucheniya uchastnikov likvidatsii posledstvii avarii na ChAES s otsenkoi dozozavisimykh effektov (po materialam vedomstvennogo i natsional'nogo registra) [Reconstruction of radiation doses with the assessment of dose dependent effects in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers (based on department and national regional committee materials)]: monograph. Sankt-Peterburg. 2017. 208 p. (In Russ.)
- 3. Vorobtsova I.E., Timofeeva N.M., Bogomazova A.N., Semenov A.V. Vozrastnaya zavisimost' chastoty stabil'nykh khromosomnykh aberratsii, opredelyaemykh metodom FISH, v limfotsitakh

мнестических данных пациентов для корректной трактовки полученных результатов.

Литература

- 1. 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / под ред. С.С. Алексанина. СПб.: Политехника-принт, 2016. 506 с.
- 2. Алексанин С.С., Шантырь И.И., Астафьев О.М. [и др.]. Реконструкция доз облучения участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с оценкой дозозависимых эффектов (по материалам ведомственного и национального регистра): монография / Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб., 2017. 208 с.
- 3. Воробцова И.Е., Тимофеева Н.М., Богомазова А.Н., Семёнов А.В. Возрастная зависимость частоты стабильных хромосомных аберраций, определяемых методом FISH, в лимфоцитах здоровых доноров и лиц, подвергшихся неконтролируемому облучению в малых дозах // Успехи геронтологии. 1999. № 3. С. 125–127.
- 4. О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС: Федер. закон от 15.05.1991 г. № 1244-1 // Собр. законодательства Рос. Федерации. 27.12.2018. № 47. Ст. 7130.
- 5. Снигирева Г.П., Богомазова А.Н., Новицкая Н.Н. [и др.]. Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов: мед. технология № ФС-2007/015-У. М., 2007. 29 с. URL: http://www.rncrr. ru/diagnostika/laboratornye-issledovaniya/laboratoriya-molekulyarnoy-biologii-i-tsitogenetiki/.
- 6. Awa A. Analysis of chromosome aberrations in atomic bomb survivors for dose assessment: studies at the Radiation Effects Research Foundation from 1968 to 1993 // Stem Cells. 1997. Vol. 15. P. 163–173. DOI 10.1002/stem.5530150724/.
- 7. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies / International Atomic Energy Agency. Vienna, 2011. 229 p.
- 8. Karuppasamya C.V., Ramachandrana E.N., Anil Kumar V. [et al.]. Frequency of chromosome aberrations among adult male individuals from high and normal level natural radiation areas of Kerala in the southwest coast of India // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 2018. Vol. 828. P. 23–29. DOI 10.1016/j.mrgentox.2018.02.002.
- 9. Little M.P., Kwon D., Doi K., Simon S.L. [et al.]. Association of Chromosome Translocation Rate with Low Dose Occupational Radiation Exposures in U.S. Radiologic Technologists // Radiation Research. 2014. Vol. 182, N 1. P. 1–17. DOI 10.1667/RR 13413.1.
- 10. Neronova E., Ślozina N., Nikiforov A. Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the Chernobyl accident // Radiat. Res. 2003. Vol. 160. P. 46–51. DOI 10.1667/0033-7587(2003)160[0046: caicws]2.0.co;2.
- 11. Ramalho A.T., Costa M.L., Oliveira M.S. Conventional radiation-biological dosimetry using frequencies of unstable

- zdorovykh donorov i lits, podvergshikhsya nekontroliruemomu oblucheniyu v malykh dozakh [Age-response of stable chromosome aberrations detected by FISH in lymphocites of healthy donors and people exposed to accidental irradiation in low doses] *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology]. 1999. N3. Pp. 125–127 (In Russ.).
- 4. O sotsial'noi zashchite grazhdan, podvergshikhsya vozdeistviyu radiatsii vsledstvie katastrofy na Chernobyl'skoi AES: Federal'nyi zakon ot 15.05.1991 N 1244–1 [About social protection of citizens exposed to radiation in consequence of Chernobyl nuclear power plant accident]: Federal law of 15.05.1991 N 1244-1. Sobranie zakonodatel'stva Rossii [Coll. of legislation of Rus. Federation]. 27.12.2018. N 47. Art. 7130 (In Russ.).
- 5. Snigireva G.P., Bogomazova A.N., Novitskaya N.N. [et al.]. Biologicheskaya indikatsiya radiatsionnogo vozdeistviya na organizm cheloveka s ispol'zovaniem tsitogeneticheskikh metodov: meditsinskaya tekhnologiya FS-2007/015-U [Biological indication of radiation exposure in humans using cytogenetic methods: medical technology № FS-2007/015-U]. Moskva. 2007. 29 p. URL: http://www.rncrr.ru/diagnostika/laboratornye-issledovaniya/laboratoriya-molekulyarnoy-biologii-i-tsitogenetiki/ (In Russ.).
- 6. Awa A. Analysis of chromosome aberrations in atomic bomb survivors for dose assessment: studies at the Radiation Effects Research Foundation from 1968 to 1993. *Stem Cells.* 1997. Vol. 15. Pp. 163–173. DOI 10.1002/stem.5530150724/.
- 7. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies / International Atomic Energy Agency. Vienna, 2011. 229 p.
- 8. Karuppasamya C.V., Ramachandrana E.N., Anil Kumar V. [et al.]. Frequency of chromosome aberrations among adult male individuals from high and normal level natural radiation areas of Kerala in the southwest coast of India. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2018. Vol. 828. Pp. 23–29. DOI 10.1016/j.mrgentox.2018.02.002.
- 9. Little M.P., Kwon D., Doi K., Simon S.L. [et al.]. Association of Chromosome Translocation Rate with Low Dose Occupational Radiation Exposures in U.S. Radiologic Technologists. *Radiation Research*. 2014. Vol. 182, N 1. Pp. 1–17. DOI 10.1667/RR 13413.1.
- 10. Neronova E., Slozina N., Nikiforov A. Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the Chernobyl accident. *Radiat. Res.* 2003. Vol. 160. Pp. 46–51. DOI 10.1667/0033–7587(2003)160[0046: caicws]2.0.co;2.
- 11. Ramalho A.T., Costa M.L., Oliveira M.S. Conventional radiation-biological dosimetry using frequencies of unstable chromosome aberrations. *Mutat. Res.* 1998. Vol. 404. N 1/2. Pp. 97–100. DOI 10.1016/s0027-5107(98)00099-2.
- 12. Sigurdson A.J., Ha M., Hauptmann M. [et al.]. International study of factors affecting human chromosome translocations. *Mutat. Res.*

chromosome aberrations // Mutat. Res. 1998. Vol. 404. N 1/2. P. 97–100. DOI 10.1016/s0027-5107(98)00099-2.

- 12. Sigurdson A.J., Ha M., Hauptmann M. [et al.]. International study of factors affecting human chromosome translocations // Mutat. Res. 2008. Vol. 652, N 2. P. 112–121. DOI 10.1016/j.mrgentox.2008.01.005.
- 13. Tanaka K., Ohtaki M., Hoshi M. Chromosome aberrations in Japanese fishermen exposed to fallout radiation 420–1200 km distant from the nuclear explosion test site at Bikini Atoll: report 60 years after the incident // Radiat. Environ. Biophys. 2016. Vol. 55, N 1. P. 329–237. DOI 10.1007/s00411-016-0648-3.

2008. Vol. 652, N2. Pp. 112–121. DOI 10.1016/j. mrgentox.2008.01.005.

13. Tanaka K., Ohtaki M., Hoshi M. Chromosome aberrations in Japanese fishermen exposed to fallout radiation 420–1200 km distant from the nuclear explosion test site at Bikini Atoll: report 60 years after the incident. *Radiat. Environ. Biophys.* 2016. Vol. 55, N 1. Pp. 329–237. DOI 10.1007/s00411-016-0648-3.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи. Поступила 01.11.2019 г.

Для цитирования. Неронова Е.Г., Саблина А.О., Алексанин С.С. Возможности реконструкции доз внешнего облучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции цитогенетическими методами // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2019. № 4. С. 70–78. DOI 10.25016/2541-7487-2019-0-4-70-78

Received 01.11.2019

For citing: Neronova E.G., Sablina A.O., Aleksanin S.S. Vozmozhnosti rekonstruktsii doz vneshnego oblucheniya u likvidatorov posledstvii avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii tsitogeneticheskimi metodami. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2019. N 4. Pp. 70–78. **(In Russ.)**

Neronova E.G., Sablina A.O., Aleksanin S.S. The ability of cytogenetic analysis to estimate radiation doses retrospectively in Chernobyl accident recovery workers. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2019. N 4. Pp. 70–78. DOI 10.25016/2541-7487-2019-0-4-70-78



Вышла в свет книга



Евдокимов В.И. Циркумполярная медицина: метаанализ отечественных научных статей (2005–2018 гг.) : научное издание / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. : Политехника-принт, 2019. 268 с.

Табл. 5, ил. 17. ISBN 978-5-907-223-34-9. Тираж 500 экз.

Проанализированы 3617 отечественных научных статей, проиндексированных в Российском индексе научного цитирования и опубликованных в 2005–2018 гг. Отмечается увеличение публикационной активности авторов. Рутинным способом статьи соотнесены с рубриками созданного классификатора по медико-биологическим проблемам населения, проживающего на Крайнем Севере России. Больше всего статей было посвящено проблемам адаптации населения к условиям Крайнего Севера (27,9 %), этиологии, лечения и реабилитации заболеваний (23,4 %), клинической лабораторной диагностики (13,7 %) и гигиены (11,4 %). В массиве статей наиболее часто изучались медико-биологические проблемы коренного населения Крайнего Севера (16,3 %), детей (13,6 %), подростков (8,7 %) и работников вахтовой организации труда (6 %).

Второй раздел книги представляет тематический указатель 3617 научных статей, библиографическая запись которых приведена по ГОСТ 7.0.5.-2008.