

Т.В. Вишневская¹, Д.С. Исубакова¹, М.Ю. Цыпленкова¹, О.С. Цымбал¹, И.В. Мильто^{1,2}, Р.М. Тахауов^{1,2}

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

¹ Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Контактное лицо: Татьяна Валерьевна Вишневская, e-mail: mail@sbrc.seversk.ru, vishnevskaya_seversk@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Провести сравнительный ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований лимфоцитов крови работников объекта использования ионизирующего излучения в 2003 и 2018 гг.

Материал и методы: Материалом для исследования являлась венозная кровь работников объекта использования ионизирующего излучения. Исследование проведено на условно здоровых работниках ($n = 11$), из которых было сформировано 2 группы: группа контроля (взятие крови и цитогенетическое исследование лимфоцитов крови проведены в 2003 г.) и группа исследования (взятие крови проведено в 2018 г.). Для всех обследованных лиц проводили культивирование лимфоцитов крови и стандартный цитогенетический анализ с последующей статистической обработкой результатов.

Результаты: При сравнительном ретроспективном анализе показано, что в группе исследования (2018 г.) по сравнению с группой контроля (2003 г.) снижена частота хроматидных фрагментов ($p = 0,0452$). Частоты других изученных типов цитогенетических нарушений (аберрантные клетки, хромосомные фрагменты, дицентрические и кольцевые хромосомы) не различаются между группами. Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови являются высокочувствительным методом оценки степени радиационного воздействия в раннем и отдаленном периодах после облучения и могут использоваться для биологической индикации воздействия ионизирующего излучения. Отсутствие различий показателей маркеров радиационного воздействия может быть обусловлено большим интервалом времени, прошедшим после облучения до момента обследования (15 лет), в течение которого лимфоциты с хромосомными aberrациями были элиминированы. В дальнейшем для полноты ретроспективного анализа и точности результата планируется провести исследование на большей выборке с меньшим временным интервалом между цитогенетическими исследованиями.

Заключение: Результат данной работы расширяет представления о мутационном процессе в соматических клетках лиц, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения в ходе профессиональной деятельности, и свидетельствует о его генотоксичности.

Ключевые слова: профессиональное облучение, цитогенетическое исследование, ретроспективный анализ, хромосомные aberrации, лимфоциты крови

Для цитирования: Вишневская Т.В., Исубакова Д.С., Цыпленкова М.Ю., Цымбал О.С., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Сравнительный ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований работников объекта использования ионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 61–66. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-61-66

T.V. Vishnevskaya¹, D.S. Isubakova¹, M.Yu. Tsyplenkova¹, O.S. Tsybal¹, I.V. Milto^{1,2}, R.M. Takhaouov^{1,2}

Comparative Retrospective Analysis of the Results of Cytogenetic Studies of Employees of the Object of Use of Ionizing Radiation

¹ Seversk Biophysical Research Center of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact person: T.V. Vishnevskaya, e-mail: mail@sbrc.seversk.ru, vishnevskaya_seversk@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To conduct a comparative retrospective analysis of the results of cytogenetic studies of workers at facilities using ionizing radiation in 2003 and 2018.

Material and methods: The material for the study was the venous blood of workers at facilities using ionizing radiation. The study was conducted on conditionally healthy workers ($n = 11$), of which 2 groups were formed: the control group (blood sampling and cytogenetic study of blood lymphocytes were carried out in 2003) and the study group (blood sampling was carried out in 2018). For all examined individuals, blood lymphocytes were cultured and standard cytogenetic analysis followed by statistical processing of the results.

Results: A comparative retrospective analysis showed that in the study group (2018) compared to the control group (2003), the frequency of chromatid fragments was reduced ($p = 0.0452$). The frequencies of other types of cytogenetic disorders studied (aberrant cells, chromosomal fragments, dicentric and circular chromosomes) do not differ between groups.

Cytogenetic abnormalities in blood lymphocytes are a highly sensitive measure of the degree of radiation exposure in the early and late periods after exposure and can be used as a biological indicator of ionizing radiation.

The absence of differences in indicators of radiation exposure markers may be due to the large interval of time that elapsed after irradiation until the moment of examination (15 years), during which lymphocytes with chromosomal aberrations were eliminated from the blood. In

the future, for the completeness of the retrospective analysis and the accuracy of the result, it is planned to conduct a study on a larger sample with a shorter time interval between cytogenetic studies.

Conclusion: The result of this work allows us to supplement the understanding of the mutation process in the somatic cells of individuals exposed to ionizing radiation in the course of professional activities and indicates genotoxicity.

Keywords: *occupational exposure, cytogenetic study, retrospective analysis, chromosomal aberrations, blood lymphocytes*

For citation: Vishnevskaya TV, Isubakova DS, Tsyplenkova MYu, Tsybmal OS, Milto IV, Takhauov RM. Comparative Retrospective Analysis of the Results of Cytogenetic Studies of Employees of the Object of Use of Ionizing Radiation. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(1):61–66. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-61-66

Введение

Современный человек сталкивается с источниками ионизирующего излучения (ИИ) в течение всей своей жизни. Высокие темпы урбанизации и индустриализации привели к возникновению проблем, связанных с антропогенным воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды на человека, ведущих к ухудшению здоровья населения и демографической ситуации, а также к нарушению репродуктивной функции и внутриутробного развития. Активное использование атомной энергии в различных сферах деятельности человека (промышленность, космос, наука, медицина и др.) привело к формированию категории людей, организм которых подвергается избыточному воздействию ИИ.

На протяжении нескольких десятков лет проводятся исследования по изучению цитогенетических маркеров радиационного воздействия у населения, проживающего вблизи объектов использования ИИ (ОИИИ) (например, вблизи ПО «Маяк», АО «СХК» и др.) или на территориях, загрязненных радионуклидами (например, в период 1949–1956 гг. ПО «Маяк» осуществлял сбросы средне- и высокоактивных жидких отходов в р. Течу) [1]. Население прибрежных сел подверглось многолетнему радиационному воздействию, обусловленному внешним (γ -излучение) и внутренним (преимущественно за счет ^{90}Sr и ^{137}Cs) облучением ИИ [2]. В результате исследования были получены доказательства повышенной заболеваемости и смертности жителей прибрежных сел р. Течи, подвергшихся хроническому облучению ИИ, от злокачественных новообразований (солидных опухолей и лейкозов).

Кроме того, у некоторых облученных лиц наблюдается повышенная частота хромосомных aberrаций (ХА), а также соматических мутаций в генах Т-клеточных рецепторов [3]. Повышенный уровень нестабильных ХА (дигцентрические и кольцевые хромосомы), а также лимфоцитов, мутантных по генам Т-клеточных рецепторов, свидетельствует о наличии у облученных лиц генотоксического действия ИИ. Схожие результаты были получены при определении цитогенетических показателей в лимфоцитах крови у лиц, проживавших в регионе Семипалатинского ядерного полигона. В исследовании Нероновой Е.Г. и соавт. [4] интервал между цитогенетическим обследованием и облучением составлял от 1 года до 49 лет. В результате анализа нестабильных ХА было показано повышение частоты всех типов цитогенетических нарушений, в том числе хромосомных фрагментов и цитогенетических маркеров радиационного воздействия по отношению к показателям группы контроля. Таким образом, цитогенетические исследования, выполненные в отдаленном периоде после облучения (до 49 лет), позволяют проводить биоиндикацию доз облучения ИИ, в том числе в результате внештатных ситуаций.

Особое внимание уделено работникам, чья трудовая деятельность связана с профессиональным облучением. Несмотря на строгий дозиметрический контроль на этих

производствах и постоянное совершенствование методов радиационной защиты, остается актуальным вопрос о влиянии малых доз ИИ на здоровье работников ОИИИ [5].

Все это говорит об актуальности исследований, направленных на поиск биологических маркеров, специфичных для радиационного воздействия и информативных как в раннем, так и в отдаленном периоде после облучения ИИ. Радиационное воздействие на организм человека приводит к нарушению нормального состояния и функционирования клеточного генома. Ведущая роль в развитии радиогенных повреждений принадлежит ДНК, повреждения которой могут привести к гибели клетки, нарушениям структуры хромосом, проявляющихся в виде ХА, или иным мутационным событиям, которые впоследствии могут стать причиной развития радиационно-индуцированных заболеваний [6].

Анализ результатов цитогенетических исследований, выполненный в течение многолетних наблюдений за состоянием генома соматических клеток ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), продемонстрировал способность радиационно-индуцированных нарушений сохраняться длительное время после облучения, в результате чего была установлена возможность ретроспективного использования показателей радиационного мутагенеза [7].

Цель работы – провести сравнительный ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований лимфоцитов крови работников ОИИИ в 2003 и 2018 гг.

Материал и методы

Исследование проведено на условно здоровых работниках ОИИИ (11 человек), подвергавшиеся действию ИИ в ходе своей профессиональной деятельности, из которых было сформировано 2 группы: группа контроля ($n = 11$), взятие крови и цитогенетическое исследование лимфоцитов крови у них проведены в 2003 г., и группа исследования ($n = 11$), взятие крови проведено в 2018 г. Группы были сформированы с учетом имеющихся в банке биологического материала (ББМ) СБН Центра ФМБА России (СБН Центр) цитогенетических суспензий, что являлось необходимым условием для проведения ретроспективного цитогенетического анализа спустя 15 лет.

Данные об индивидуальных дозах внешнего облучения, измеренных с помощью фотопленочных и термoluminesцентных дозиметров, были получены из отдела охраны труда, ядерной и радиационной безопасности ОИИИ. Источником медицинской информации являлся архив медицинской документации и электронная база данных ББМ СБН Центра [8, 9]. Накопленная доза ИИ у работников, участвовавших в исследовании, за эти годы либо не изменилась, либо изменилась незначительно.

От каждого донора было получено добровольное информированное согласие на сбор и исследование биоматериала (венозной крови), а также обработку персональных данных.

Для выборок вычислялись M – среднее арифметическое и SE – стандартная погрешность среднего арифметического, медиана, $L-R$ – интерквартильный размах. Математическую обработку проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Детальная характеристика исследуемых групп одних и тех же работников представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных групп
Characteristics of the surveyed groups

Показатель		Группа контроля (2003 г.)	Группа исследования (2018 г.)
Количество обследованных, чел.		11	11
Мужчины/женщины, чел.		9/2	9/2
Возраст, лет	$M \pm SE$	54,54 \pm 8,62	69,09 \pm 8,41
Стаж работы, лет	$M \pm SE$	33,64 \pm 9,29	48,64 \pm 9,29
Доза внешнего облучения, мЗв	Медиана (L–R)	163,82 (90,98–354,93)	189,62 (98,78–381,43)

Примечание: M – среднее арифметическое; SE – стандартная ошибка среднего арифметического; $L-R$ – интерквартильный размах

Материалом для исследования была венозная кровь. Первый забор крови и цитогенетический анализ послужил контролем для исследования. Через 15 лет после первой сдачи крови и оценки частоты ХА у этих же работников повторно был взят биоматериал.

Культивирование образцов цельной венозной крови проводили в стерильных условиях с использованием ламинарного шкафа (Kojari, Финляндия): 16 мл питательной среды RPMI 1640 (ПанЭко, Россия) с предварительным добавленным L-глутамином (ПанЭко, Россия) смешивали с 4 мл крови донора, далее добавляли 4 мл эмбриональной телячьей сыворотки (ПанЭко, Россия) и 0,4 мл фитогемагглютинаина (ПанЭко, Россия). Затем флаконы с кровью инкубировали при 37 °С в орбитальном шейкере-инкубаторе (Biosan Sia, Латвия) в течение 48 ч. За 1,5 ч до окончания инкубации во флаконы с культурой клеток добавляли 180 мкл колхицина (ПанЭко, Россия) и продолжали культивирование 1,5 ч при 37 °С.

Для получения метафазных пластинок использовали общепринятую схему обработки биологического материала: гипотонизация с помощью 0,5 6 %-го раствора KCl, содержавшего 0,95 % цитрата натрия, фиксация смесью этанола и ледяной уксусной кислоты в объемном соотношении 3:1, раскапывание клеточной суспензии на предметные стекла. Рутинную окраску хромосом проводили красителем Гимза, приготовленным на фосфатном буфере. Хромосомный анализ осуществляли на зашифрованных препаратах с помощью микроскопа Leica DM2500 (Германия) при малом (10×10) и большом (10×100) увеличении. У каждого работника ОИИИ обследовали не менее 300 метафазных пластинок. Анализировали все типы ХА, распознаваемые без карิโอטיפирования. Оценивали цитогенетические нарушения хромосомного типа (парные фрагменты, кольцевые и дицентрические хромосомы), хроматидного типа (одиночные фрагменты), а также количество aberrантных клеток. Количественно результаты выражали в виде частоты aberrантных клеток и всех типов ХА на

100 проанализированных метафазных пластинок. Статистический анализ полученных данных проводили в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США): для каждого типа цитогенетического нарушения вычисляли медиану и квартили, для сравнения количественных показателей между группами был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время одним из востребованных и хорошо изученных методов для индикации дозы ИИ и оценки степени радиационного воздействия является цитогенетический анализ лимфоцитов крови [10, 11].

Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови являются объективным, высокочувствительным критерием степени радиационного воздействия в раннем и отдаленном периодах после облучения и могут использоваться для биологической индикации ИИ [12]. Анализ частоты ХА в группах исследования представлен в табл. 2.

Таблица 2

Частота хромосомных aberrаций в исследуемых группах
Frequency of chromosomal aberrations in the studied groups

Тип ХА	Частота ХА на 100 клеток, M (L–R)		p -value
	Группа контроля, 2003 г. ($n = 11$)	Группа исследования, 2018 г. ($n = 11$)	
Аберрантные клетки	3,33 (1,66–6,66)	2,32 (0,98–3,25)	0,1396
Хроматидные фрагменты	0,66 (0,33–2,95)	0,33 (0,32–0,66)	0,0452
Хромосомные фрагменты	0,66 (0,65–1,33)	0,65 (0,33–1,62)	0,3246
Кольцевые хромосомы	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–0,31)	0,7180
Дицентрические хромосомы	0,33 (0,00–1,33)	0,33 (0,32–1,29)	0,6695

Примечание: n – число обследованных в группе; p -value – уровень статистической значимости различий по критерию Манна-Уитни; жирным шрифтом выделено статистически значимое ($p < 0,05$) различие показателей.

Из табл. 2 видно, что отличия между изученными группами выявлены только по частоте хроматидных фрагментов ($p = 0,0452$).

В группе контроля большая часть ХА представлена нарушениями хромосомного типа – 91 % (10 случаев из 11), 82 % – хроматидные фрагменты, 73 % – дицентрические хромосомы и 18 % – кольцевые хромосомы. У 2 работников из группы контроля были выявлены все исследуемые типы ХА.

В группе исследования так же, как в группе контроля ХА представлены преимущественно хромосомного типа (10 случаев из 11) – 91 %, 82 % работников имели хроматидные фрагменты, 27 % – кольцевые хромосомы. Во всех образцах работников группы исследования были выявлены дицентрические хромосомы.

Интересно то, что процентное соотношение хроматидных и хромосомных нарушений в группах оказалось одинаковым, в то время как процент кольцевых хромосом и дицентрических увеличился.

Результаты данного исследования отличаются от описанных в научной литературе. Например, результаты ретроспективного цитогенетического обследования населения Казахстана (528 чел.), подвергнувшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском ядерном по-

лигоне, показали, что в группе лиц, подвергавшихся облучению в дозах 42,0–150,0 сГр, через 16 лет после их формирования регистрировалась наиболее высокая частота ХА [13]. Так, частота дицентрических и кольцевых хромосом, хромосомных (парных) и хроматидных (непарных, одиночных) фрагментов, достоверно превышала показатели контрольной группы. Через 25–46 лет также регистрировалось превышение этих показателей по сравнению с контролем, однако их частота была почти в 2 раза меньше по сравнению с предыдущим периодом. Эти данные позволили констатировать наличие высокого уровня генетической нестабильности среди экспонированного ИИ населения Казахстана [13].

Важной особенностью групп данного исследования, которая определяет выраженность цитогенетических нарушений, было воздействие на работников ОИИИ в ходе выполнения ими своих профессиональных обязанностей ИИ исключительно в малых дозах (не более 0,1 Зв).

Отсутствие различий цитогенетических маркеров радиационного воздействия может быть обусловлено большим интервалом времени, прошедшим после облучения до момента обследования, в течение которого лимфоциты с ХА были элиминированы из крови. Нестабильные ХА имеют тенденцию к элиминации с течением времени после облучения в силу того, что препятствуют нормальному протеканию митоза.

Эффект элиминации ХА хорошо описан в исследовании на культуре клеток в работе Чердиченко О.Г. [14]. По результатам этой работы сделаны выводы, что клетки, несущие избыточное количество спонтанных или индуцированных ХА, в процессе культивирования элиминируются. Для биологической системы это наиболее простой и безопасный путь сохранения своей генетической структуры. Однако происходит не только элиминация структурно поврежденных клеток, несущих различные геномные аномалии, но и активизация нормальных морфогенетических процессов, которые обеспечивают изменения в геноме при выработке адаптивной устойчивости.

Авторы данной работы полагают, что продукты этих генов принимают участие в различных процессах, связанных с адаптацией. Другими словами, изменения структуры генома клетки вызывают изменения ее функционального состояния. Такие процессы как апоптоз, аутофагия, выделение клеткой специфических метаболитов в ответ на мутагенное воздействие малых и больших доз ИИ являются основными функциональными проявлениями воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

Кроме того, в культурах лимфоцитов крови, находящихся в состоянии покоя после острого облучения ИИ и до их стимуляции фитогемагглютинином, обнаруживается меньшая частота клеток с ХА, что свидетельствует о способности культуры к восстановлению с помощью различных механизмов. Т.е. в зависимости не только от дозы радиационного воздействия, но также и от функционального состояния и устойчивости биологической системы в ней возникают различные структурные изменения и преобразования.

Исследование по изучению биологического воздействия малых доз среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС продемонстрировали способность радиационно-индуцированных нарушений сохраняться в течение длительного периода времени после облучения ИИ. Длительно сохраняющийся процесс мутагенеза был обнаружен и среди различных категорий облученных – врачей, моряков атомного подводного

флота, лиц, принимавших участие в ядерных испытаниях, а также у жителей населенных пунктов, как расположенных вблизи Семипалатинского ядерного полигона, так и загрязненных вследствие аварий на предприятиях атомной отрасли и испытаний ядерного оружия [15].

Предполагаем, что на полученные нами результаты влияют различная исходная дозовая нагрузка у работников ОИИИ (величина и мощность дозы, длительность и равномерность воздействия в ходе профессиональной деятельности), существование популяций лимфоцитов с разной продолжительностью жизни (наблюдающееся снижение частоты клеток с ХА происходит за счет лимфоцитов с коротким периодом жизни) и варьирующая индивидуальная радиочувствительность (ИРЧ) работников.

Накопленные научные данные говорят в пользу существующих вариаций индивидуальных особенностей организмов на воздействие ИИ, что также является ограничением для методов биодозиметрии. ИРЧ представляет собой относительную способность биологического объекта определенным образом реагировать на действие ИИ, а также на степень выраженности этой способности [16]. Значительные различия в степени выраженности ИРЧ у разных индивидов можно наблюдать на разных стадиях онтогенеза, при различных физиологических состояниях, а также у людей, проживающих в местах с повышенным или пониженным естественным радиационным фоном [17].

Индивиды с повышенной ИРЧ подвержены генотоксическому действию ИИ и, как следствие, имеют повышенный риск развития радиационно-индуцированной патологии по сравнению с радиорезистентными людьми.

Радиочувствительность организма может быть выявлена как при воздействии малых, так и больших доз ИИ, что косвенно подтверждают данные, полученные в исследовании наших соотечественников [18]. В их работе интерес привлекает то, что при использовании двух цитогенетических методов (окрашивание метафазных хромосом и микроядерный тест) были получены схожие результаты относительно влияния хронического облучения на радиочувствительность Т-лимфоцитов обследованных лиц. В ходе анализа данных было отмечено, что радиочувствительность во всех группах доноров выявлялась при малых дозах (0,007 Гр) и больших (до 2,78 Гр) дозах.

Заключение

Результаты данной работы позволяют дополнить представления о мутационном процессе в соматических клетках лиц, подвергшихся воздействию ИИ в ходе профессиональной деятельности, и свидетельствуют о его генотоксичности. Ретроспективный цитогенетический анализ позволяет верифицировать факт облучения ИИ и определить степень генетических нарушений при использовании ИИ не только в профессиональной деятельности, но и в медицинских целях. Эти данные могут быть использованы для проведения медико-социальной экспертизы, если в ранние сроки после облучения дозиметрическое исследование по тем или иным причинам не проводилось [19]. Биодозиметрическое исследование рекомендуется проводить в ранние сроки после воздействия на организм ИИ, с течением времени точность биодозиметрической оценки дозы ИИ снижается. Наиболее адекватно биодозиметрия, основанная на установлении цитогенетических нарушений, распознаваемых без кариотипирования, позволяет устанавливать воздействие на организм ИИ

в средних и больших дозах. В этой связи для биодозиметрического установления малых доз ИИ следует разрабатывать более чувствительные методы, например, эпигеномную биодозиметрию.

В дальнейшем для полноты ретроспективного анализа и точности результата планируется провести исследование на большей выборке с меньшим временным интервалом между цитогенетическими исследованиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аклев А.В., Крестинина Л.Ю., Варфоломеева Т.А., Остроумова Е.В., Пушкарев С.А., Шалагинов С.А., Худякова О.И., Веремеева Г.А., Возилова А.В., Холл П. Медико-биологические эффекты хронического воздействия ионизирующей радиации на человека // Медицинская наука и образование Урала. 2008. Т. 9, № 2. С. 8–10.
2. Иваницкая М.В., Исаева Л.Н., Ячменев В.А., Говорун А.П., Ликсонов В.И., Потапов В.Н., Чесноков А.В., Щербак С.Б. Распределение уровней загрязнения ¹³⁷Cs поймы реки Теча в поселке Бродокалмак // Проблемы экологии Южного Урала. 1996. № 1. С. 7–18.
3. Аклев А.В., Дегтерева М.О., Крестинина Л.Ю. Радио-эпидемиологические исследования на Урале: итоги и перспективы // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 4. С. 31–44. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-4-31-44.
4. Неронова Е.Г., Алексанин С.С. Оценка цитогенетических показателей у лиц, контактировавших с ионизирующими излучениями // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014. № 1. С. 70–76.
5. Петушкова В.В., Пелевина И.И., Серебряный А.М., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Аклев А.В., Азизова Т.В., Нейфах Е.А., Алещенко А.В., Ганеев И.И., Ктиторова О.В. Некоторые подходы к анализу структуры адаптивного ответа при профессиональном облучении // Радиация и риск. 2020. Т. 29, № 4. С. 97–105. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-4-97-105.
6. Волков А.Н., Начева Л.В. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Ч. I: История и теоретические основы цитогенетики человека // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. Т. 6, № 4. С. 142–150. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-142-150.
7. Алексанин С.С., Слозина Н.М., Неронова Е.Г. Чрезвычайные ситуации и геном человек. Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова. Санкт-Петербург: Политехника-сервис, 2010. 84 с.
8. Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Зеренков А.Г., Овчинников А.В., Измествьев К.М., Спасибенко П.В., Богданов И.М., Казанцева С.Б., Семенова Ю.В., Калинин Д.Е., Горина Г.В., Максимов Д.Е., Блинов А.П., Родионова В.И., Брендаков В.Н., Ермолаев Ю.Д., Миронова Е.Б., Борисова Е.Г., Брендаков Р.В., Плаксин М.Б., Некрасов Г.Б., Изосимов А.С., Гагарин А.А. Медико-дозиметрический регистр персонала Сибирского химического комбината – база для оценки эффектов хронического облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55, № 5. С. 467–473.
9. Takhauov R.M., Karpov A.B., Albach E.N., Khalyuzova M.V., Freidin M.B., Litviakov N.V., Sazonov A.E., Isubakova D.S., Bolshakov M.A., Mezheritskiy S.A., Mironova E.B., Semenova J.V., Nekrasov G.B., Izosimov A.S., Gagarin A.A., Brendakov R.V., Maksimov D.E., Ermolaev Y.D. The Bank of Biological Samples Representing Individuals Exposed to Long-Term Ionizing Radiation at Various Doses // Biopreservation and Biobanking. 2015. V. 13, No. 2. P. 72–78. DOI: 10.1089/bio.2014.0035.
10. Снигирева Г.П. Биологическая дозиметрия на основе цитогенетического анализа // Вестник Российского научного центра рентгенодиологии Минздрава России. 2011. Т. 1, № 11–1. С. 18.
11. Халкозова М.В., Цыганов М.М., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., Усова Т.В., Литвяков Н.В., Карпов А.Б., Тахауова Л.Р., Тахауов Р.М. Полногеномное ассоциативное исследование связи полиморфных локусов с повышенной частотой хромосомных aberrаций у лиц, подвергавшихся длительному радиационному воздействию // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64, № 4. С. 32–40. DOI: 10.12737/article_5d1103efefe893.65968050.
12. Волков А.Н., Рытенкова О.И. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Ч. III: Числовые аномалии кариотипа человека // Фундаментальная и клиническая медицина. 2022. Т. 7, № 3. С. 85–96. DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96.
13. Апсаликов К.Н., Мулдагалиев Т.Ж., Белихина Т.И., Танатова З.А., Кенжина Л.Б. Анализ и ретроспективная оценка результатов цитогенетических обследований населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013. Т. 9, № 1. С. 42–49.
14. Чередищенко О.Г. Стабильные aberrации хромосом при длительном культивировании лимфоцитов и в процессе становления радиоадаптивного ответа // Вестник КазНУ. Серия биологическая. 2011. Т. 1, № 47. С. 49–53.
15. Neronova E., Slozina N., Nikiforov A. Chromosome Alterations in Cleanup Workers Sampled Years after the Chernobyl accident // Radiat. Res. 2003. V. 160, No. 1. P. 46–51. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)160[0046:CAICWS]2.0.CO;2.
16. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных: Учебное пособие. М.: Высшая школа, 2004. С. 549.
17. Исубакова Д.С., Литвяков Н.В., Цымбал О.С., Усова Т.В., Цыпленкова М.Ю., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов индивидуальной радиочувствительности // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21, № 4. С. 79–87. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-79-87.
18. Возилова А.В., Ахмадуллина Ю.Р. Исследование индивидуальной радиочувствительности у человека на основе оценки частоты хромосомных aberrаций и микроядер в Т-лимфоцитах периферической крови // Генетика. 2019. Т. 55, № 10. С. 1180–1188.
19. Иванова Т.В. Цитогенетические методы исследования: возможности лабораторной диагностики и информативность для врача // Терапевт. 2020. № 5. С. 12–19.

REFERENCES

1. Akleyev A.V., Krestinina L.Yu., Varfolomeeva T.A., Ostroumova E.V., Pushkarev S.A., Shalaginov S.A., Khudyakova O.I., Veremeeva G.A., Vozilova A.V., Hall P. Medico-Biological Effects of Chronic Exposure to Ionizing Radiation on Humans. *Medical Science and Education of the Urals*. 2008;9;2:8–10 (In Russ.).
2. Ivanitskaya M.V., Isayeva L.N., Yachmenev V.A., Govorun A.P., Liksonov V.I., Potapov V.N., Chesnokov A.V., Shcherbak S.B. Distribution of ¹³⁷Cs Pollution Levels in the Floodplain of the Techa River in the Village of Brodokalmak. *Problems of Ecology of the Southern Urals*. 1996;1:7–18 (In Russ.).
3. Akleyev A.V., Degteva M.O., Krestinina L.Yu. Radioepidemiological Studies in the Urals: Outcomes and Future Directions. *Radiatsionnaya Gigiyena = Radiation Hygiene*. 2021;14(4):31–44. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-4-31-44 (In Russ.).
4. Neronova E.G., Aleksanin S.S. Evaluation of Cytogenetic Parameters in Persons Who Have Contacted with Ionizing Radiation. *Mediko-Biologicheskkiye i Sotsialno-Psikhologicheskkiye*

- Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh* = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2014;1:70–76 (In Russ.).
5. Petushkova V.V., Pelevina I.I., Serebryanny A.M., Kogarko I.N., Kogarko B.S., Akleyev A.V., Azizova T.V., Neifakh E.A., Aleshchenko A.V., Ganeyev I.I., Ktitorova O.V. Some Approaches to the Analysis of the Structure of the Adaptive Response in Occupational Exposure. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2020;29;4:97–105. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-4-97-105 (In Russ.).
 6. Volkov A.N., Nacheva L.V. Cytogenetic Methods in the Practice of Modern Biomedical Research. Part I: History and Theoretical Foundations of Human Cytogenetics. *Fundamentalnaya i Klinicheskaya Meditsina* = Fundamental and Clinical Medicine. 2021;6;4:142–150. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-142-150 (In Russ.).
 7. Aleksanin S.S., Slozina N.M., Neronova E.G. Emergencies and the Human Genome. Ministry of the Russian Federation for Civil Defense, Emergency Situations and Elimination of Consequences of Natural Disasters, All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine A.M. Nikiforova. St. Petersburg Publ., 2010. 84 p. (In Russ.).
 8. Takhauov R.M., Karpov A.B., Zerenkov A.G., Ovchinnikov A.V., Izmetiev K.M., Spasibenko P.V., et al. Medical and Dosimetric Register of the Personnel of the Siberian Chemical Plant – a Basis for Assessing the Effects of Chronic Exposure. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2015;55;5:467–473 (In Russ.).
 9. Takhauov R.M., Karpov A.B., Albach E.N., Khalyuzova M.V., Freidin M.B., Litviakov N.V., Sazonov A.E., Isubakova D.S., Bolshakov M.A., Mezheritskiy S.A., Mironova E.B., Semenova J.V., Nekrasov G.B., Izosimov A.S., Gagarin A.A., Brendakov R.V., Maksimov D.E., Ermolaev Y.D. The Bank of Biological Samples Representing Individuals Exposed to Long-Term Ionizing Radiation at Various Doses. Biopreservation and Biobanking. 2015;13;2:72–78. DOI: 10.1089/bio.2014.0035.
 10. Snigireva G.P. Biological Dosimetry Based on Cytogenetic Analysis. Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2011;11;1:18 (In Russ.).
 11. Khalyuzova M.V., Tsyganov M.M., Isubakova D.S., Bronnikovskaya E.V., Usova T.V., Litvyakov N.V., Karpov A.B., Takhauova L.R., Takhauov R.M. Genome-Wide Associative Study of the Association of Polymorphic Loci with an Increased Frequency of Chromosomal Aberrations in Individuals Exposed to Prolonged Radiation Exposure. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;4:32–40. DOI: 10.12737/article_5d1103efefe893.65968050 (In Russ.).
 12. Volkov A.N., Rytenkova O.I. Cytogenetic Methods in the Practice of Modern Biomedical Research. Part III: Numerical Anomalies of the Human Karyotype. *Fundamentalnaya i Klinicheskaya Meditsina* = Fundamental and Clinical Medicine. 2022;7;3:85–96. DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96 (In Russ.).
 13. Apsalikov K.N., Muldagaliev T.Zh., Belikhina T.I., Tanatova Z.A., Kenzhina L.B. Analysis and Retrospective Evaluation of the Results of Cytogenetic Examinations of the Population of Kazakhstan Exposed to Radiation as a Result of Nuclear Weapons Testing at the Semipalatinsk Test Site, and Their Descendants. *Medico-Biological Problems of Life*. 2013;9;1:42–49 (In Russ.).
 14. Cherednichenko O.G. Stable Aberrations of Chromosomes During Long-Term Cultivation of Lymphocytes and in the Process of Formation of a Radioadaptive Response. Bulletin of KazNU. Biological Series. 2011;1;47:49–53 (In Russ.).
 15. Neronova E., Slozina N., Nikiforov A. Chromosome Alterations in Cleanup Workers Sampled Years after the Chernobyl Accident. *Radiat. Res.* 2003;160;1:46–51. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)160[0046:CAICWS]2.0.CO;2.
 16. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Radiobiology of Man and Animals. Tutorial. Moscow, Higher school Publ., 2004. 549 p. (In Russ.).
 17. Isubakova D.S., Litvyakov N.V., Tsybmal O.S., Usova T.V., Tsyplenkova M.Yu., Milto I.V., Takhauov R.M. Search for Polymorphic Variants of Candidate genes of Individual Radiosensitivity. Bulletin of Siberian Medicine. 2022;21;4:79–87. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-79-87 (In Russ.).
 18. Vozilova A.V., Akhmadullina Yu.R. The Study of Individual Radiosensitivity in Humans Based on the Assessment of the Frequency of Chromosomal Aberrations and Micronuclei in T-lymphocytes of Peripheral Blood. *Genetika* = Russian Journal of Genetics. 2019;55;10:1180–1188 (In Russ.).
 19. Ivanova T.V. Cytogenetic Research Methods: the Possibilities of Laboratory Diagnostics and Information Content for the Doctor. *Therapist*. 2020; 5:12–19 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания, тема НИР «Изучение связи однонуклеотидных полиморфизмов генов клеточного цикла с частотой хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови работников Сибирского химического комбината».

Участие авторов. Вишневецкая Т.В. – подготовка текста статьи, анализ и интерпретация данных, проведение экспериментов, сбор и анализ литературного материала, разработка концепции и дизайна исследования; Иsubakova Д.С. – разработка концепции и дизайна исследования, осуществление внутреннего аудита; Цыпленкова М.Ю., Цымбал О.С. – проведение экспериментов и статистическая обработка данных; Мильто И.В. – научное редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания; Тахауов Р.М. – разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного варианта рукописи.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was carried out within the framework of the state task, the research topic is «Studying the relationship of single-nucleotide polymorphisms of cell cycle genes with the frequency of chromosomal aberrations in blood lymphocytes of employees of the Siberian Chemical Plant».

Contribution. Vishnevskaya T.V. – preparation of the text of the article, analysis and interpretation of data, conducting experiments, collection and analysis of literary material, development of the concept and design of the study; Isubakova D.S. – development of the concept and design of the study, internal audit; Tsyplenkova M.Yu., Tsybmal O.S. – conducting experiments and statistical data processing; Milto I.V. – scientific editing of the text, verification of critically important intellectual content; Takhauov R.M. – development of the concept and design of the study, approval of the final version of the manuscript.

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.