

Н.А. МАЗНИК, В.А. ВИННИКОВ

Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева  
АМН Украины, ул. Пушкинская, 82, Харьков, 61024  
e-mail: imr@online.kharkiv.net

## **ЗАВИСИМОСТЬ «ВРЕМЯ—ЭФФЕКТ» ДЛЯ УРОВНЯ НЕСТАБИЛЬНЫХ ХРОМОСОМНЫХ ОБМЕНОВ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**



*По результатам 507 индивидуальных цитогенетических обследований ликвидаторов, проведенных методом классического хромосомного анализа в разные сроки после пребывания в зоне ЧАЭС, получена картина изменений уровня дицентриков и кольцевых хромосом с течением времени. Зависимость «время—эффект» в интервале от 0 до 10,5 лет после экспозиции носила характер экспоненциального снижения частоты хромосомных обменов с периодом полуэлиминации 2,2 года. В сроки 10,5–13 лет после облучения наблюдалось повышение и стабилизация частоты хромосомных обменов на уровне 2–3-кратного превышения контроля. В первые месяцы после экспозиции уровень дицентриков и колец у ликвидаторов имел четкую обратную корреляцию с фактором длительности пребывания в зоне ЧАЭС. Параметры процесса элиминации хромосомных обменов не зависели от начального уровня aberrаций, что проявилось в виде более ранней нормализации показателя у лиц с большей длительностью работы в зоне аварии.*

© Н.А. МАЗНИК, В.А. ВИННИКОВ, 2004

**Введение.** Катастрофа на Чернобыльской АЭС 1986 г., являющаяся самой масштабной радиационной аварией в истории человечества, потребовала привлечения цитогенетического метода для реконструкции дозовых нагрузок в широком спектре сценариев контакта с ионизирующими излучениями. Одну из наиболее массовых когорт лиц чернобыльского контингента представляют ликвидаторы последствий аварии, привлекавшиеся к работам в зоне ЧАЭС в плановом порядке и подвергавшиеся пролонгированному облучению в низких дозах, которое не вызвало острых детерминистических лучевых синдромов [1].

На ранних этапах становления системы контроля за состоянием здоровья пострадавших вследствие аварии ЧАЭС в учреждениях радиационно-медицинского профиля наличествовало ограниченное число цитогенетических лабораторий, специализировавшихся на проведении хромосомной биодозиметрии и имевших достаточный опыт трактовки результатов хромосомного анализа при облучении в низких дозах *in vivo*, что обусловило относительную малочисленность групп ликвидаторов, обследованных в первые месяцы после аварии на ЧАЭС [2, 3]. Намного больший массив данных касательно цитогенетических эффектов у представителей этой когорты был накоплен в отдаленный постчернобыльский период, и на сегодняшний день выборки ликвидаторов, обследованные разными лабораториями в разные сроки, в совокупности насчитывают тысячи индивидов [4–14]. Однако картина цитогенетических показателей у ликвидаторов через несколько лет после экспозиции уже существенно отличалась от исходного спектра хромосомных повреждений, и результаты этих долгосрочных исследований, по признанию большинства авторов, оказались малоприменимыми для целей биодозиметрии, так как элиминация лимфоцитов с нестабильными aberrациями приводила к снижению частоты дицентриков и колец — основных маркеров, используемых при детекции дозы классическим хромосомным методом. В отдельных случаях предпринимались попытки учета пострадиационной элиминации цитогенетических повреждений у ликвидаторов с использованием закономерностей «время—эффект», установленных в других экспонированных группах, но получаемые при этом оценки дозы характеризовались значительной

неопределенностью и противоречивостью [8]. Таким образом, дефицит эмпирических данных о динамике цитогенетических эффектов, индуцированных пролонгированным радиационным воздействием в низких дозах *in vivo*, является основным фактором, лимитирующим информативность присутствующих в литературе сведений о частоте радиационно-специфических aberrаций хромосом у ликвидаторов в отдаленные сроки после облучения.

В Институте медицинской радиологии (г. Харьков) цитогенетический мониторинг участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС был начат в первые дни после катастрофы и продолжался более 15 лет, что позволило получить подробную картину изменений цитогенетических показателей с течением времени в данной когорте. В одной из наших работ рассматривалась динамика частоты хромосомных повреждений у лиц с различными документированными дозами облучения, при этом использовалась кусочно-линейная модель с двумя временными интервалами — 0,5–2,5 года и 2,5–7 лет после пребывания в зоне ЧАЭС [15]. Несколько позже для описания динамики уровня aberrаций у ликвидаторов нами была предложена монотонная экспоненциальная регрессия, позволяющая оценивать скорость элиминации aberrантных клеток не в дискретных интервалах времени, а на протяжении всего постэкспозиционного периода [16, 17]. С использованием данного подхода было установлено, что документированная доза облучения не влияет на скорость снижения частоты дицентриков и колец в этой когорте [18].

Целью настоящей работы был обобщенный анализ зависимости «время—эффект» для частоты дицентриков и кольцевых хромосом, сопровождаемых ацентрическими фрагментами, в лимфоцитах крови у ликвидаторов от первых дней до 14,5 лет после экспозиции, а также оценка влияния фактора длительности пребывания в зоне ЧАЭС на характер динамики нестабильных хромосомных обменов у представителей данной группы лиц чернобыльского контингента.

**Материал и методика.** Обследованная группа состояла из 420 человек — 384 мужчины и 36 женщин в возрасте от 19 до 66 лет, которые принимали участие в работах по ликвидации

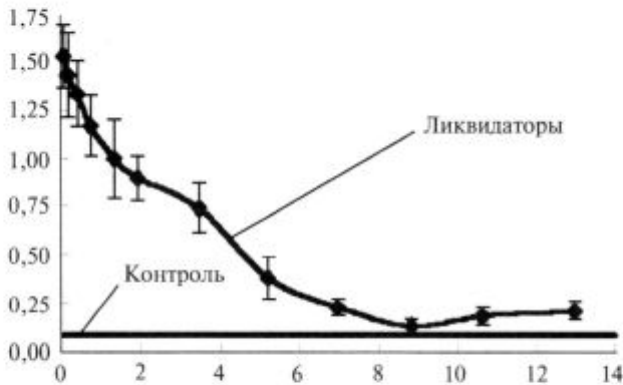
последствий аварии на ЧАЭС в плановом порядке. Часть лиц была обследована несколько раз: 51 человек — два раза, 9 человек — три раза, 6 человек — четыре раза. Таким образом, полная выборка содержала 507 индивидуальных исследований.

Дозы облучения были отмечены в документах у 306 обследованных лиц и варьировали от 3,5 до 1244 мГр внешнего облучения; в 244 случаях документированная доза не превышала 250 мГр, у 111 ликвидаторов составляла ровно 250 мГр. Длительность пребывания ликвидаторов в зоне ЧАЭС составляла от 2 до 30 сут в 214 случаях, от 32 до 62 сут — в 164 случаях, от 65 до 395 сут — в 129 случаях. Интервалы времени между окончанием пребывания в зоне ЧАЭС и цитогенетическим обследованием колебались от 2 сут до 15,76 лет. В выборке отсутствовали индивиды с симптомами лучевой болезни и локальными лучевыми реакциями.

Контролем служили результаты обследования 50 доноров в возрасте от 16 до 58 лет, жителей г. Харькова и Харьковской области, которые не контактировали с источниками радиации в ходе профессиональной деятельности, не имели в анамнезе онкологических заболеваний и не подвергались диагностическому облучению в сроки до 3 мес перед цитогенетическим обследованием.

Культивирование лимфоцитов периферической крови проводили по стандартизированной методике [19] в смеси среды Игла и сыворотки крупного рогатого скота в присутствии фитогемагглютинаина, концентрация которого определялась фирмой-изготовителем, при температуре 37,5 °С в течение 50 ч. Остановку митозов производили на 47-м часу культивирования путем внесения колхицина в концентрации 0,1 мкг/мл. После гипотонической обработки суспензию клеток фиксировали в смеси метанола и ледяной уксусной кислоты, наносили на предметное стекло, высушивали на воздухе и окрашивали по Гимза.

Микроскопический анализ кодированных препаратов проводили при увеличении  $\times 900$ – $1000$  с масляной иммерсией; при идентификации цитогенетических повреждений использовали общепринятые критерии [19]. В индивидуальных исследованиях анализировали от 50 до 1200 метафаз в зависимости от



**Рис. 1.** Общая динамика частоты дицентриков и кольцевых хромосом у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: по вертикали — частота на 100 клеток, по горизонтали — годы после выхода из зоны ЧАЭС

пролиферативной активности лимфоцитов в культуре.

При объединении индивидуальных результатов рассчитывали взвешенную среднегрупповую частоту aberrаций; стандартные ошибки среднего оценивали, исходя из реальной дисперсии индивидуальных значений показателя в группе. При межгрупповом сопоставлении использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. Построение регрессий «время—эффект» осуществляли методом итеративно-взвешенных наименьших квадратов.

**Результаты исследований и их обсуждение.**

Для изучения общего характера динамики частоты дицентриков и кольцевых хромосом у ликвидаторов индивидуальные значения показателя были объединены в 12 интервалах времени между выходом из зоны ЧАЭС и обследованием (таблица). Среднегрупповые уровни дицентриков и колец у ликвидаторов на усредненных сроках обследования в сопоставлении с контролем представлены на рис. 1.

Нижней границей индивидуальной частоты дицентриков и колец во всех группах ликвидаторов было нулевое значение. Максимальная частота хромосомных обменов в индивидуальных исследованиях составляла 5,0 на 100 клеток на 1-й и 2-й точках, 4,0 на 100 клеток на 3–6-й точках, 1,5–2,8 на 100 клеток на 8–11-й точках и 0,8 на 100 клеток на последней усредненной точке времени. Во всех группах ликвидаторов характер распределения индивидуальных

частот дицентриков и колец хорошо соответствовал статистике Пуассона.

Случаи наблюдения двух хромосомных обменов в одной метафазе составляли менее 1 % общего числа выявленных клеток с дицентриками и кольцами; параметры распределения aberrаций по клеткам в обобщенных выборках метафаз на каждой точке соответствовали статистике Пуассона для данных средних частот aberrаций, что подтверждалось u-тестом Папворта [20].

Среднегрупповой уровень дицентриков и колец у ликвидаторов в сроки до 1 мес после пребывания в зоне ЧАЭС значительно превышал контроль ( $p < 0,001$ ). В дальнейший постэкспозиционный период частота хромосомных обменов постепенно и достаточно монотонно снижалась. Статистические отличия от начального значения впервые детектировались на точке 1,35 года после выхода ликвидаторов из зоны ЧАЭС.

Значимое превышение спонтанной частоты дицентриков и колец у ликвидаторов сохранялось вплоть до 7 лет после экспозиции ( $p < 0,01$ ). Элиминационный тренд заканчивался точкой минимума при среднем сроке обследования около 9 лет, когда уровень хромосомных обме-

**Характеристика групп ликвидаторов, обследованных в разные сроки после выхода из зоны ЧАЭС**

Интервал сроков обследования, годы	Количество лиц	Средний срок обследования, годы	Количество клеток
≤ 0,08	26	0,07 ± 0,01	3910
0,11–0,25	37	0,19 ± 0,01	3550
0,30–0,50	37	0,41 ± 0,01	4256
0,60–1,00	56	0,76 ± 0,02	6054
1,13–1,50	28	1,35 ± 0,03	3893
1,60–2,50	69	1,95 ± 0,04	6870
2,70–4,50	54	3,47 ± 0,08	5099
4,60–6,00	30	5,20 ± 0,09	5474
6,10–7,50	47	6,96 ± 0,06	14378
7,60–10,00	58	8,81 ± 0,09	18958
10,08–11,50	37	10,60 ± 0,07	9242
11,60–14,67	28	12,93 ± 0,22	10840
Контроль	50	—	19289

нов у ликвидаторов становился наиболее приближенным к показателю в контрольной выборке за весь период наблюдения ( $p > 0,05$ ). В интервале сроков обследования 10–11,5 лет динамика частоты хромосомных обменов приобретала характер умеренного накопления, что приводило к восстановлению достоверности отличий от контроля на 11-й точке ( $p < 0,05$ ). В период 10,6–13 лет после пребывания в зоне ЧАЭС частота дицентриков и колец у ликвидаторов стабилизировалась, превышая спонтанное значение в 2,5 раза, при этом на 12-й точке достоверность отличий от контроля увеличивалась ( $p < 0,01$ ).

Для анализа динамики уровня дицентриков и колец у ликвидаторов в зависимости от длительности пребывания в зоне аварии ЧАЭС выборка была разделена на три группы:  $T_1$  — лица, находившиеся в зоне аварии от 2 до 30 сут (в среднем 21 сут),  $T_2$  — лица с длительностью пребывания в зоне ЧАЭС от 32 до 62 сут (в среднем 47 сут),  $T_3$  — лица со сроками работы в зоне аварии от 65 до 395 сут (в среднем 118 сут). Изменения частоты нестабильных хромосомных обменов в группах  $T_1$ – $T_3$  с течением времени после экспозиции представлены на рис. 2.

Максимальные значения уровня дицентриков и колец во всех трех группах отмечались на первых усредненных временных точках. При этом наблюдалась четкая обратная корреляция между частотой хромосомных обменов и длительностью пребывания ликвидаторов в зоне ЧАЭС, что сопровождалось возникновением достоверных отличий между группами  $T_1$  и  $T_3$  ( $p < 0,05$ ). В сроки свыше 1 года после экспозиции динамика частоты дицентриков и колец носила однонаправленный элиминационный характер во всех группах. При анализе данных в зависимости от длительности пребывания в зоне ЧАЭС достоверное снижение относительно исходного уровня детектировалось в группе  $T_1$  уже через 0,6 года, в группе  $T_2$  — через 1,7 года, а в группе  $T_3$  — только через 6 лет после выхода из зоны аварии.

Непосредственная корреляция уровня хромосомных обменов с фактором длительности пребывания в зоне аварии исчезала уже в сроки 0,3–1 года из-за флуктуативного поведения показателя в группе  $T_2$ , но при сопоставлении

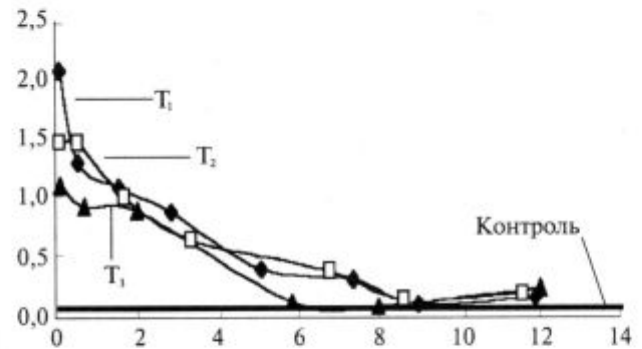


Рис. 2. Изменения частоты нестабильных хромосомных обменов с течением времени после экспозиции у ликвидаторов с разной длительностью пребывания в зоне ЧАЭС:  $T_1$  — до 1 мес,  $T_2$  — от 1 до 2 мес,  $T_3$  — свыше 2 мес; по вертикали — частота на 100 клеток, по горизонтали — годы после выхода из зоны ЧАЭС

групп  $T_1$  и  $T_3$  тенденция сохранялась в виде параллельности трендов динамики и более раннего прихода частоты дицентриков и колец к субконтрольным значениям у лиц с меньшим начальным уровнем aberrаций (через 6 лет после экспозиции в группе  $T_3$ , через 9 лет — в группе  $T_1$ ). Интервал 8–9 лет после выхода из зоны аварии был периодом максимальной приближенности частоты дицентриков и колец к контролю во всех трех группах. Последующее накопление хромосомных обменов у ликвидаторов в сроки от 10,5 до 13 лет после экспозиции происходило без какой-либо корреляции с длительностью работы в зоне ЧАЭС и приводило к восстановлению статистического превышения контроля на последней усредненной точке времени в каждой группе на уровне достоверности  $p < 0,01$ .

Параллельность трендов динамики частоты дицентриков и колец в группах с разной длительностью пребывания в зоне ЧАЭС стала косвенным свидетельством независимости темпов элиминации aberrантных клеток от начального уровня хромосомных обменов у ликвидаторов. Этот результат с учетом ранее показанной идентичности скорости снижения частоты aberrаций у лиц с разной документированной дозой облучения [18] обусловил методическую корректность построения общей модели динамики уровня дицентриков и колец для всей обследованной выборки.

В качестве базового уравнения «время–эффект» была выбрана экспоненциальная функ-

ция с константным вкладом спонтанного уровня aberrаций

$$Y_t = c + Y_0 \cdot e^{-kt}, \quad (1)$$

где  $Y_t$  — частота aberrаций в срок  $t$  после экспозиции,  $c$  — спонтанный уровень aberrаций,  $Y_0$  — начально-индуцированный уровень aberrаций,  $k$  — коэффициент регрессии. Данная модель хорошо соответствовала монотонному характеру снижения уровня aberrаций, отличалась простотой при экстраполяциях и прогностических расчетах, имела биологически-информативные коэффициенты и позволяла оценивать скорость снижения частоты дицентриков и колец за единицу времени ( $V$ ) и период полуэлиминации ( $T_{1/2}$ ) по уравнениям

$$V = 1 - e^{-k}, \quad (2)$$

$$T_{1/2} = \ln 2 / k. \quad (3)$$

При математической обработке данных рис. 1 коэффициент спонтанной частоты хромосомных обменов вводился как константа, т.е. значение, наблюдавшееся в выборке контрольных доноров, вычиталось из значений уровня дицентриков и колец у ликвидаторов на усредненных точках времени. Оказалось, что присутствие в анализе последней временной точки — 12,9 лет — приводило к неудовлетворительному фиттингу модели ( $\chi^2 = 31,06$ ;  $p = 0,0006$ ). Однако экспоненциальная функция достаточно хорошо описывала процесс снижения индуцированного уровня дицентриков и колец у ликвидаторов от начала наблюдения до точки минимизации частоты aberrаций — 8,8 лет ( $\chi^2 = 7,261$ ;  $p = 0,509$ ), а еще лучший фиттинг достигался при вовлечении в анализ начальной точки фазы выхода на плато — 10,6 лет после экспозиции ( $\chi^2 = 7,153$ ;  $p = 0,621$ ). В двух последних вариантах регрессионный анализ давал близкие значения коэффициентов уравнения (1):  $Y_0 = 1,559$  на 100 клеток,  $k = 0,363 \pm 0,018$ ,  $V = 30,4\%$  в год,  $T_{1/2} = 1,91$  года при построении модели от 0 до 8,8 лет;  $Y_0 = 1,410$  на 100 клеток,  $k = 0,310 \pm 0,029$ ,  $V = 26,7\%$  в год,  $T_{1/2} = 2,24$  года при построении модели от 0 до 10,6 лет.

Картина изменений уровня дицентриков и колец — aberrаций, проявляющих эксклюзивность по отношению к радиационному фактору, на наш взгляд, наиболее адекватно представляет динамику обновления пула периферических лимфоцитов, учитывая малую вероятность пе-

рехода данных aberrаций из лимфоцитпрекурсора в зрелый лимфоцит в целостном виде (как обмен с сопутствующим ацентрическим фрагментом). Элиминация нестабильных хромосомных повреждений наблюдалась практически во всех исследованиях динамики цитогенетических эффектов у лиц, подвергшихся внешнему облучению в ходе радиотерапевтических процедур или вследствие радиационных аварий, в том числе на Чернобыльской АЭС.

Для описания динамики уровня aberrантных клеток предлагались различные модели: моноэкспоненциальная [21, 22], гиперболически-экспоненциальная [23], экспоненциальная со сложным показателем степени [24], биэкспоненциальная [25, 26], гиперболическая [27], пороговая [28], двухкомпарментная [29]. Периоды полуэлиминации aberrантных клеток могли быть как очень короткими — 0,3–1,2 года у пациентов с онкопатологией в ранние сроки после лучевой терапии и у пострадавших вследствие радиационных аварий [23–26], так и очень длительными — до 5 лет у больных анкилозирующим спондилитом в период 9–30 лет после терапевтического облучения [25], до 7 лет у жителей домов с повышенным содержанием радона [30]. Наблюдаемая вариабельность количественных и качественных параметров элиминации aberrаций в разных экспонированных группах указывает на необходимость изучения зависимости «время–эффект» для выхода хромосомных повреждений в постэкспозиционный период в каждом конкретном условиях радиационного воздействия.

Сообщения о результатах исследования динамики цитогенетических эффектов после аварийного облучения в низких дозах в литературе весьма немногочисленны. У индивида, обследованного в интервале сроков от 2 до 29 мес после острого тотального аварийного  $\gamma$ -облучения в дозе 0,5 Гр, темпы снижения частоты цитогенетических повреждений соответствовали периодам полуэлиминации 2,2 года для уровня aberrантных клеток и 2,5 года для уровня дицентриков [21]. По результатам 11-летнего мониторинга цитогенетических показателей у женщины со случайной инкорпорацией 35 Гбк трития (поглощенная доза на тело 0,47 Гр) была получена оценка экспоненциального периода полуэлиминации клеток с дицент-

риками 3,3 года [22]. В отличие от этих двух случаев в группе лиц, облученных в низких дозах (до 1 Гр) вследствие радиационного инцидента в Гойяни (Бразилия), происходило быстрое снижение частоты дицентриков и колец с периодом полуэлиминации 0,4 года, которое заканчивалось через 15 мес после экспозиции выходом показателя на плато субконтрольного уровня, на котором он пребывал до конца 6-летнего интервала наблюдения, т.е. в данном случае динамика цитогенетических эффектов характеризовалась бифазностью [26].

Исследования индивидуальной динамики цитогенетических эффектов у лиц чернобыльского контингента в основном были сконцентрированы на ликвидаторах с высокими уровнями лучевой нагрузки [24, 31]. Что касается характера изменений цитогенетических показателей у ликвидаторов, подвергшихся пролонгированному радиационному воздействию в низких дозах, то за исключением работ [12, 17], посвященных индивидуальной вариабельности динамики уровня хромосомных повреждений, основной массив данных по этому вопросу базируется на результатах когортных исследований, проводившихся в разные годы после аварии на ЧАЭС.

Двукратное снижение частоты нестабильных хромосомных обменов наблюдалось при сравнении результатов цитогенетического анализа в группах ликвидаторов, обследованных в 1987 и 1990–1992 гг. [4]. При обследовании ликвидаторов в отдаленные сроки после выхода из зоны аварии авторы [6] установили, что в интервале от  $\leq 4$  лет до 6 лет после экспозиции средний уровень дицентриков в выборке снижался в 3,5 раза. Результаты цитогенетического мониторинга ликвидаторов, проведенного авторами [9, 10], показали, что при распределении обследованной выборки по календарным срокам обследования средний уровень дицентриков и колец колебался в достаточно узком диапазоне, превышая контроль в период с 1990 по 1995 гг. в 2–9 раз, а в 1998–1999 гг. — в 4 раза. При сравнении этих данных, полученных в сроки 4–13 лет после аварии, с частотой дицентриков у ликвидаторов, обследованных этими же авторами в ранний период (до 3 мес) после облучения [3], можно констатировать снижение уровня хромосомных обменов в 4–10 раз.

Несколько парадоксальные данные об отсутствии различий по частоте дицентриков и колец между группами ликвидаторов, обследованных в сроки 1 год и 6–10 лет после аварии, представлены только в одной публикации [11].

Как показало наше исследование, картина динамики цитогенетических эффектов у ликвидаторов включает не только элиминацию аберрантных клеток, но и накопление хромосомных обменов со стабилизацией их повышенной частоты в отдаленные сроки после облучения. В этом аспекте наши данные совпадают с результатами, представленными в работах [12–14]. Динамическое обследование 15 ликвидаторов в отдаленные сроки (первый раз через 6–10 лет после аварии ЧАЭС, повторно — через 1–7 лет после первого исследования) показало наличие флуктуаций индивидуальных частот дицентриков вокруг среднegrupпового уровня, который в целом проявил тенденцию к незначительному повышению в интервале между усредненными сроками первого и повторного обследования [12]. В целом авторы этого цикла наблюдений пришли к выводу о существовании стойкого тренда возрастания частоты цитогенетических радиационных маркеров у ликвидаторов на протяжении периода 6–13 лет после радиационного воздействия [13, 14]. Аналогичная картина, т.е. долгосрочное персистирование повышенной частоты аберрантных клеток после фазы активной элиминации, наблюдалась в ряде исследований динамики цитогенетических эффектов при весьма отличающихся условиях облучения [25–27]. Для объяснения данного факта можно предложить широкий спектр как гипотетических, так и эмпирически доказанных механизмов: от развития отдаленной хромосомной нестабильности в соматических клетках у облученных индивидов до гетерогенности лимфоцитов человека в виде наличия долго- и короткоживущих клеточных популяций. В любом случае феномен повторного накопления хромосомных обменов у ликвидаторов в поздние сроки после окончания работ в зоне аварии ЧАЭС нуждается в углубленном изучении.

Следует отметить, что значения частоты дицентриков и колец, наблюдавшиеся в обобщенной выборке ликвидаторов в отдаленный период после работы в зоне ЧАЭС, в нашем

исследовании хорошо соотносятся с результатами, полученными другими авторами в группах лиц этого контингента в сходные сроки после экспозиции. Среднегрупповые частоты дицентриков и колец у ликвидаторов около 1,0 на 100 клеток в период до 4 лет, 0,29 на 100 клеток в сроки 4–4,9 года, 0,28 на 100 клеток в сроки 5–6 лет после облучения [6], 0,2 на 100 клеток через 4–6 лет после экспозиции [4], 0,12–0,17 на 100 клеток в период 4–6,5 лет [7] и 0,16 на 100 клеток в сроки 7–8 лет после пребывания в зоне ЧАЭС [8], а также 0,07–0,20 на 100 клеток в сроки от 4 до 11 лет [9, 10] и 0,21–0,45 на 100 клеток в интервале 6–13 лет после аварии [5, 11, 12], в целом весьма близки нашим оценкам. Небольшая количественная вариабельность уровня хромосомных обменов у ликвидаторов, возникающая при сравнении данных из этих публикаций, вполне может быть обусловлена отличиями в пропорциях лиц с разной длительностью пребывания в зоне аварии, обследованных в период постепенного приближения частоты дицентриков и колец к субконтрольному уровню.

Параллельность трендов снижения уровня нестабильных хромосомных обменов в группах ликвидаторов с разной длительностью пребывания в зоне ЧАЭС является косвенным свидетельством независимости темпов элиминации дицентриков и колец от начально-индуцированного уровня этих аберраций при облучении в низких дозах, что подтверждает аналогичный вывод, сделанный нами ранее в ходе исследования индивидуальной динамики цитогенетических эффектов у представителей данной когорты [17]. Таким образом, полученная в нашем исследовании оценка периода полуэлиминации дицентриков и колец  $T_{1/2} = 2,24$  года может быть использована для более адекватной интерпретации цитогенетических данных у лиц чернобыльского контингента, например для экстраполяционных расчетов начально-индуцированной частоты дицентриков и колец в рандомизированных группах ликвидаторов, обследованных в отдаленные сроки, вплоть до выхода показателя на субконтрольный уровень [32].

Наличие в картине динамики цитогенетических эффектов у ликвидаторов фазы повторного накопления частоты нестабильных хромосом-

ных обменов в отдаленные сроки после облучения указывает на необходимость продолжения цитогенетического мониторинга данной чернобыльской когорты и еще раз свидетельствует о том, что любые прогностические расчеты сроков нормализации уровня аберраций требуют получения эмпирической картины изменений цитогенетических показателей в каждой конкретной экспонированной группе. С практической точки зрения присутствие повышенного уровня дицентриков и колец в очень отдаленный постэкспозиционный период дает возможность увеличить сроки эффективного использования этого показателя для когортной индикации облучения у ликвидаторов. Однако отсутствие какой-либо корреляции частоты хромосомных обменов в сроки свыше 9–10 лет после экспозиции с их начально-индуцированным уровнем ограничивает информативность классического хромосомного анализа даже для сравнительной, полуколичественной детекции дозовой нагрузки в группах ликвидаторов, и любые ретроспективные биодозиметрические оценки в этот период должны основываться на других, более стабильных маркерах радиационного воздействия, прежде всего, на частоте транслокаций [33].

**Выводы.** Частота дицентриков и колец в лимфоцитах крови ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС превышала спонтанное значение в 15–20 раз в первые месяцы после экспозиции и постепенно снижалась с течением времени, приходя к субконтрольному уровню в среднем через 9 лет после выхода из зоны аварии. В дальнейший период происходило повышение и стабилизация частоты хромосомных обменов с превышением контроля в 2,5 раза в сроки 10,5–13 лет после облучения.

В ранние сроки после экспозиции уровень дицентриков и колец у ликвидаторов проявил четкую обратную корреляцию с длительностью пребывания в зоне ЧАЭС. При сопоставлении групп с длительностью работы в зоне аварии до 1 мес и свыше 2 мес данная тенденция сохранялась в виде параллельности элиминационных трендов и более раннего прихода частоты дицентриков и колец к субконтрольным значениям у лиц с меньшим начальным уровнем аберраций. Повторное повышение частоты хромосомных обменов в сроки свыше 10 лет после

експозиції проходило с однаковою інтенсивністю у лиц с різною тривалістю перебування в зоні ЧАЕС.

В целом по выборке ликвидаторов снижение уровня дицентриков и колец в интервале 0–10,5 лет после облучения носило монотонный экспоненциальный характер с периодом полуэлиминации около 2,2 года. Параллельность трендов снижения частоты нестабильных хромосомных обменов в группах ликвидаторов с разной длительностью пребывания в зоне ЧАЭС и разным начальным уровнем aberrаций позволяет рассматривать полученное значение периода полуэлиминации как универсальный параметр для условий пролонгированного облучения в низких дозах. Феномен повторного накопления хромосомных обменов у ликвидаторов в отдаленный постэкспозиционный период свидетельствует о необходимости продления цитогенетического мониторинга данной чернобыльской когорты.

**SUMMARY.** The post-irradiation changes of dicentric and centric ring levels were studied in Chernobyl liquidators using the data of 507 individual chromosomal surveys of persons sampled at different time after their activities at Chernobyl NPP accident zone. The time-effect relationship within 0–10.5 years after exposure was displayed as exponential decline of the mean chromosome exchange frequency with average decay half-time 2.2 y. During 10.5–13 years after exposure the increasing and stabilization of chromosome exchange yield on the level 2–3-times higher than control was observed. In the first few months after irradiation the dicentric and centric ring frequency in liquidators had the clear reverse correlation with the duration of person's duties at the Chernobyl zone. The parameters of unstable chromosome exchange elimination were independent on the initially induced aberration yield, that resulted in earlier reaching the subcontrol level in persons who had more protracted duration of duties at the Chernobyl accident zone.

**РЕЗЮМЕ.** За результатами 507 індивідуальних цитогенетичних досліджень у ліквідаторів, які були обстежені методом класичного хромосомного аналізу в різні терміни після перебування в зоні ЧАЕС, одержано картину змін рівня дицентриків і кільцевих хромосом з плином часу. Залежність «час—ефект» в інтервалі від 0 до 10,5 років після експозиції мала характер експоненційного зниження частоти хромосомних обмінів з періодом напівелімінації 2,2 роки. В строки 10,5–13 років після опромінення спостерігалось зростання і стабілізація частоти хромосомних обмінів на рівні 2–3-разового перевищення контролю. В перші місяці після експозиції рівень дицентриків і кільцевих

ліквідаторів мав чітку зворотну кореляцію з фактором тривалості перебування в зоні ЧАЕС. Параметри процесу елімінації хромосомних обмінів не залежали від початкового рівня aberrаций, що проявилось у вигляді більш ранньої нормалізації показника в осіб із більшою тривалістю роботи в зоні аварії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Медицинские последствия Чернобыльской аварии*: Научный отчет ВОЗ (АЙФЕКА). — М.: Видар, 1996. — 560 с.
2. *Sevan'kaev A.V., Zhloba A.A.* Early and late radiation cytogenetic effects in man. The data on Chernobyl accident and Semipalatinsk nuclear firing ground // *Acta Oncol.* — 1991. — **12**, № 3. — P. 158–172.
3. *Шевченко В. А., Семов А. Б., Акаева Э. А., Елисова Т. Н., Иофа Э. Л., Нилова И. Н., Стефан Г., Ромм Х., Буркарт В.* Цитогенетические эффекты у лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиационная биология. Радиоэкология.* — 1995. — **35**, вып. 5. — С. 646–654.
4. *Воробцова И. Е., Михельсон В. М., Воробьева М. В., Плескач Н. М., Богомазова А. Н., Прокофьева В. В., Пюккенен А. Ю.* Результаты цитогенетического обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проведенного в разные годы // *Радиационная биология. Радиоэкология.* — 1994. — **34**, вып. 6. — С. 798–804.
5. *Lazutka J. R.* Chromosome aberrations and rogue cells in lymphocytes of Chernobyl clean-up workers // *Mutat. Res.* — 1996. — **350**. — P. 315–329.
6. *Свириновский А.И., Иванов Е.П., Данилов И.П., Бакун А.В., Агейчук В.М., Иванов В.Е.* Нестабильные хромосомные aberrации в лимфоцитах участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Терапевт. архив.* — **70**, № 1. — С. 59–63.
7. *Sevan'kaev A. V., Lloyd D. C., Braselmann H., Edwards A. A., Moiseenko V. V., Zhloba A. A.* A survey of chromosomal aberrations in lymphocytes of Chernobyl liquidators // *Radiat. Protect. Dosim.* — 1995. — **58**, № 2. — P. 85–91.
8. *Lloyd D.C., Sevan'kaev A.V.* Biological dosimetry for persons irradiated by the Chernobyl accident. ECRP-6 Final report — ООРЕС. — Luxemburg, 1996. — 83 p.
9. *Шевченко В.А., Слизирева Г.П.* Цитогенетические последствия воздействия ионизирующих излучений на популяцию человека // *Последствия Чернобыльской катастрофы: здоровье человека* / Под ред. Е.Б. Бурлаковой. — М.: ЦЭПР-НСР, 1996. — С. 24–49.
10. *Слизирева Г.П., Новицкая Н.Н., Хазинс Е.Д., Вилкина Г.А.* Отдаленные цитогенетические эффекты у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Проблемы радиационной генетики на рубеже веков*: Тез. докл. Международ. конф. — М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2000. — С. 331–332.
11. *Slozina N., Neronova E., Kharchenko T., Nikiforov A.* Increased level of chromosomal aberrations in lym-



- phocytes of Chernobyl liquidators 6–10 years after accident // *Mutat. Res.* — 1997. — **379**. — P. 121–125.
12. *Неронова Е.Г., Слозина Н.М., Никифоров А.М.* Результаты повторных цитогенетических исследований у ЛПА на ЧАЭС // Проблемы радиационной генетики на рубеже веков : Тез. докл. Международ. конф. — М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2000. — С. 299.
  13. *Слозина Н.М., Неронова Е.Г., Зыбина Н.Н., Никифоров А.М.* Отдаленные цитогенетические эффекты воздействия малых доз облучения на организм человека // Там же. — С. 327.
  14. *Слозина Н.М., Неронова Е.Г., Зыбина Н.Н., Шантырь И.И.* К оценке влияния малых доз радиации на состояние здоровья ликвидаторов // IV съезд по радиационным исследованиям : — М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2001. — Т. 1. — С. 222.
  15. *Мазник Н.А., Винников В.А.* Динамика цитогенетических эффектов в лимфоцитах периферической крови ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Цитология и генетика. — 1997. — **31**, № 6. — С. 41–47.
  16. *Maznik N.A., Vinnikov V.A., Lloyd D.C., Edwards A.A.* Chromosomal dosimetry for some groups of evacuees from Pripjat and ukrainian liquidators // *Radiat. Protect. Dosim.* — 1997. — **74**, № 1/2. — P. 5–11.
  17. *Винников В.А.* Динаміка цитогенетичних ефектів у осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації в малих дозах в ході ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС : Автореф. дис.... канд. біол. наук. — Київ, 2000. — 18 с.
  18. *Мазник Н.О., Винников В.А.* Залежність параметрів динаміки аберацій хромосомного типу в лімфоцитах периферичної крові ліквідаторів наслідків катастрофи на ЧАЕС від дози опромінення // Укр. радіол. журн. — 2001. — № 4. — С. 399–403.
  19. *Cytogenetic analysis for radiation dose assessment / IAEA Techn. Report Series № 405.* — Vienna, 2001. — 127 p.
  20. *Edwards A.A., Lloyd D.C., Purrott R.J.* Radiation-induced chromosome aberrations and the Poisson distribution // *Radiat. Environ. Biophys.* — 1979. — **16**. — P. 89–100.
  21. *Dolphin G.W., Lloyd D.C., Purrott R.J.* Chromosome aberration analysis as a dosimetric technique in radiological protection // *Health Phys.* — 1973. — **25**. — P. 7–15.
  22. *Lloyd D. C., Moquet J. E., Oram S., Edwards A. A., Lucas J. N.* Accidental intake of tritiated water: a cytogenetic follow-up cases on translocation stability and dose reconstruction // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1998. — **73**, № 5. — P. 543–547.
  23. *Bauchinger M., Schmid E., Braselmann H., Willich N., Clemm Ch.* Time-effect relationship of chromosome aberrations in peripheral lymphocytes after radiation therapy for seminoma // *Mutat. Res.* — 1989. — **211**. — P. 265–272.
  24. *Нугус В.Ю.* Элиминация радиационно-индуцированных абераций хромосом с течением времени после аварийного острого облучения // IV съезд по радиационным исследованиям : Тез. докл. — М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2001. — Т. 1. — С. 133.
  25. *Buckton K.E.* Chromosome aberrations in patients treated with X-irradiation for ankylosing spondylitis // *Radiation-induced chromosome damage in man / Ed. T. Ishihara, M. Sasaki.* — New York : A.R.Liss, 1983. — P. 491–511.
  26. *Ramalho A.T., Curado M.P., Natarajan A.T.* Lifespan of human lymphocytes estimated during a six years cytogenetic follow-up of individuals accidentally exposed in the 1987 radiological accident in Brazil // *Mutat. Res.* — 1995. — **331**. — P. 47–54.
  27. *Leonard A., Deknudt C., Leonard E.D.* Persistence of chromosome aberrations in an accidentally irradiated subject // *Radiat. Protect. Dos.* — 1988. — **22**, № 1. — P. 55–57.
  28. *Scheid W., Weber J., Traut H.* Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by an X-radiation accident: results of a 4-year post-irradiation analysis // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1988. — **54**, № 3. — P. 395–402.
  29. *Bogen K.T.* Reassessment of human peripheral T-lymphocyte lifespan deduced from cytogenetic and cytotoxic effects of radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1993. — **64**, № 2. — P. 195–204.
  30. *Bauchinger M., Schmid E., Braselmann H., Kulka U.* Chromosome aberrations in peripheral lymphocytes from occupants of houses with elevated indoor radon concentrations // *Mutat. Res.* — 1994. — **310**. — P. 135–142.
  31. *Пилинская М.А., Шеметун А.М., Редько Д.В., Шепелев С.Е.* Динамика цитогенетического эффекта у повторно обследованных индивидов, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, в различные сроки после облучения // Цитология и генетика. — 1991. — **25**, № 5. — С. 3–9.
  32. *Мазник Н.О., Винников В.А.* Спосіб біодозиметрії радіаційного впливу / Патент № 40409 А Україна, UA МПК А 61В 10/00, G01N33/53. 16.07.2001.
  33. *Мазник Н.О.* Стабільні аберації хромосом як довгостроковий маркер радіаційного впливу // Укр. радіол. журн. — 2003. — **11**, вип. 1. — С. 106–118.

Поступила 28.12.03