

УДК 614.876:616-008

## ЧАСТОТА МУТАНТНЫХ Т-ХЕЛПЕРОВ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОДОЗОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

С.Б. Мельнов, В.Ф. Миненко, О.А. Рыбальченко, С.С. Третьякевич\*\*, С.Н. Никонович\*

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Белорусская медицинская академия последипломного образования  
Медицинский государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова

Для группы пациентов, проживающих на загрязненных территориях, были реконструированы дозовые нагрузки физическими и биологическими методами. Показано, что биологические дозы гораздо выше, чем физические, особенно в области малых доз. Хорошее соответствие для биологических и физических доз можно ожидать при дозовых нагрузках выше 100 мЗв.

Ключевые слова: Чернобыль, реконструкция доз, биологическая реконструкция доз, TCR-мутации

### MUTATION T-HELPER FREQUENCY FOR PEOPLE WERE SUBJECTED TO LOW DOSE RADIATION EFFECTS.

S.B. Melnov, V.F. Minenko, O.A. Rybalchenko, S.S. Tret'yakevich, S.N. Nikonovich.

Additional doses of radiation for patients suffered from the Chernobyl accident had been reconstructed by physical and biological methods. It was shown that biological doses are rather higher than physical ones, especially in low dose diapason. It is possibly to wait good agreement for biological and physical doses after the threshold in 100 mZv.

Key words: Chernobyl, doses reconstruction, biological doses reconstruction, TCR-mutations.

Вследствие аварии на ЧАЭС экологическая ситуация в Беларуси существенно изменилась: увеличился постоянно действующий радиационный фактор среды обитания, по меньшей мере, для 2 млн. человек [7].

Несмотря на то, что дополнительные дозовые нагрузки, полученные пострадавшим населением (за исключением 237 пожарных и персонала станции, находившихся на ЧАЭС в первую ночь аварии), относительно невелики [14], в литературе уже имеются данные, свидетельствующие об их влиянии на биологический гомеостаз животных и человека [2,3,11,12]. Опубликованные к настоящему моменту сведения о соотношении доза-эффект в области столь низких доз неоднозначны, хотя некоторые исследователи склоняются в сторону нелинейной зависимости биологических эффектов от

дозы [2], в ряде работ обосновывается ее нелинейность [2, 15] или даже надлинейный характер [3,12]. Особо выделяется радиационное воздействие с низкой мощностью дозы (хроническое низкодозовое облучение) из-за отсутствия надежной информации об эффекте малых доз на человека и прогрессивного нарастания общего радиационного фона планеты. Для нашей республики отсутствие подобных сведений затрудняет ретроспективный анализ данных и ограничивает возможность создания долгосрочных прогнозов отдаленных последствий в отношении состояния здоровья пострадавшего населения. Поэтому исследования, касающиеся изучения биологических эффектов хронических радиационных воздействий на различных биологических моделях, являются актуальными.

Одна из интересных биологических моделей оценки действия радиации была предложена в 90-х годах группой японских исследователей. В ее основе лежит оценка частоты мутантных Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> клетки), как адекватного показателя реакции человеческого организма на радиационное воздействие [16]. Нами [8] была получена количественная зависимость частоты мутантных Т-хелперов (TCR-мутантов) от поглощенной дозы для лиц, получавших курс радиойодтерапии после удаления щитовидной железы на протяжении года и более. Это свидетельствовало о возможности использования данного метода в качестве биологического дозиметра. Однако в литературе появились сведения [10] о том, что частота TCR-мутантов является стабильным параметром в течение ограниченного временного периода (2—4 лет). Поэтому целью настоящего исследования стала оценка частоты TCR-мутантов у жителей Беларуси, проживающих в условиях повышенного хронического низкодозового облучения после Чернобыльской аварии. Получение количественной зависимости частоты TCR-мутантов от поглощенной дозы в разные периоды времени после аварии позволило бы не только создать эффективный биологический дозиметр для пострадавших от Чернобыльской аварии, но и оценить эффективность малых доз радиации при хроническом облучении.

### **Материал и методы исследований**

Основной объект исследований — лимфоциты периферической крови жителей населенных пунктов Беларуси, расположенных на территориях с различными уровнями радиоактивного загрязнения. Исследование проводилось в период 1998—1999 гг. В исследование были включены две группы лиц, родившихся в разное время до и после аварии. Средний возраст на момент обследования в основной группе составил  $12,09 \pm 0,18$ , в контрольной —  $12,42 \pm 0,56$  лет.

Оценку частоты мутантных Т-хелперов проводили методом проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSVantage (Becton Dickenson, USA). Фракция лимфоцитов была гейтирована по

переднему и боковому светорассеянию, окно для TCR-мутантов было ограничено по ширине границами популяции CD4<sup>+</sup> клеток, а по высоте — 1/25 нормального уровня экспрессии CD3 в зрелых CD4<sup>+</sup> клетках.

Мечение проводили стандартными наборами моноклональных антител (антиCD3 и антиCD4, меченными FITC и фикоэритрином) фирмы «Becton Dickenson».

Частота мутантов рассчитывалась из соотношения количества мутантных клеток в выделенном окне к общему числу CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> клеток. Число событий в анализе — 100000.

Оценку дозовых нагрузок проводили для основных источников облучения:

- внешнее естественное излучение;
- внутреннее излучение естественных радионуклидов, находящихся в организме человека;
- внешнее излучение «чернобыльских» радиоактивных выпадений;
- излучение инкорпорированных в организме человека радионуклидов, которые образовались в результате Чернобыльской катастрофы.

Годовая доза внешнего естественного излучения ( $D_{n,ext}$ ) была определена через среднюю величину мощности экспозиционной дозы ( $P_{\square}$ ) в населенном пункте до Чернобыльской аварии следующим образом:

$$D_{n,ext} = 0,083 \cdot (0,8 \cdot K + 0,2) \cdot P_{\gamma} \cdot T,$$

где 0,083 — коэффициент перехода от мощности экспозиционной дозы в воздухе к поглощенной годовой дозе в организме человека, мГр/ч, мкР<sup>-1</sup>/г<sup>-1</sup>;

0,8 — доля времени, которую проводит человек в помещении;

$K$  — безразмерная величина отношения мощности дозы естественного излучения в помещении к мощности дозы естественного фона на улице (согласно [13], это отношение до Чернобыльской аварии составляло 1,1 для сельских жителей и 1,66 — для городских);

0,2 — доля времени, которую проводит человек на улице;

$P_{\gamma}$  — величина мощности экспозиционной дозы (МЭД) в населенном пункте до Чернобыльской аварии, мкР ч<sup>-1</sup>;

$T$  — время проживания в данном населенном пункте, г.

Ежегодно субъекты исследования получали дозы внутреннего облучения ( $D_{n,int}$ ) за счет излучения естественных радионуклидов, находящихся в организме. Основными источниками формирования дозы  $D_{n,int}$  всего тела являются калий-40 и углерод-14, а для области легких — радон со своими дочерними продуктами распада. По данным литературы [6], в среднем для жителей центральной Европы годовая поглощенная доза внутреннего облучения человека за счет калия-40 составляет 0,17 мГр, радона — 0,5 мГр, углерода-14 — 0,013 мГр. Дозы внешнего облучения  $D_{ch,ext}$ , обусловленные внешним излучением радиоактивных выпадений, образовавшихся в результате Чернобыльской аварии, рассчитывались в соответствии с методикой расчета, изложенной в [9]. В табл. 3 представлены результаты расчета дозы внешнего облучения  $\sum D_{ch,ext}$ , обусловленные Чернобыльскими радиоактивными выпадениями за соответствующий период проживания в зависимости от типа населенного пункта. Дозы внутреннего облучения  $D_{ch,int}$  всего

тела, обусловленные излучением инкорпорированных в организме человека радионуклидов, которые образовались в результате Чернобыльской катастрофы, в период 1986—1999 гг. формировались преимущественно за счет радионуклидов цезия-137 и цезия-134. В данном случае не принимаются во внимание дозы локального облучения щитовидной железы радионуклидами йода. На основе данных работы [4] были рассчитаны средние дозы облучения субъектов исследования.

#### **Результаты и обсуждение**

Основная группа состояла из 211 человек (среднегрупповой возраст —  $12,09 \pm 0,18$  лет), которые были постоянными жителями Столинского или Лунинецкого районов Брестской области. Контрольная группа (среднегрупповой возраст —  $12,42 \pm 0,56$  лет) — 131 обследованный, не имеющий отягченного радиационного анамнеза, преимущественно жителей Витебской и Минской областей. Частота TCR-мутантов в основной и контрольной группах существенно различалась (результаты сравнительного анализа представлены в табл. 1).

**Таблица 1**

#### **Частота TCR-мутантов у пациентов основной и контрольной групп**

Группа	Количество пациентов	Возраст, лет	Частота TCR-мутантов/ 10000 клеток	P
Основная	211	$12,09 \pm 0,18$	$0,783 \pm 0,057$	<0,05
Контроль	131	$12,42 \pm 0,56$	$0,269 \pm 0,033$	

Представленные в таблице данные свидетельствуют о практически трехкратном статистически значимом превышении уровня TCR-мутантов в основной группе ( $P < 0,05$ ), что при прочих равных условиях может быть следствием различий в дозо-

вых нагрузках облучаемых групп лиц. В табл. 2 представлены данные о распределении субъектов основной группы в зависимости от величины средней поглощенной дозы облучения.

**Таблица 2**

#### **Динамика дозоформирующих компонентов и частоты соматических мутаций у детей из различных населенных пунктов Столинского и Лунинецкого районов**

Населенный пункт	Кол-во пациентов	Средний возраст, лет	Средняя накопленная поглощенная доза (мЗв)	Частота CD3/CD4 <sup>+</sup> (на 10000 клеток)
------------------	------------------	----------------------	--	--

Пинск	19	12,4±0,60	11,61±0,55	0,29±0,080
Богдановка	40	11,12±0,20	14,93±0,18	0,162±0,025
Нижний Теребежов	18	10,65±0,32	29,89±0,37	0,569±0,100
Ольманы	75	11,93±0,48	50,64±0,86	1,235±0,157

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о поступательном нарастании частоты соматических мутаций с ростом средней накопленной дозы ( $r = 0,80$ ).

Поэтому была сделана попытка оце-

нить величину поглощенной дозы, используя калибровочную функцию доза-эффект, полученную нами по частоте TCR-мутаций в случае радиойодтерапии. Результаты этой оценки приведены в табл. 3.

**Таблица 3**

**Результаты биологической реконструкции дозовых нагрузок для детского контингента, проживающего в Столинском и Лунинецком районах Брестской области**

Населенный пункт	Количество	Возраст, лет	Реконструированная доза, (мЗв)
Пинск	23	14,09±2,00	1278,02±181,78
Богдановка	40	11,12±0,20	1312,97±65,07
Нижний Теребежов	18	10,65±0,32	1632,74±154,84
Ольманы	75	11,93±0,48	1656,58±106,95

Сравнение значений доз в табл. 2 и 3 показывает явное расхождение между средними накопленными и реконструированными по частоте TCR-мутаций погло-

щенными дозами (табл. 4). Реконструированная по частоте TCR-мутаций доза оказалась существенно выше средней накопленной дозы.

**Таблица 4**

**Соотношения между средними накопленными и биологически реконструированными дозами**

Пункт	Клетки-мутанты, х10000 клеток	Отношение реконструированной к средней накопленной дозе
Пинск	0,302±0,083	126,91±25,48
Богдановка	0,166±0,025	88,58±4,78
Нижний Теребежов	0,315±0,075	55,29±5,48
Ольманы	0,463±0,042	35,58 ±2,90

Возможно, результаты обусловлены тем, что использование калибровочной кривой, полученной для условий радиойодтерапии, неправомерно для условий Чернобыльской ситуации. Кроме того, в расчетах не учитывался вклад дозы обусловленной радиойодом Чернобыльского выброса, что может существенно сказаться на величине дозы реконструированной физическим методом.

В то же время, если реконструированные значения уменьшить в 35 раз, то наблюдается вполне удовлетворительное совпадение значений тех и других доз. Вместе с тем обращает на себя внимание также факт поступательного снижения разницы между реконструированными дозами по мере нарастания физической дозы. Указанная ситуация хорошо интерпретируется логарифмической

зависимостью (рис. 1) и описывается уравнением  $y=258,425-133,397 \cdot \log_{10}(x)$ , где  $y$  — величина соотношения доз;  $x$  — величина реконструированной физической дозы в мЗв.

Исходя из уравнения, можно определить, что соотношение между биологически реконструированной и физической дозами приближается к 1 для значений близких к 100 мЗв. Причины такого несоответствия в настоящее время недостаточно ясны.

В заключение необходимо отметить, что калибровочная кривая, полученная

при обследовании *in vivo* пациентов, подвергшихся острому высокодозовому радиационному воздействию, хотя и имеет ограниченное применение для реконструкции доз, обусловленных техногенным радиационным фоном, но, тем не менее, свидетельствует о принципиальной возможности использования частоты TCR-мутаций для целей биологической дозиметрии на протяжении достаточно продолжительного периода времени (более 10 лет).

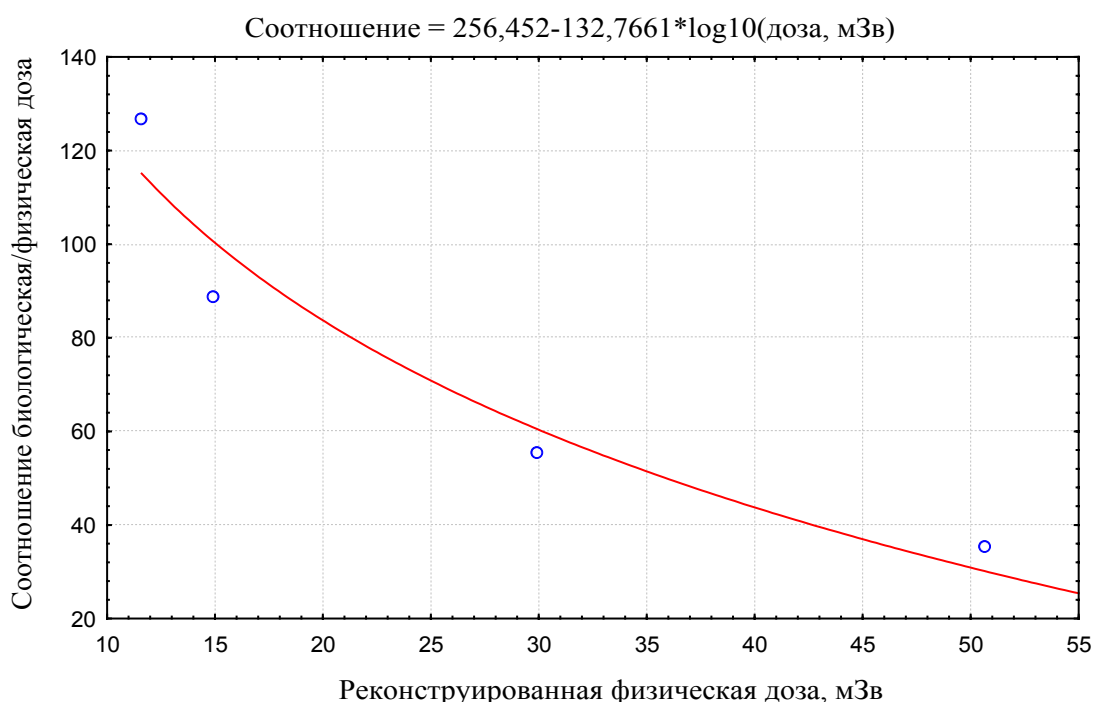


Рис. 1. Динамика соотношения биологическая/расчетная физическая дозы в зависимости от реконструированной физической дозы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аклеев А.В., Косенко М.М. Влияние хронического радиационного воздействия на уровень соматических мутаций в клетках периферической крови людей в отдаленные сроки // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1998. — Т. 38, № 4. — С. 573—585.
2. Гераскин С.А. Критический анализ современных концепций и подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения // Радиобиология. Радиоэкология. — 1995. — Т. 35, вып. 5. — С. 672—676.
3. Гончарова Р.И. Отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы: оценка через двенадцать лет // Известия Белорусской Инженерной Академии. — 1999. — № 1(7). — С. 4—15.
4. Дроздович В.В., Миненко В.Ф. Внутреннее облучение, обусловленное потреблением загрязненных радиоцезием продуктов питания. Часть II: Дозы облучения городского населения

Беларуси. Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС // Аналитико-информационный бюллетень. — Минск, 1996. — №3. — С. 3—8.

5. Дубина Ю.В. Исследование выпадений радионуклидов  $^{140}\text{Ba}$  и  $^{140}\text{La}$  в Хойникском и Брагинском районах в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Информационный бюллетень постоянно действующего семинара «Биологические эффекты малых доз радиации» (Под ред. Т.В. Белоокой и С.Б. Мельнова.) — 2000. — №2. — С. 13—15.
6. Ионизирующее излучение: Источники и биологические эффекты // Доклад НКДАР ООН. — Нью-Йорк, 1982. — Т. 1.
7. Матюхин В.А., Кенигсберг Я.Э., Миненко В.Ф. Радиационно-экологическая ситуация в Беларуси и дозы облучения у населения // Вестник АМН СССР. — 1991. — 11. — С.44—45.
8. Мельнов С.Б., Миненко В.Ф., Демидчик Е.П. Анализ частоты мутантных Т-хелперов как параметр

для биодозиметрии. // Доклады Национальной академии наук Беларуси. — 1999. — Т. 43, № 1. — С.63—66.

9. Миненко В.Ф., Дроздович В.В., Третьякевич С.С. Реконструкция доз облучения населения после аварии на Чернобыльской АЭС. Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС // Аналитико-информационный бюллетень. — Минск, 1996. — № 4. — С. 50—65.

10. Саенко А.С., Замулаева С.Г., Смирнова С.Г. и др. Определение частоты мутаций по локусам гликофорина А и Т-клеточного рецептора: информативность для биологической дозиметрии острого и пролонгированного облучения // Радиационная биология. Радиозекология. — 1998. — Т. 38, № 2. — С. 171—185.

11. Севанькаев А.В. Современное состояние вопроса количественной оценки цитогенетических эффектов в области низких доз радиации // Радиобиология. — 1991. — Т.31, № 4. — С. 600—605.

12. Службин А.М. Цитогенетические, репродуктивные и морфологические параметры прудового карпа в районах с радиоактивным загрязнением: Автореф. дис. к.б.н.: 03.00.15 / Ин-т ген. и цит. НАНБ. — Минск, 1997. С — 21.

13. Тернов В.И., Кондратьев А.Г. Гамма-фон Белорусской ССР в 1981—1982 годах // Здравоохранение Беларуси. — 1990. — №6. — С. 61—62.

14. Уровни облучения и последствия Чернобыльской аварии. (Приложение G) // Доклад НКДАР Генеральная ассамблея ООН. — 2000. — С. 15—37.

15. Burlakova E.B., Goloshchapov G.P. et al. New aspects of regularities in the action of low doses of low-level irradiation. Low Doses of Radiation: Are They Dangerous? // Nova Science Publishers, Inc. New York — 2000.

16. Kyojumi S., Akiyama M., Umeki S. et al. TCR mutant T cell: a novel marker for biological dosimetry of recent radiation exposure // Technical Report Series RERF, TR 10—90. — 29 p.

**УДК 539.12.08:519.24/27**

## **РОЛЬ СЕМЬИ В ФОРМИРОВАНИИ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЖИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКОГО СОЦИУМА**

**Н.Г. Власова, В.В. Ставров**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Проведен многофакторный статистический семейный анализ дозоформирования по дозам внутреннего облучения СИЧ-измерений за период 1992—1996 гг. и данным опроса в 4 населённых пунктах. Выявлены наиболее значимые социально-демографические характеристики семьи, влияющие на дозоформирование. Знание социальной структуры семей позволит прогнозировать распределение дозы внутреннего облучения жителей сельского социума, что важно для дифференцированного планирования противорадиационных мероприятий в случае радиационного инцидента. Семейный анализ вместе с индивидуальным может служить надёжной основой для выявления наиболее облучаемых, так называемых «критических» групп сельского социума.

Ключевые слова: семья, доза внутреннего облучения, семейный анализ, классификация.

## **THE ROLE OF FAMILY IN INGESTION DOSE FORMING IN RURAL SETTLEMENT**

**N.G. Vlasova, V.V. Stavrov**

The WBC-measurements on ingestion dose for the period of 1992—1996, and questionnaires data in 4 settlements have been used. The multifactor statistical family analysis of dose forming was applied. The most significant social-demographic features of a family influencing dose forming, were detected. The knowledge of social structure of families will allow to predict the ingestion dose distribution in rural settlement. It is very important for differentiated planning of countermeasures in case of radiation accident. The family analysis, along with the individual one, will be the reliable base for recognition of the most exposed, so called «critical» groups among rural population.

Key words: family, ingestion dose, families analysis, classification