

В.А. Башарин, В.В. Зацепин, М.А. Карамуллин,  
Ю.С. Чеховских, А.В. Завирский, С.В. Гайдук, А.Е. Антушевич

## Биологическая дозиметрия — современные возможности и перспективы диагностики острых радиационных поражений

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** При масштабных радиационных инцидентах большое значение имеет своевременное определение степени тяжести лучевых поражений у переоблученных лиц. Основным способом диагностики острых лучевых поражений является физическая и биологическая дозиметрия. На практике проведение физической дозиметрии может оказаться недоступным в связи с отсутствием индивидуальных дозиметров, недостатком сведений о длительности облучения, мощности дозы, расстояния до источника ионизирующего излучения и др. В подобных ситуациях достоверным источником данных о переоблучении людей становится биологическая дозиметрия. В существующих условиях для первичной диагностики острых радиационных поражений на передовых этапах медицинской эвакуации в ранние сроки после радиационного воздействия используют доступные для выявления клинические проявления радиационно-индуцированных синдромов. Однако в ранние сроки после радиационного воздействия результаты объективного исследования не всегда позволяют точно установить факт переоблучения и величину дозовой нагрузки. Наиболее информативны лабораторные и инструментальные методики диагностики острых радиационных поражений. При крупных радиационных инцидентах на передовых этапах медицинской эвакуации большинство методик биологической дозиметрии окажутся недоступны для первоначальной сортировки пострадавших. В настоящее время применение методик биологической дозиметрии в большей степени оправдано в условиях госпитального этапа оказания медицинской помощи пострадавшим при ликвидации медико-санитарных последствий радиационных аварий и катастроф.

**Ключевые слова:** радиационный инцидент, радиационная авария, ионизирующие излучения, острые радиационные поражения, санитарные потери, медицинская сортировка, биодозиметрия, биологические маркеры радиационных поражений.

Широкое использование источников ионизирующих излучений (ИИ) во всех сферах человеческой деятельности способствует к увеличению вероятности возникновения разнообразных нештатных ситуаций, что может приводить к возникновению очагов массовых санитарных потерь при разрушении радиационно-опасных объектов (Япония, Чернобыль и др.). Кроме того, в последнее время все актуальнее становится угроза ядерного и радиологического терроризма.

Как показывает опыт ликвидации последствий катастрофы на атомной электростанции «Фукусима», необходимость в разработке методик массового скрининга радиационной патологии остается весьма актуальной [1]. В случае масштабных радиационных инцидентов от своевременности и точности диагностики острых радиационных поражений (ОРП) будут зависеть качество медицинской сортировки и, как следствие, эффективность оказания медицинской помощи пострадавшим.

Основными задачами диагностики ОРП при организации медицинской помощи в таких инцидентах являются:

– определение нуждаемости пострадавшего в медицинской помощи, места её оказания (функциональное подразделение этапа), её объема и срочности;

– оценка прогноза пострадавшего;  
– определение эвакуационного предназначения и способа транспортировки пострадавшего;  
– контроль эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

Решение этих задач в первую очередь требует определения клинической формы и степени тяжести ОРП.

Клиническая форма ОРП будет определяться видом ионизирующего излучения, способом его воздействия (внешнее дистанционное, внутреннее, контактное, сочетанное, комбинированное с нерадиационными повреждающими факторами), локализацией источника облучения по отношению к телу человека, равномерностью распределения дозы облучения в объеме тела пострадавшего, распределением поглощенной дозы во времени. В свою очередь степень тяжести ОРП прежде всего зависит от величины поглощенной дозы излучения, в меньшей степени – от состояния организма в момент облучения и его индивидуальной радиочувствительности.

Своевременность и эффективность оказания медицинской помощи лицам, подвергшимся радиационному воздействию, зависит от качества медицинской сортировки пострадавших, в основе которой лежит

первичная диагностика ОРП. Основными способами диагностики ОРП являются физическая и биологическая дозиметрии.

Под физической дозиметрией понимается система дозиметрических и радиометрических методик, используемая для оценки величины поглощенной дозы в теле человека, подвергнувшегося воздействию ИИ, для обнаружения и измерения активности радионуклидов на поверхности тела человека, в его биологических жидкостях, а также для выявления факта поступления радионуклидов внутрь организма.

Полученные в ходе такой дозиметрии дозы дают лишь ориентировочное представление о поглощенной дозе облучения в теле человека, поскольку при этом регистрируется только фотонное ИИ, а показатели индивидуальных дозиметров отражают величину поглощенной дозы в месте нахождения дозиметра. Поэтому показатели физической дозиметрии при решении основных задач диагностики ОРП имеют вспомогательное значение. Проведение радиометрии биологических жидкостей позволяет установить факт поступления радионуклидов внутрь организма пострадавшего, а применение специальных приборов (счетчиков ионизирующих излучений человека) – наличие инкорпорации радионуклидов в органы-мишени.

На практике при радиационных авариях и катастрофах проведение физической дозиметрии может оказаться недоступным в связи с отсутствием индивидуальных дозиметров, недостатком сведений о длительности облучения, мощности дозы, расстояния до источника ИИ и др. Так, по данным Национального совета по радиационной защите Великобритании, из 904 ситуаций с подозрением на переоблучение людей, имевших место с 1968 по 1996 г., в 280 случаях сведения о физической дозиметрии отсутствовали.

Единственным достоверным источником данных о переоблучении людей в подобных ситуациях становится биологическая дозиметрия. В дополнение к физической дозиметрии биодозиметрия может проводиться с целью индивидуальной оценки дозы, особенно после неясного или предполагаемого облучения [2].

Биологическая дозиметрия – методика оценки поглощенной дозы облучения на основе оценки выраженности симптомов поражения или измерения физических, химических, биологических изменений и повреждений в клетках и органах, появляющихся в различные сроки после воздействия ИИ.

В настоящее время первичная диагностика ОРП на передовых этапах медицинской эвакуации в ранние сроки после радиационного воздействия проводится путем оценки клинических проявлений основных радиационно-индуцированных синдромов (нейроваскулярный, костномозговой, желудочно-кишечный и поражения кожи и подлежащих тканей). При этом к наиболее информативным и доступным для клинической оценки симптомам относят время появления и частоту рвоты, первичную гиперемии кожи

и слизистых оболочек, повышение температуры тела, увеличение околоушных слюнных желез, постлучевую диарею [1].

Однако сразу после облучения результаты объективного исследования не всегда позволяют установить факт лучевого воздействия, особенно в случае профилактического применения средств медицинской противорадиационной защиты, наличия сопутствующих механических травм и ожогов, маскирующих первичные проявления реакции организма на облучение. Кроме того, медицинскую сортировку пораженных значительно усложняет появление психосоматически обусловленных симптомов, напоминающих проявления переоблучения у здоровых лиц.

Более информативны лабораторные и инструментальные методики диагностики, такие как исследование субпопуляционного состава костного мозга, определение типа и количества хромосомных aberrаций в миелограмме и лимфоцитах периферической крови, изучение электронного парамагнитного резонанса от эмали зуба, биохимические исследования с индикацией продуктов разрушения радиочувствительных молекул и др. [11].

Содержание клеток в периферической крови может быть надежным показателем поглощенной дозы ИИ. Анализируемые в разные сроки после лучевого воздействия клетки включают гранулоциты и тромбоциты. Широко используется и анализ количества лимфоцитов в периферической крови. В то же время начало манифестации дозозависимых изменений количества клеток периферической крови для лимфоцитов составляет 2–3 суток, для нейтрофильных гранулоцитов – 7–9 суток, для тромбоцитов – 20–22 суток.

Биологическая дозиметрия на основе изучения параметров периферической крови может использоваться в качестве экспресс-диагностики или высокопроизводительной системы анализа лучевого поражения людей, подвергающихся воздействию высоких доз радиации, особенно при крупномасштабных сценариях ядерных или радиологических катастроф, приводящих к появлению массовых санитарных потерь [7].

Одной из самых разработанных считается биологическая дозиметрия на основе цитогенетических методик индикации дозы. Наиболее информативными методиками являются анализ содержания хромосом-дицентриков в лимфоцитах периферической крови, индуцирование преждевременной конденсации хромосом, микроядерная проба с блоком цитогенеза (CBMN), флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).

Одним из основных способов биологической индикации дозы является цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови.

Так как подавляющая часть лимфоцитов в крови находится в фазе  $G_0$  (покоя) клеточного цикла, то при радиационном воздействии в них происходит индукция aberrаций хромосомного типа, в частности появляются дицентрики. В культурах лимфоцитов периферической крови, стимулированных к делению *in*

*in vitro*, дицентрики считаются основным цитогенетическим индикатором радиационного воздействия. При этом увеличение числа дицентриков в лимфоцитах носит строго дозозависимый характер.

Для цитогенетического анализа аберраций хромосомом могут использоваться две методики окрашивания сестринских хроматид: классическая – окраска флуоресцент + Гимза (FPG-окраска) и методика FISH с использованием дезоксирибонуклеиновых (ДНК) зондов к центромерам хромосомом. На данный момент цитогенетический анализ дицентриков считается «золотым» стандартом биодозиметрии, что обусловлено характерным внешним видом дицентриков и низкой спонтанной частотой появления аберраций [3], и рекомендован в качестве индикатора лучевого поражения Международным агентством по атомной энергии в случае радиационной аварийной ситуации. Принимаются попытки сделать анализ дицентриков применимым для массового скрининга, что реализуется в рамках создания сети MultibioDose (Европейский проект) и BioDoseNet.

В настоящее время активно создаются электронные базы данных с изображениями метафаз с дицентриками, которые можно было бы использовать для стандартизации данных, получаемых в радиационной цитогенетике. В частности, в хранилище международной сети лабораторий BioDoseNet, занимающихся цитогенетической индикацией дозы, содержится около 25 тыс. таких изображений, которые могут быть использованы как в учебных, так и исследовательских целях [17]. Создание единой и автоматизированной программы обнаружения и подсчета дицентриков показывает достаточную точность и схожесть результатов [17].

Анализ аберраций хромосомом достаточно хорошо зарекомендовал себя в случаях аварийного относительно равномерного облучения в дозах, вызывающих развитие острой лучевой болезни (1 Гр и более). При этом принятая нижняя граница чувствительности при применении классической методики составляет 100 мЗв, а в случае использования FISH-методики – 250 мЗв. Однако FISH-методика, в отличие от классической, информативна не только в ранние сроки после облучения, но и в отдаленный период после лучевого воздействия.

Вместе с указанными преимуществами цитогенетического анализа дицентриков существуют и определенные его недостатки, связанные с тем, что проведение метафазного анализа требует достаточно много времени (4–5 сут), специального оснащения и высокой квалификации исследователей.

Микроядерный анализ является еще одним известным цитогенетическим способом биологической дозиметрии, считающимся наиболее подходящим для диагностики поражений в случае радиационной аварии с массовыми санитарными потерями [25].

Микроядра – небольшие внеядерные тельца, которые появляются в результате разрыва хромосомом. Они обнаруживаются в лимфоцитах периферической

крови в первой интерфазе после деления. Поскольку микроядра могут возникать в результате воздействия различных токсичных факторов, они не являются специфичными только для действия ИИ. Однако, так как ионизирующее излучение – сильный повреждающий фактор для хромосомом и мощный индуктор образования микроядер, анализ их является надежным, проверенным и стандартизованным для *in vivo* оценки доз облучения [25]. Микроядра, наблюдаемые в лимфоцитах, в основном представляют собой результат ошибочной репарации ДНК. Установлено, что количество микроядер, образовавшихся в результате облучения, хорошо коррелирует с дозой облучения и зависит от вида излучения. Для редкоионизирующих излучений характерна линейно-квадратичная зависимость, тогда как после воздействия на организм плотноионизирующих излучений наблюдается линейная зависимость образования микроядер от дозы облучения [25]. Чувствительность микроядерной оценки начинается с дозы, превышающей 50 мЗв. Ограничениями для применения микроядерного анализа могут явиться давность факта переоблучения (микроядра представляют собой неустойчивые хромосомные аберрации и имеют ограниченную стойкость *in vivo*, особенно после воздействия высоких доз) и неравномерное облучение, в результате чего неповрежденные лимфоциты будут «разбавлять» количество аберраций, что может привести к недооценке дозы облучения для поврежденной ткани [25].

Анализ микроядер в настоящее время частично автоматизирован, что требует меньшего времени для проведения биодозиметрии, однако чувствительность такой методики автоматизированного анализа невысока (погрешность составляет около 50 бэр) [16].

Для биологической индикации дозы облучения также существует достаточно эффективная методика преждевременной конденсации хромосомом (*premature chromosome condensation* – ПСС). Эта методика, в отличие от подсчета дицентриков, позволяет значительно сократить время анализа [2]. Первоначальный вариант методики состоял в слиянии (например под действием полиэтиленгликоля) интерфазных лимфоцитов периферической крови человека с делящимися в культуре клетками млекопитающих или клетками HeLa. В результате происходила определенная конденсация интерфазных человеческих хромосомом. Эта методика технически достаточно трудна, а индекс конденсации низок [2]. Позднее был предложен химический способ преждевременной конденсации хромосомом, индуцированной ингибиторами серин/треонин протеиновых фосфатаз типов 1 и 2 А (окадаиновая кислота и калликулин А). Существуют варианты ПСС–методики без длительного культивирования лимфоцитов. При этом снижается влияние интерфазной гибели клеточек и постлучевого блока митозов. Сама ПСС индуцируется практически в любой фазе клеточного цикла, хотя сейчас чаще применяют анализ в G2/M. Этот подход наиболее эффективен при высоких дозах редко- и плотноионизирующих излучений и имеет несколько

вариаций, в которых могут учитываться фрагменты или кольца хромосом (окраска по Гимза), дисцентрики (С-бэндинг), транслокации (FISH-окрашивание). В настоящий момент идёт разработка различных способов автоматизации подсчёта aberrаций хромосом при использовании PCC-методики [2]. Исследования в рамках реализации европейской сети биодозиметрии показывают, что PCC-методика позволяет достаточно быстро и точно оценить дозу облучения при массовом появлении поражённых, в том числе и с оценкой неравномерного облучения. PCC-методика рассматривается в качестве альтернативы FISH-методике. Считается, что дальнейшая автоматизация данной методики может увеличить пропускную способность и её объективность [23].

Некоторые из описанных методик биодозиметрии были успешно применены при ликвидации последствий различных радиационных инцидентов. Однако, несмотря на их достаточную точность и отработанность, в настоящий момент времени применение указанных цитогенетических методик анализа доз облучения в целях первичной медицинской сортировки при радиационных авариях с массовым поступлением поражённых для «полевой» биодозиметрии окажется под вопросом в связи с необходимостью проведения большого количества исследований, наличием квалифицированного персонала и лабораторного оборудования, относительной трудоёмкостью этих методик и временем, необходимым для их осуществления. Вместе с тем данные методики биологической дозиметрии могут успешно применяться для экспертной оценки доз облучения поражённых на госпитальных этапах медицинской эвакуации.

Новые исследования в области геномики, протеомики, метаболомики, транскриптомики и электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) позволили выявить новые биологические маркеры радиационного поражения [20]. Принцип, лежащий в основе этих методик биодозиметрии, состоит в регистрации и использовании различных изменений в тканях биологических систем, индуцированных радиацией, как количественной меры поглощённой энергии ИИ [21]. Существует множество маркеров радиационного воздействия на биологические системы, которые можно оценить (некоторые из них рассмотрены выше).

Одним из перспективных подходов биодозиметрии является непосредственное определение радиационно-индуцированных изменений, происходящих в биологических системах при облучении в субклинических дозах, например определение содержания стабильных свободных радикалов [15]. Известно, что ИИ приводят к образованию в клетках большого количества свободных радикалов и связанного с ними оксидативного стресса, что обуславливает непрямое действие радиации. Период существования этих радикалов в большинстве биологических тканей не превышает нескольких наносекунд. Однако такие радиационно-индуцированные изменения могут быть зафиксированы в течение гораздо более длительного

времени в кальцифицированных тканях, таких как зубная эмаль, костная ткань и ногтевая пластина, с помощью ЭПР. Хотя данная методика требует наличия спектрометра высокой частоты, а также создания низкой температуры, она минимально инвазивна. Последние разработки в области ЭПР-зондов и методик измерения предлагают потенциальные возможности для биологической дозиметрии, которые могут быть использованы для первичной сортировки поражённых в случае крупномасштабной радиационной аварии [21].

Следующее перспективное направление биодозиметрии связано с определением биологического ответа на внутриклеточные повреждения, возникающие в результате воздействия ИИ на биологические системы, например путем определения экспрессии генов (геномика) [24]. В частности, показано, что экспрессия генов *ASTN2*, *CDKN1A*, *GDF15* и *ATM* имеет высокую корреляцию с дозой облучения. Уровни экспрессии этих генов определяли с целью ретроспективного установления факта радиационного воздействия до 6 Гр включительно, при более высоких дозах облучения точность корреляции экспрессии генов несколько уменьшается [24].

Этот же набор генов, идентифицированных из облученной *ex vivo* человеческой крови, был использован для разработки количественной методики биодозиметрии, результаты которой возможно получить в короткие сроки. Кроме того, данная методика требует малых объемов исследуемого материала. Методика была успешно испытана на крови здоровых добровольцев, облученной *ex vivo*.

В настоящее время в Соединенных Штатах Америки разработана и внедряется в лабораторную практику биодозиметрическая испытательная система с высокой пропускной способностью – REDI-Dx. Система предназначена для биологической индикации поглощенных доз ионизирующего излучения у поражённых в условиях поступления массовых санитарных потерь при крупных ядерных или радиационных инцидентах. Проба основана на исследовании экспрессии ряда генов (на основе геномной платформы DxDirect®), чувствительных к воздействию радиации. Диагностическая точность REDI-Dx соответствует фактической дозе облучения. Калибровка чувствительности данной системы производится для количественной оценки порогов доз облучения в 2 Гр и 6 Гр. Считается, что использование данной биодозиметрической пробы значительно ускорит проведение медицинской сортировки поражённых по сравнению с использованием существующих методик [9].

Определенные перспективы биологической дозиметрии ряд исследователей связывают с определением содержания и биологической активности некоторых белковых продуктов (протеомика).

Ряд цитокинов, хемокинов и других белков могут быть использованы в качестве белковых биомаркеров радиационного поражения. Среди них интерлейкин-6, С-реактивный белок, амилоид А сыворотки,

fms-лиганд киназы 3 тирозина,  $\alpha$ -амилаза слюны и др. [19]. Так, дозозависимое увеличение содержания сывороточной амилазы наблюдалось у пациентов, проходящих лучевую терапию с тотальным и частичным облучением, а повышение уровня амилазы в сыворотке после облучения наблюдалось также у жертв аварии Токаймура.

Однако, несмотря на достаточно высокую информативность и перспективность этих методик, реальных белковых маркеров, применимых в биодозиметрии и тем более пригодных для использования в очагах массовых радиационных поражений, пока не создано.

Перспективы развития биодозиметрии также связаны с пострадиационным определением в биологических системах специфических модифицированных продуктов метаболизма (метабономика).

Область метабономики включает изучение параметров метаболизма в организме в разных условиях. Принцип данной методики состоит в обнаружении метаболитов, возникающих при повреждении биологических молекул, а также при их пострадиационной репарации [18].

В настоящий момент идентифицировано несколько десятков дозозависимых маркеров метаболизма, характерных прежде всего для общего равномерного облучения организма. Однако в реальных ситуациях наличие соматических заболеваний, ожогов, травм может значительно исказить параметры метаболизма. Наиболее перспективные направления метабономики связаны с исследованием метаболизма окисленных жирных кислот; метаболитов аминокислот (в частности, триптофана); ненасыщенных жирных кислот; метаболитов гликолиза/гликогенолиза; продуктов метаболизма никотинамида; метаболизма пуриновых и пиримидиновых оснований; метаболизма рибофлавина, таурина и гипотаурина; метаболитов цикла Кребса и др. [13].

В частности, среди перспективных белковых биомаркеров радиационного поражения рассматривается цитруллин – конечный продукт метаболизма глутамина в энтероцитах кишечника. Уровень плазменного цитруллина свидетельствует о радиационно-индуцированном повреждении тонкого кишечника, что было у пациентов, проходящих лучевую терапию [14]. Взаимосвязь между уровнем цитруллина и повреждением желудочно-кишечного тракта также подтверждена на моделях лабораторных животных [18]. В настоящий момент продолжают работы по изучению уровня цитруллина в крови в качестве биомаркера лучевого поражения [18].

В качестве альтернативной методики биологической дозиметрии также рассматривают определение состава рибонуклеиновых кислот (РНК), включая малые интерферирующие РНК (small interfering RNA, siRNA) и малые некодирующие молекулы РНК (miRNA). Данная методика биодозиметрии получила название «транскриптомика».

Jacob N.K. et al. [8] указывают на возможность использования miRNA-150 в качестве биологического

маркера радиационного воздействия. Известно, что экспрессия miRNA связана с фактом лучевого воздействия, поскольку эти молекулы являются неотъемлемой частью клеточных реакций на радиационно-индуцированный окислительный стресс. Показано, что экспрессия miRNA-150 отрицательно коррелирует с дозой облучения, также определена связь его экспрессии с кинетикой истощения лимфоцитов. Определены профили miRNA, коррелирующие с уровнем гемопоэтических клеток в течение 24 ч после облучения [4]. Также установлено, что изменения экспрессии miRNA-29b и miRNA-30e характерны для комбинированных радиационных поражений в связи с участием данных фрагментов в гемопоэзе и реализации воспалительных реакций [10]. Показано, что экспрессия РНК хорошо коррелирует с дозой облучения в диапазоне доз от 1 до 8 Гр, при этом определяемые изменения значимы до 24–48 ч после лучевого воздействия.

Таким образом, для использования существующих лабораторных и инструментальных методик биологической дозиметрии на передовых этапах медицинской эвакуации они должны быть адаптированы к полевым условиям и предоставлять быстро обрабатываемые результаты. Поиск надежных физиологических маркеров радиационного воздействия в интересах биологической дозиметрии имеет решающее значение для своевременной диагностики лучевой патологии в ранние сроки после радиационных инцидентов, особенно в случае массового поступления пораженных.

В целом рассмотренные перспективные подходы к осуществлению биологической дозиметрии имеют как преимущества, так и определенные недостатки.

В качестве преимуществ можно выделить то, что биологические маркеры облучения отражают реальные последствия радиационного воздействия у конкретного человека, что является более ценным для выбора оптимальной тактики лечения, чем зарегистрированная физическими методиками поглощенная доза облучения. Следующее положительное качество большинства методов биодозиметрии связано с тем, что они основаны на реакциях биологического усиления и, следовательно, являются достаточно чувствительными.

Недостатком этих методик является потенциальное ограничение их применения на передовых этапах медицинской эвакуации, особенно при крупномасштабных радиационных инцидентах. В частности, большинство методик биологической дозиметрии не являются специфическими для ИИ, что усложняет интерпретацию полученных результатов в случае возникновения комбинированных радиационных поражений.

Помимо этого, следует учитывать, что для развития оцениваемых изменений в биологической системе требуется время, а длительность активной реакции организма на лучевое воздействие, как правило, небольшая. Это накладывает довольно жесткие

временные ограничения на возможность получения достоверных результатов при использовании биодозиметрических индикаторов.

Кроме того, для оценки степени изменения большинства показателей, используемых для биологической дозиметрии, необходимо иметь исходные лабораторные данные об их начальном уровне, что не всегда выполнимо.

Наиболее перспективные направления биодозиметрии включают в себя цитогенетические методики с использованием лабораторных данных на основе протеомики и геномики, разработка которых ведется, в том числе для применения в условиях передовых этапов медицинской эвакуации.

Транскриптомика и метаболомика до настоящего времени остаются альтернативными методами биодозиметрии, но пока не могут активно применяться в случае необходимости обработки большого количества анализов.

Изучение динамики постлучевой лимфопении довольно просто в техническом плане, однако требует последовательного сбора образцов крови, что не всегда возможно в случае массовых санитарных потерь.

Вместе с тем при оценке простоты использования и достоверности полученных результатов различных подходов к биодозиметрии именно оценка снижения количества клеток периферической крови в настоящее время признана единственной эффективной методикой оперативной биологической дозиметрии в рамках системы оказания медицинской помощи в случае масштабных радиационных инцидентов [11].

Для успешного использования методик биологической дозиметрии на передовых этапах медицинской эвакуации они должны быть адаптированы к полевым условиям и предоставлять быстро обрабатываемые результаты. На сегодняшний день имеются определенные ограничения по возможности использования большинства методик биологической дозиметрии для первоначальной сортировки пострадавших на передовых этапах медицинской эвакуации при крупномасштабных радиационных инцидентах в связи с технической сложностью проведения большинства лабораторных исследований, их продолжительностью во времени, необходимостью наличия подготовленного персонала и др. Как уже известные, так и новые подходы к биодозиметрии будут находить своё место при различных сценариях радиационных инцидентов. При этом определенные перспективы использования методик биологической дозиметрии на догоспитальных этапах медицинской эвакуации в условиях массовых санитарных потерь связаны с разработкой систем, объединяющих различные цитогенетические методики.

## Литература

1. Башарин, В.А. Актуальные вопросы совершенствования системы оказания медицинской помощи при острой радиационной патологии в Вооруженных силах / В.А. Башарин [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2016. – Т. 337. – № 11. – С. 11–20.
2. Нугис, В.Ю. Современное состояние проблемы цитогенетической индикации дозы / В.Ю. Нугис, М.Г. Козлова, В.А. Никитина // Мед. радиол. и рад. безопасность. – 2016. – № 5. – С. 83–89.
3. Abe, Yu. Increase in dicentric chromosome formation after a single CT scan in adults/Yu. Abe [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 13882.
4. Acharya, S.S. Serum microRNAs are early indicators of survival after radiation-induced hematopoietic injury/S.S. Acharya [et al.] // Science translational medicine. – 2015. – Vol. 7, № 287. – P. 287.
5. Fenech, M. Current status, new frontiers and challenges in radiation biodosimetry using cytogenetic, transcriptomic and proteomic technologies / M. Fenech // Radiation Measurements. – 2011. – Vol. 46, № 9. – P. 737–741.
6. Hérodin, F. Assessment of total-and partial-body irradiation in a baboon model: preliminary results of a kinetic study including clinical, physical, and biological parameters / F. Hérodin [et al.] // Health physics. – 2012. – Vol. 103, № 2. – P. 143–149.
7. Hu, S. HEMODOSE: a biodosimetry tool based on multi-type blood cell counts / S. Hu, W.F. Blakely, F.A. Cucinotta // Health physics. – 2015. – Vol. 109, № 1. – P. 54.
8. Jacob, N.K. Identification of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry / N.K. Jacob [et al.] // PloS one. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 3.
9. Jacobs, A.R. Role of a high throughput biodosimetry test in treatment prioritization after a nuclear incident/ A.R. Jacobs [et al.] // International journal of radiation biology. – 2018. – P. 1–9.
10. Kiang, J.G. Hemorrhage exacerbates radiation effects on survival, leukocytopenia, thrombopenia, erythropenia, bone marrow cell depletion and hematopoiesis, and inflammation-associated microRNAs expression in kidney / J.G. Kiang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. 271.
11. Milner, E.E. Concepts of operations (CONOPS) for biodosimetry tools employed in operational environments / E.E. Milner [et al.] // Health physics. – 2016. – Vol. 110, № 4. – P. 370–379.
12. Ossetrova, N.I. Protein biomarkers for enhancement of radiation dose and injury assessment in nonhuman primate total-body irradiation model / N.I. Ossetrova, D.J. Sandgren, W. F. Blakely // Radiation protection dosimetry. – 2014. – Vol. 159, № 1–4. – P. 61–76.
13. Pannkuk, E.L. Metabolomic applications in radiation biodosimetry: exploring radiation effects through small molecules / E.L. Pannkuk, Jr. A. Fornace, E.C. Laiakis // International journal of radiation biology. – 2017. – Vol. 93. – № 10. – P. 1151–1176.
14. Pawar, S.A. C/EBP $\delta$  deficiency sensitizes mice to ionizing radiation-induced hematopoietic and intestinal injury / S.A. Pawar [et al.] // PloS one. – 2014. – Т. 9. – № 4. – P. 94–96.
15. Phillips M. Detection of volatile biomarkers of therapeutic radiation in breath / M. Phillips [et al.] // Journal of breath research. – 2013. – Vol. 7. – P. 54–57.
16. Rodrigues M.A. Optimized automated data analysis for the cytokinesis block micronucleus assay using imaging flow cytometry for high throughput radiation biodosimetry / M.A. Rodrigues [et al.] // Cytometry Part A. – 2016. – Vol. 89, № 7. – P. 653–662.
17. Romm, H.A. A new cytogenetic biodosimetry image repository for the dicentric assay / H. Romm [et al.] // Radiation protection dosimetry. – 2016. – Vol. 172, № 1–3. – P. 192–200.
18. Singh, V.K. Use of biomarkers for assessing radiation injury and efficacy of countermeasures / V.K. Singh [et al.] // Expert review of molecular diagnostics. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 65–81.
19. Sproull, M. Serum amyloid A as a biomarker for radiation exposure/ M. Sproull [et al.] // Radiation research. – 2015. – Vol. 184, № 1. – P. 14–23.
20. Sproull, M.T. Biodosimetry: A future tool for medical management of radiological emergencies/ M.T. Sproull, K.A. Camphausen, G.D. Koblentz // Health security. – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 599–610.

21. Swartz, H.M. Overview of the principles and practice of biodosimetry / H.M. Swartz, B.B. Williams, A.B. Flood // Radiation and environmental biophysics. – 2014. – Vol. 53, № 2. – P. 221–232.
22. Templin, T. Whole mouse blood microRNA as biomarkers for exposure to  $\gamma$ -rays and  $^{56}\text{Fe}$  ions / T. Templin [et al.] // International journal of radiation biology. – 2011. – Vol. 87, № 7. – P. 653–662.
23. Terzoudi, G.I. Dose assessment intercomparisons within the RENEB network using G0-lymphocyte prematurely condensed chromosomes (PCC assay) / G.I. Terzoudi [et al.] // International journal of radiation biology. – 2017. – Vol. 93, № 1. – P. 48–57.
24. Tucker, J. D. Accurate gene expression-based biodosimetry using a minimal set of human gene transcripts / J.D. Tucker [et al.] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2014. – Vol. 88, № 4. – P. 933–939.
25. Vral, A. The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionising radiation exposure / A. Vral, M. Fenech, H. Thierens // Mutagenesis. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 11–17.

V.A. Basharin, V.V. Zatsepin, M.A. Karamullin, Yu.S. Chekhovskikh, A.V. Zavirsky, S.V. Gaiduk, A.E. Antushevich

### Biological dosimetry – modern opportunities and prospects for diagnosis of acute radiation damage

**Abstract.** *In case of large-scale radiation incidents, timely detection of overexposed persons and determination of the severity of radiation injuries will be of great importance. The main methods of diagnosing acute radiation injuries are the methods of physical and biological dosimetry. In practice, in case of radiation accidents, physical dosimetry may be unavailable due to the lack of individual dosimeters, lack of information about the duration of exposure, dose rate, distance to the source of ionizing radiation, etc. Under such conditions, biological dosimetry becomes a reliable source of data on people's radiation. Currently, the clinical manifestations of radiation-induced syndromes available for detection are used for the initial diagnosis of acute radiation injury at the advanced stages of medical evacuation in the early period after radiation exposure. However, in the early periods after radiation exposure, the results of an objective study do not always allow us to establish the fact of overexposure. The most informative laboratory and instrumental methods for diagnosing radiation injury. With large radiation, most biological dosimetry methods will not be available for the initial sorting of those affected at the initial stages of medical evacuation. The use of methods of biological dosimetry is to a greater extent justified in the conditions of the hospital stage of providing medical care to those affected during the elimination of the medical and sanitary consequences of radiation accidents and disasters.*

**Key words:** *radiation incidents and disasters, medical consequences, acute radiation injuries, mass sanitary losses, biodosimetry, biological markers of radiation injuries, ways to improve biodosimetry.*

Контактный телефон: 8-981-795-18-10; e-mail: vmeda-nio@mil.ru