

В. А. Курочкіна*, Т. В. Циганок

*Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ, Україна**Відповідальний автор: knitel@ukr.net**ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ ЛЮДИНИ
ТА ПРОБЛЕМИ ЙОГО ДОЗИМЕТРІЇ.
II. СПЕЦИФІКА ТА МЕТОДИ БІОЛОГІЧНОЇ ДОЗИМЕТРІЇ**

Дана публікація є продовженням огляду про особливості та проблеми дозиметрії інкорпорованих радіонуклідів. У цій частині описано та обговорено специфіку та методи біологічної дозиметрії.

Ключові слова: інкорпоровані радіонукліди, біологічна дозиметрія, ^3H , ^{137}Cs , ^{131}I , ^{90}Sr , ^{239}Pu .

1. Вступ

Дозиметрія внутрішнього опромінення людини є однією з найактуальніших проблем у радіаційній безпеці. Це складна задача, оскільки для свого вирішення потребує точного визначення рівня опромінення внутрішніх органів та оцінки можливих біологічних наслідків.

За умов інкорпорації радіонуклідів, опромінення тіла, в більшості випадків, є просторово неоднорідним, потенційно тривалим і змінним у часі через зміну потужності дози відповідно до швидкості їхнього фізичного розпаду, розподілу, утримання та виведення з тканин і організму в цілому. У випадках нерівномірного депонування радіонуклідів, коли радіоактивні речовини накопичуються у певних органах або тканинах (наприклад, ^{90}Sr у кістках, ^{131}I у щитоподібній залозі, ^{239}Pu у печінці та легенях тощо), опромінення має локальний характер. У такому разі рівень опромінення тіла залежить від конкретного органу-мішені та накопиченої в ньому радіоактивності, що може призвести до заниження оцінки загальної поглинутої дози. У випадку рівномірного розподілу радіонуклідів в організмі людини, випромінювання діє не лише на найближчі клітини, а й забезпечує однорідне опромінення прилеглих тканин [1]. Це суттєво спрощує дозиметричні розрахунки, оскільки дає можливість застосовувати уніфіковані дозиметричні моделі. Уніфіковані моделі дають змогу враховувати кінетику розподілу радіонуклідів в організмі, особливості їх депонування та пов'язувати ці параметри з виходом біологічних маркерів у лімфоцитах периферичної крові. Рекомендації щодо побудови таких моделей надано в публікаціях [2, 3], а також у дослідженнях, представлених у рамках мережі EURADOS [4], яка спеціалізується на дозиметрії опромінен-

ня людини, зокрема біодозиметрії. Прикладами рівномірного розподілу радіонуклідів в організмі є тритій, радіоцезій, а також радіоізотопи йоду у пацієнтів з видаленою щитоподібною залозою.

Біологічна дозиметрія за умов внутрішнього опромінення ґрунтується переважно на аналізі цитогенетичних біомаркерів, зокрема нестабільних хромосомних аберацій (дицентриків, кільцевих хромосом) із супровідними парними фрагментами, а також стабільних аберацій (транслокацій – Tr) [5]. У той же час постійно розвивається і удосконалюється вивчення нових радіаційних біомаркерів, особливо тих, що можуть забезпечити швидке визначення доз опромінення постраждалих (у випадках масштабної радіаційної аварії), для надання відповідної медичної допомоги [6].

Найбільш перспективними у цьому аспекті вважають методи “Omics” [7], що застосовують для аналізу молекулярно-біологічних процесів на різних регулятивних рівнях, таких як ДНК, мРНК, білки та метаболіти [8]. Розрахунки доз на клітинному та молекулярному рівнях за допомогою методів “Omics” слід розглядати як корисні інструменти в галузі радіобіологічних досліджень, але поки що вони не можуть застосовуватися для розрахунку індивідуальної дози опромінення і використовуються лише як сигнальні маркери впливу радіації. Також, непрямыми індикаторами променевого впливу, що не забезпечують кількісної оцінки дози, розглядаються біохімічні та гематологічні зміни, виявлені у осіб, які зазнали опромінення. У зв'язку з цим, цитогенетичні методи залишаються основним та найбільш інформативним інструментом біологічної дозиметрії внутрішнього опромінення.

© Автор(и), 2026

Стаття опублікована ІЯД НАН України за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC 4.0

2. Методи цитогенетичної оцінки дози опромінення

Відомо, що характер пошкодження ДНК та спектр хромосомних аберацій залежить від якісної структури радіаційного треку та лінійної передачі енергії (ЛПЕ). Вплив рідкоіонізуючого випромінювання з низькою ЛПЕ призводить до відносно однорідного просторового розподілу пошкодження ДНК по всій клітині і за низьких доз індукує утворення абераційних клітин, що містять один хромосомний обмін, наприклад, дицентрик або Тр. На противагу цьому, щільноіонізуюча α -частинка з високою ЛПЕ перетинає лише невелику частину об'єму клітини з високолокалізованим вивільненням енергії, що призводить до кластерного пошкодження ДНК [9]. Водночас, специфічних пошкоджень для виокремлення ефектів різних типів опромінення з різною ЛПЕ немає. Тому, на сьогодні питання трактування результатів цитогенетичного аналізу змішаних експозицій, особливо коли відносний вклад різних типів і режимів невідомий, лишається відкритим.

Одним з найбільш чутливих та інформативних методів є цитогенетична оцінка аберацій хромосом у Т-лімфоцитах периферичної крові. До таких методів належать аналізи частоти:

дицентричних хромосом, що містять дві центромери внаслідок злиття пошкоджених хромосом, із супровідним парним ацентричним фрагментом – результат асиметричного обміну;

Тр, що виникають унаслідок симетричного обміну термінальними сегментами між двома хромосомами або в межах однієї хромосоми;

мікроядер (МЯ) у клітинах після блокування цитокінезу, що утворюються з ацентричних фрагментів або цілих хромосом в інтерфазі.

Т-лімфоцити – це радіочутливі, в основному довгоживучі клітини, які з потоком крові можуть досягати всіх ділянок тіла і тому їх розглядають як «циркулюючі дозиметри» [10, 11]. Оновлення з часом Т-лімфоцитів у крові призводить до зменшення частоти дицентричних хромосом із супровідним парним ацентричним фрагментом (ДЦ з ПФ). Це зумовлено втратою цих аберацій під час мітотичного поділу клітин. Після гострого радіаційного впливу аналіз частоти ДЦ з ПФ є найбільш точним упродовж декількох (до чотирьох) тижнів. За умов пролонгованого та хронічного опромінення, яким і є внутрішнє, рівень ДЦ з ПФ у крові зумовлений, в основному, впливом в останній період. Спонтанна частота ДЦ з ПФ у крові здорових неопромінених осіб становить 0,5–1,0 на 1000 клітин. Низький природний фон цих пошкоджень дає змогу виявляти дозу 0,10 Гр

за гострої та 0,20 Гр за хронічної дії зовнішнього фотонного опромінення [5, 12]. Таким чином, ДЦ з ПФ є найбільш радіоспецифічними індикаторами в периферичній крові, але нестабільними.

МЯ не є чітко радіоспецифічними пошкодженнями, як ДЦ з ПФ, оскільки можуть індукуватися дією різних кластогенних агентів. Крім того, їхня спонтанна частота збільшується з віком і залежить від статі людини. У опромінених осіб частота МЯ в клітинах зменшується з часом, як і ДЦ з ПФ, через оновлення лімфоцитів у крові. Однак, аналіз МЯ є простішим та швидшим, тому використовується як скринінговий тест за масштабних радіаційних аварій. Нижня межа виявлення МЯ за гострого фотонного опромінення 0,20–0,30 Гр [5].

Після радіаційного опромінення лише стабільні Тр зберігаються в лімфоцитах крові значно довше (роки і навіть десятиріччя), ніж інші типи хромосомних пошкоджень, та можуть накопичуватися з часом. Ця особливість робить Тр основним маркером за умов пролонгованого та хронічного опромінення або ж коли визначення поглиненої дози проводять через великий проміжок часу. Проте утворення ДЦ у клітині, що містить Тр, призводить до елімінації таких клітин, тому оцінка дози за частотою останніх може бути занижена. Слід зауважити, що Тр не є виключно радіоспецифічними пошкодженнями, як ДЦ, а утворюються і накопичуються в клітинах і впродовж життя людини. Їхній спонтанний рівень залежить від віку особи та її способу життя (паління, вживання алкоголю, медичних препаратів тощо). На даний час Тр, за можливості, визначають методом мультиплексної флуоресцентної гібридизації *in situ* (mFISH – Multiplex Fluorescence In Situ Hybridization). Ця технологія передбачає можливість застосування для каріотипування до 24 хромосомних зондів одночасно [5, 11]. Чутливість методу їхнього визначення варіює від 0,20 до 0,30 Гр за гострого опромінення та від 0,50 до 0,85 Гр за хронічного зовнішнього опромінення [5, 11].

Ці методи для зовнішнього опромінення докладно описано в [5] і стандартизовано за міжнародним протоколом. Водночас, аналіз інформативності цитогенетичних індикаторів за умов внутрішнього опромінення розпочато відносно не так давно [4, 13].

3. Специфіка біологічної дозиметрії інкорпорованих радіонуклідів

Проблема біологічної дозиметрії внутрішнього опромінення людини є набагато складнішою

порівняно з біодозиметрією зовнішнього опромінення, оскільки за багатьох аварійних ситуацій внутрішнє опромінення відбувається за рахунок інкорпорації декількох радіоізотопів одночасно та супроводжується їхнім зовнішнім впливом і останній може зумовити більшу частину отриманої дози.

Крім нерівномірного розподілу в організмі радіонуклідів, особливо α - та деякі β -випромінювачі, нерівномірно розподіляються навіть в органах-мішенях, де депонуються, що призводить до нерівномірного опромінення їхніх клітин. У деяких випадках невелика частина клітин органу може отримати досить високі дози радіації, тоді як більша частина зазнає низьких доз опромінення або взагалі не опромінюється [1].

Показовим прикладом нерівномірного розподілу радіонукліда в тканині-мішені може бути рентгеноконтрастний засіб Thorotrast ($^{232}\text{ThO}_2$) на основі α -випромінюючого діоксиду ^{232}Th . Відомо, що $^{232}\text{ThO}_2$ депонується по всій ретикулоендотеліальній системі (в лімфатичних вузлах, печінці, селезінці, кістковому мозку та легенях). Аутопсичне дослідження лімфатичних вузлів 17 пацієнтів показало нерівномірне накопичення ^{232}Th в них. Так, наприклад, середня розрахована доза ^{232}Th в рециркулюючих лімфоцитах лімфатичних вузлів легень становила 0,71 Гр, а лімфатичних вузлів ший – 1,11 Гр. Найвищий з досліджених показник становив 6,33 Гр у лімфовузлах поблизу аорти [14].

Застосування цитогенетичних методів для оцінки поглиненої дози в осіб, які зазнали внутрішнього опромінення, в основному базується на використанні калібрувальних залежностей частоти пошкоджень хромосом у лімфоцитах від дози впливу, отриманої при гострому опроміненні зразків крові відповідним радіонуклідом *in vitro*. Проте, точність дозиметричної оцінки на основі таких методів можлива лише за умови рівномірного розподілу радіонукліда в організмі. Некоректне застосування калібрувальних кривих, отриманих за гострого опромінення, для визначення дози внутрішнього опромінення нерівномірно розподілених радіонуклідів можна побачити на прикладі застосування рентгеноконтрастного препарату $^{232}\text{ThO}_2$. Було показано, що використання таких кривих призводить до значних розбіжностей між визначеними та фактичними дозами внутрішнього опромінення. Так, максимальна виявлена частота хромосомних маркерів відповідала дозі рентгенівського випромінювання в 1,60 Гр, тоді як за концентрацією ^{232}Th у лімфатичних вузлах розрахована середня доза для лімфоцитів становила 2,50 Гр.

Ця розбіжність пояснюється нерівномірним накопиченням ^{232}Th у лімфовузлах та тим, що калібрувальні криві, отримані для гострого опромінення *in vitro*, не враховують біологічні процеси такі, як елімінація аберантних клітин з кровотоку та репарація ушкоджень ДНК, що мають місце за внутрішнього опромінення [15].

3.1. Цитогенетична дозиметрія рівномірно розподілених радіонуклідів

3.1.1. ^3H

^3H – β -випромінювач (період напіврозпаду $T_{1/2}$ – 12,5 року; період біологічного напіввиведення $T_{\beta 1/2}$ – 10 діб), що присутній у навколишньому середовищі у формі тритієвої води або в органічно зв'язаній формі. Після надходження тритієвої води в організм ^3H миттєво переноситься в кров і швидко змішується з водою організму рівномірно розподіляючись по тілу. Калібрувальні криві для ^3H побудовані за частотою ДЦ з ПФ, МЯ, Тр у лімфоцитах крові [16–19]. Оскільки тритієва вода опромінює переважно м'які тканини, для розрахунку середніх доз опромінення організму дози, визначені для лімфоцитів, множать на коефіцієнт, що враховує співвідношення вмісту води в лімфоцитах, м'яких тканинах і тілі загалом. Д. Ллойд зі співавторами описали випадок, коли у виробничих умовах робітниця випадково проковтнула 35 ГБк тритієвої води. Виведення ^3H з організму було пришвидшено стимуляцією діурезу. Доза опромінення в м'яких тканинах була визначена вимірюванням концентрації і швидкості виведення ^3H із сечею. Для біологічної оцінки дози визначали вихід ДЦ з ПФ через 40–50 діб після поглинання радіонукліда, коли вся очікувана доза була отримана (активність тритію, що вийшов з організму, визначали в екскретах). Використовуючи лінійний коефіцієнт калібрувальної дозової залежності, отриманої *in vitro*, визначена середня доза опромінення лімфоцитів становила 0,58 Гр. Значення дози на лімфоцити множили на коефіцієнт 0,66. Ця поправка дала значення біологічної оцінки дози – 0,38 Гр з 95 % довірчим інтервалом 0,28 і 0,48 Гр. Доза, визначена за результатами аналізу сечі, становила 0,47 Гр \pm 20 %. При перерахунку концентрації ^3H в сечі в дозу на м'які тканини, також враховували вміст води в м'яких тканинах [20]. У цьому ж випадку дозу опромінення оцінювали і за частотою Тр методом FISH. Доза оцінювалася як 0,4 Гр, а частота Тр залишалася стабільною протягом 11 років [21].

3.1.2. ^{137}Cs

Ізотоп ^{137}Cs є β -випромінювачем ($T_{1/2} \approx 30,05$ року; $T_{\beta 1/2} \approx 110$ діб), проте, під час його

розпаду утворюється проміжний ізотоп ^{137m}Ba , який випромінює γ -кванти. Після вдихання або ковтання ^{137}Cs швидко потрапляє до кровотоку. Його розчинні форми майже рівномірно розподіляються по всьому організму, оскільки цезій поводить подібно до калію, легко проникає в клітини м'яких тканин, зокрема м'язів, що рівномірно розташовані в тілі. Така біологічна поведінка ^{137}Cs зумовлює рівномірне опромінення всього тіла.

Прикладом масового надходження ^{137}Cs в організми людей є радіаційна аварія в місті Гоянія (Бразилія) [22]. Індивідуальні дози внутрішнього опромінення постраждалих оцінювали на основі визначення активності ^{137}Cs у тілі та його вмісту в біологічних виділеннях. Загалом поглинуті дози, розраховані за цими даними, коливалися від 0,004 до 5,3 Гр. Через два тижні після інциденту було проведено цитогенетичний аналіз лімфоцитів у зразках периферичної крові, зібраних у 129 постраждалих [23–26]. Оцінки індивідуальних доз за частотою нестабільних хромосомних обмінів із супровідним фрагментом або Тр, визначених методом FISH, напряду зіставляли з дозами внутрішнього опромінення, розрахованими за вмістом ^{137}Cs в тілі для тих самих осіб. Відповідності між дозами, визначеними методами біологічної і фізичної дозиметрії, не було виявлено. «Біологічні» дози перевищували «фізичні» [23, 26, 27]. Розбіжності пояснювали тим, що цитогенетична оцінка враховувала пошкодження, зумовлені не лише внутрішнім опроміненням ^{137}Cs , а і його зовнішнім впливом, що домінував за цієї аварії. У цитованих дослідженнях використовували калібрувальні дозові криві виходу маркерів опромінення в лімфоцитах людини, отримані за гострого зовнішнього опромінення крові *in vitro* джерелом ^{60}Co . Водночас ефект внутрішнього опромінення ^{137}Cs , зумовлений в основному β -частинками, а зовнішнього ^{137}Cs і ^{60}Co – γ -квантами. Автори робіт виходили з рівноефективності γ -променів і β -частинок згідно з публікацією МКРЗ [28]. Проте в роботах [29, 30] виявлено, що цитогенетична ефективність внутрішньої дії ^{137}Cs на лімфоцити крові людини й ізольовані мишачі лімфоцити вища майже в три рази за його зовнішній γ -вплив при еквівалентних потужностях доз. На відмінності ефектів γ -променів і β -частинок вказували і у публікаціях [31, 32], що підтверджує необхідність отримання калібрувальних залежностей виходу пошкоджень хромосом від дози опромінення для кожного його типу.

3.1.3. ^{131}I

^{131}I – β - та γ -випромінювач ($T_{1/2} \approx 8,02$ доби; $T_{\beta 1/2} \approx 12$ год) для плазми крові та близько 6 діб

зі щитоподібної залози. Після надходження в організм він швидко абсорбується у кров у вигляді йодиду (NaI або KI) та транспортується до щитоподібної залози через натрій-йодидний насос. Приблизно 30 % абсорбованого ^{131}I акумулюється у щитоподібній залозі, тоді як решта виводиться нирками (до 75 % протягом 48 год), частково – зі слиною, через печінку та грудне молоко. Завдяки своїм фізико-біологічним характеристикам, ^{131}I широко застосовується в ядерній медицині, як для діагностики, так і для радіонуклідної терапії (зокрема, тиреотоксикозу та раку щитоподібної залози) [33].

Оцінка доз внутрішнього опромінення ^{131}I зазвичай базується на розрахункових методах медичної дозиметрії, які враховують тривалість перебування радіонукліда в організмі. Одним з ключових інструментів для таких розрахунків є програмне забезпечення OLINDA/EXM (перша та друга версії), що дає можливість розрахувати поглинену дозу на основі даних про активність у біологічних пробах (сеча, кров, слина), отриманих після введення ^{131}I пацієнтам [34]. Крім вищезазначеного для визначення доз внутрішнього опромінення ^{131}I успішно застосовують біологічну дозиметрію. Хромосомні аберації виявляли у клітинах периферичної крові не лише у пацієнтів, які отримували терапевтичні дози ^{131}I , а й у немовлят, народжених матерями, які проходили лікування ^{131}I під час вагітності та у дітей, які зазнали впливу ^{131}I після аварії на Чорнобильській АЕС. Діапазон активності ^{131}I у цих випадках становив 15–200 мКі (0,6–7,4 ГБк) [33].

У дослідженні [35], у пацієнтів, які отримували різні рівні активності ^{131}I , було застосовано тест на МЯ, як біодозиметричний інструмент. Результати показали, що при низьких діагностичних активностях (~5 МБк), чутливість МЯ-тесту була недостатньою. Аналогічні результати отримано у дослідженні [36]. Водночас при високих терапевтичних дозах (3700–7400 МБк) МЯ-тест виявився надійним для оцінки поглинутої дози.

Вагомий внесок у розвиток біологічної дозиметрії для ^{131}I представлено в дослідженні [37], де було застосовано аналіз γ -H2AX/53BP1-фокусів для виявлення двониткових розривів ДНК у зразках крові, інкубованих з ^{131}I та ^{177}Lu *in vitro*. Було побудовано калібрувальну криву, що демонструє чітку залежність між кількістю індукованих фокусів і відомими значеннями поглинених доз. Такий підхід є перспективним для експрес-оцінки рівня внутрішнього опромінення як у клінічній практиці після радіонуклідної терапії, так і при надзвичайних ситуаціях, пов'язаних з радіаційним впливом. Це відкриває можливості для персоналізованого підходу до коригування лікування.

Наведені дані вказують на те, що ^{131}I , навіть у межах клінічно обґрунтованих терапевтичних доз, здатний викликати цитогенетичні зміни, що можуть бути виявлені за допомогою методів біологічної дозиметрії, однак жоден з описаних методів не є абсолютно надійним та коректним.

3.2. Цитогенетична дозиметрія нерівномірно розподілених радіонуклідів

Біологічна дозиметрія радіонуклідів, локально депонованих в організмі людини, є багатоступеневим і складним процесом, що наразі перебуває на етапі активної розробки. До впровадження методів FISH, основним підходом у цитогенетичній дозиметрії був аналіз нестабільних хромосомних обмінів із супровідним парним фрагментом. Цей аналіз здійснювався через вивчення рівномірно забарвлених хромосом та використання калібрувальних кривих, побудованих *in vitro* за частотою таких аберацій, для оцінки дози опромінення, отриманої *in vivo*. Це досить просто та відносно точно у випадках зовнішнього опромінення γ -променями або швидкими нейтронами. У випадку ж неоднорідного опромінення α - та β -частинками цитогенетична дозиметрія є складною, адже лімфоцити, які використовують для оцінки дози опромінення, розподіляються в організмі людини нерівномірно. Лімфоцити розподілені по всьому тілу нерівномірно – у крові, органах, лімфатичних вузлах і лімфатичних фолікулах, тому для коректної оцінки дози опромінення, необхідно враховувати: розподіл радіонукліда (його тропність до певних органів і тканин), ступінь поглинання й утримання в клітинах і тканинах, просторове розташування лімфоцитів щодо цих тканин. Ця інформація надалі повинна поєднуватися з оцінками тривалості життя лімфоцитів і даними щодо історії опромінення [38]. Однак, у разі випадкового опромінення людини, така інформація зазвичай недоступна, що значно ускладнює проведення точної дозиметричної оцінки. Для ілюстрації, розглянемо особливості та складності біологічної дозиметрії на прикладі двох радіонуклідів – ^{90}Sr і ^{239}Pu .

3.2.1. ^{90}Sr

^{90}Sr – це чистий β -випромінювач ($T_{1/2} \approx 29$ років, $T_{\beta 1/2} \approx 18\text{--}50$ років), що залежить від віку людини та особливостей кальцієвого обміну. Завдяки хімічній спорідненості з кальцієм стронцій є його основним біогенним аналогом, що зумовлює накопичення ^{90}Sr переважно у кістковій тканині, а отже відбувається постійне радіоактивне опромінення клітин червоного кісткового мозку – головного органу кровото-

рення. Це зумовлює необхідність не лише оцінки дози опромінення на все тіло, а й аналізу розподілу дози на критичні органи, зокрема на кістковий мозок.

З огляду на те, що ЛПЕ β -частинок нижча, ніж у α -випромінювачів, але вища за ЛПЕ γ -випромінювання, можна було б припустити, що вплив ^{90}Sr спричинятиме формування специфічного спектра хромосомних аберацій, потенційно корисних для біологічної дозиметрії. Проте дослідження *in vitro* з опроміненням лімфоцитів периферичної крові людини в дозовому діапазоні 0,2–5,0 Гр показали, що найбільш типовими хромосомними абераціями при впливі β -випромінювання є ацентричні фрагменти, парні точкові фрагменти, так звані «хвилинки», а також дицентричні хромосоми [31, 32]. Особливу увагу привертала підвищена частота «хвилюнок», які демонстрували дозозалежне зростання, хоча й без статистично достовірної кореляції. У наших власних дослідженнях ефектів внутрішнього опромінення ізотопом ^{137}Cs на лімфоцити периферичної крові людини *in vitro* [29] також було відзначено підвищену частоту точкових фрагментів, зокрема парних, а також виявлено клітини з множинними такими фрагментами. Ці результати дають підстави припускати, що підвищений рівень точкових фрагментів у лімфоцитах може бути маркером впливу β -випромінювання. Такий підхід може бути корисним для попередньої класифікації постраждалих і надання медичної допомоги у разі змішаного або невідомого типу опромінення.

Дані *in vivo* щодо дії ^{90}Sr на людину походять передусім з епідеміологічних досліджень мешканців регіону р. Теча (Росія), які зазнали комбінованого зовнішнього γ - та внутрішнього β -опромінення ізотопами ^{90}Sr і ^{137}Cs у період 1949–1956 рр. У дослідженні [39] методом FISH було оцінено частоту стабільних Тр у 73 осіб з цієї популяції. Середня частота Тр становила $12,8 \pm 1,5 \cdot 10^{-3}$ на клітину. При цьому у підгрупі осіб, які зазнали опромінення в підлітковому віці, частота Тр була значно вищою ($22 \pm 4,3 \cdot 10^{-3}$), ніж у тих, хто був опромінений у дорослому віці ($9,7 \pm 2,3 \cdot 10^{-3}$). Це пояснюється інтенсивнішим депонуванням ^{90}Sr у кістковій тканині, що активно росте в юному віці, і відповідно більшою дозою опромінення червоного кісткового мозку.

Найбільш ґрунтовні дослідження були проведені в рамках проекту з оцінки індивідуального опромінення мешканців Течинського регіону [40]. У межах цього проекту було застосовано комбінований підхід, що включав:

- FISH-аналіз для оцінки частоти Тр;

– дозиметричну модель Techa River, яка враховувала екологічне забруднення, вміст радіонуклідів у продуктах і воді;

– радіометричний аналіз кісток померлих родичів для оцінки накопичення ізотопів.

Цей підхід дав можливість ретроспективно оцінити дози внутрішнього опромінення від $^{89,90}\text{Sr}$ як на момент опромінення, так і на час обстеження. У 18 осіб було виявлено, що до 45 % загальної дози припадало на зовнішнє опромінення. На основі співвідношення частоти Тр і дози на кістковий мозок дослідники побудували калібрувальну криву для біодозиметрії β -випромінювачів.

Інші дані отримано під час аналізу хромосомних аберацій у пацієнтів, які проходили терапію ^{89}Sr при метастазах у кістки [41].

Отже, сучасні дані свідчать про значний потенціал β -випромінювачів, зокрема ^{90}Sr , як об'єкта біологічної дозиметрії. Підвищена частота точкових фрагментів та стабільних Тр може бути використана для ідентифікації факту опромінення та орієнтовної оцінки дози, особливо у випадках хронічного внутрішнього опромінення.

3.2.2. ^{239}Pu

Ізотоп ^{239}Pu є типовим α -випромінювачем з періодом напіврозпаду близько 24000 років. Основними способами його надходження в організм людини є інгаляційний та через ушкоджену шкіру. Після потраплення в організм ^{239}Pu переважно відкладається у скелеті та печінці [42]. Біокінетика ізотопу описана у моделі МКРЗ-67, згідно з якою близько 50 % плутонію, що циркулює в крові дорослої людини, відкладається в кістковій тканині, де він довго зберігається через повільні процеси ремоделювання кісткової тканини. Внаслідок надзвичайно малої проникаючої здатності α -частинок (порядку десятків мікрометрів), опромінення локалізується на ендостальних поверхнях кісток і вражає лише тонкий шар клітин, що безпосередньо прилягають до поверхні, зокрема, клітини червоного кісткового мозку. Навіть через 50 років після надходження в організм у скелеті може зберігатися до 40 % початкової кількості ізотопу [11].

Дослідження *in vitro* з використанням методу FISH встановили кластерну природу пошкоджень ДНК під дією α -випромінювання з високою ЛПЕ [43]. Виявлено формування складних хромосомних аберацій, зокрема інсерцій, що можуть бути індикатором ураження гемопоетичних стовбурових клітин. Проте подальші дослідження показали, що інсерції, як правило, не є ізольованими перебудовами, а входять до складу клітин зі складними нестабільними аберациями,

тому їх виявлення обмежене при аналізі лише «стабільних клітин» [9, 44]. Водночас метод mFISH дає змогу виявляти як складні, так і прості Тр, включно з тими, що передаються дочірнім клітинам [9, 45]. У дослідженнях, проведених з використанням mFISH, було встановлено, що при дозах понад 0,54 мГр переважають клітини з множинними аберациями над клітинами з простими стабільними обмінами. Це дає підстави розглядати такі клітини як чутливий індикатор α -опромінення *in vitro*, з перспективою подальшого використання в *in vivo*-дозиметрії [9].

Підтвердженням цього припущення є дані, опубліковані у дослідженні [46], яке висвітлює результати цитогенетичного аналізу самопоселенців із зони відчуження ЧАЕС, у зразках сечі яких було виявлено ізотоп ^{239}Pu . Результати аналізу частоти клітин з множинними аберациями у них показав перевищення їхньої частоти порівняно з групою контролю у 5–7 разів. Аналогічні клітини виявляли і у осіб, які працюють на об'єкті Укриття [47]. При цьому у персоналі четвертого блока ЧАЕС приблизно 80 % дози внутрішнього опромінення зумовлено α -випромінювачами, що надходять до організму у вигляді субмікронних аерозолів.

У дослідженнях *in vivo* серед працівників ВО «Маяк», які зазнали комбінованого радіаційного впливу (зовнішнє γ -опромінення та внутрішнє опромінення ізотопом ^{239}Pu у межах 2,2–11,2 кБк), було виявлено як складні хромосомні аберації, так і прості Тр, причому останні переважали. Ймовірно, ці Тр виникають внаслідок пошкодження стовбурових клітин кісткового мозку під час проходження α -частинки через один або два хромосомні домени на периферії ядра. Аналогічні результати підтверджені методом mBAND (multicolor banding), який окрім Тр також виявив підвищену частоту інверсій і делецій [4, 48–50]. Це дало можливість краще зрозуміти залежності між дозою на червоний кістковий мозок та індукцією Тр у стабільних клітинах, спричиненою α -частинками і допомогло узгодити суперечливі результати попередніх досліджень хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові працівників, які мали контакт з плутонієм. Зокрема, у дослідженні працівників ВО «Маяк», де середня доза α -опромінення становила 1,1 Гр, було виявлено достовірне дозозалежне зростання частоти Тр [51]. Натомість, у групі працівників підприємства «Селлафілд», у яких середнє значення дози становило лише 20,4 мГр, статистично значущого збільшення частоти Тр не спостерігалось [50]. Такі дані узгоджуються з результатами обстеження персоналу ВО «Маяк» [52], у якому методом mFISH

підтверджено можливість виявлення індукованих α -опроміненням Тр за умови отриманої дози понад 100 мГр. Дослідження *in vitro*, виконані цією ж лабораторією з використанням методів sFISH (single colour painting FISH) [53] та mFISH [9], показали, що α -випромінювання може індукувати стабільні (які проходять мітоз) абераційні клітини, що містять Тр, які утворилися внаслідок множинних розривів у декількох хромосомах. Однак частота таких клітин значно нижча, ніж клітин з поодинокими Тр.

Таким чином, на сьогодні Тр розглядаються як надійний цитогенетичний маркер впливу α -випромінювання. Побудова калібрувальних дозових залежностей частоти Тр у лімфоцитах крові дає змогу не лише оцінити поглинену тілом дозу, а й провести ретроспективну реконструкцію дози опромінення червоного кісткового мозку при інкорпорації ^{239}Pu .

4. Висновки

Отже, враховуючи вищевикладене, можна зробити такі висновки:

1. Внутрішнє опромінення має виражену просторову та часову неоднорідність, що зумовлено специфічною тропністю радіонуклідів до певних органів і тканин, а також динамікою їхньої біокінетичної поведінки в організмі.

2. Оцінка доз опромінення особливо ускладнюється у випадках локалізованого накопичення радіонуклідів, оскільки стандартні модельні під-

ходи можуть суттєво недооцінювати локальні впливи. Водночас, при рівномірному розподілі активності в організмі, використання уніфікованих дозиметричних моделей є ефективним.

3. Новітні молекулярні підходи, такі як "Omics"-технології, мають перспективу в детекції променевого ураження на рівні ДНК, РНК, білків і метаболітів, проте вони не забезпечують кількісного визначення індивідуальної дози та виконують функцію сигнальних маркерів. Аналогічну обмежену інформативність мають і неспецифічні гематологічні або біохімічні показники.

4. Основу біологічної дозиметрії становлять цитогенетичні методи, зокрема аналіз нестабільних (дичентриків, кільцевих хромосом) і стабільних (Тр) аберацій хромосом у лімфоцитах крові. Вони залишаються найбільш надійним інструментом оцінки індивідуального опромінення.

5. Цитогенетична біодозиметрія є незамінним та провідним методом для оцінки доз внутрішнього опромінення, особливо в умовах аварійного або локалізованого впливу радіонуклідів. Подальший розвиток методик і побудова окремих калібрувальних кривих для різних типів випромінювання є критично важливими для покращення точності оцінок.

6. Біологічна дозиметрія внутрішнього опромінення ґрунтується, в основному, на кількісних показниках впливу та потребує застосування комплексного підходу, що об'єднує фізичні та біологічні методи оцінки дози.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ / REFERENCES

1. M.A. Bender et al. Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. *Mutat. Res.* 196(2) (1988) 103.
2. W.E. Bolch et al. (on behalf of ICRP). The ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: Specific absorbed fractions. ICRP Publication 133. *Ann. ICRP* 45(2) (2016) 73 p.
3. *International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources.* Safety series No. 115 (Vienna, IAEA, 1996) 370 p.
4. A. Giussani et al. Eurados review of retrospective dosimetry techniques for internal exposures to ionising radiation and their applications. *Radiat. Environ. Biophys.* (59) (2020) 357.
5. *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies* (Vienna, IAEA, 2011) 247 p.
6. H.M. Swartz, B.B. Williams, A.B. Flood. Overview of the principles and practice of biodosimetry. *Radiat. Environ. Biophys.* 53 (2014) 221.
7. D. Hladik et al. The potential of omics in biological dosimetry. *Radiation* 2 (2022) 78.
8. W. Sudprasert, O.V. Belyakov, S. Tashiro. Biological and internal dosimetry for radiation medicine: current status and future perspectives. *J. Radiat. Res.* 63(2) (2022) 247.
9. G.B. Curwen et al. mFISH analysis of chromosome aberrations induced *in vitro* by α -particle radiation: Examination of dose-response relationships. *Radiat. Res.* 178(5) (2012) 414.
10. E. Hammarlund et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat. Med.* 9 (2003) 1131.
11. E.A. Ainsbury et al. What radiation dose does the FISH translocation assay measure in cases of incorporated radionuclides for the Southern Urals populations? *Radiat. Prot. Dosim.* 159(1-4) (2014) 26.
12. A. Balasem et al. Radiation-induced chromosomal aberrations in simulated internal contamination with radioactive caesium. *Radiat. Prot. Dosim.* 42(4) (1992) 323.
13. T.S. Gnanasekaran. Cytogenetic biological dosimetry assays: recent developments and updates. *Radiat. Oncol. J.* 39(3) (2021) 159.
14. A. Steinsträßer, W. Kemmer. Biophysical investigations of the dose-effect relationship in chromosome aberrations of human lymphocytes caused by Thorotrast deposits. I. Physical aspects. *Radiat. Environ. Biophys.* 19(1) (1981) 1.

15. A. Steinsträßer, W. Kemmer. Biophysical investigations of the dose-effect relationship in chromosome aberrations of human lymphocytes caused by Thorotrast deposits. II. Biological and medical aspects. *Radiat. Environ. Biophys.* 19(1) (1981) 17.
16. N. Vulpis. The induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by *in vitro* irradiation with β particles from tritiated water. *Radiat. Res.* 97 (1984) 511.
17. G. Ribas. Genotoxicity of tritiated water in human lymphocytes. *Toxicol. Lett.* 70 (1994) 63.
18. K. Tanaka, S. Sawada, N. Kamada. Relative biological effectiveness and dose rate effect of tritiated water on chromosomes in human lymphocytes and bone marrow cells. *Mutat. Res. Lett.* 323 (1994) 53.
19. W. Deng et al. Biological dosimetry of beta-ray exposure from tritium using chromosome translocations in human lymphocytes analyzed by fluorescence *in situ* hybridization. *Radiat. Res.* 150 (1998) 400.
20. D.C. Lloyd et al. Accidental intake of tritiated water: A report of two cases. *Radiat. Prot. Dosim.* 15 (1986) 191.
21. D.C. Lloyd et al. Accidental intake of tritiated water: a cytogenetic follow-up case on translocation stability and dose reconstruction. *Int. J. Radiat. Biol.* 73 (1998) 543.
22. A.T. Ramalho, A.C.H. Nascimento, A.T. Natarajan. Dose assessments by cytogenetic analysis in the Goiânia (Brazil) radiation accident. *Radiat. Prot. Dosim.* 25(2) (1988) 97.
23. A.T. Ramalho, A.C.H. Nascimento. The fate of chromosomal aberrations in ^{137}Cs -exposed individuals in the Goiânia radiation accident. *Health Phys.* 60(1) (1991) 67.
24. A.T. Ramalho. *Subsidies to Cytogenetic Dosimetry Technique Generated from Analysis of Results of Goiânia Radiological Accident. Thesis (Brazil, 1993) 136 p.* (Portuguese)
25. J.L. Lipsztein et al. The Goiânia ^{137}Cs accident - A review of the internal and cytogenetic dosimetry. *Radiat. Prot. Dosim.* 79 (1998) 149.
26. A.T. Natarajan et al. $^{137}\text{Cesium}$ -induced chromosome aberrations analyzed by fluorescence *in situ* hybridization: eight years follow-up of the Goiânia radiation accident victims. *Mutat. Res.* 400 (1998) 299.
27. D.R. Melo et al. ^{137}Cs internal contamination involving a Brazilian accident, and the efficacy of Prussian Blue treatment. *Health Phys.* 66 (1994) 245.
28. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann ICRP* 21(1-3) (1990) 211 p.
29. В.А. Курочкіна та ін. Хромосомні аберації у лімфоцитах людини за зовнішнього та/або внутрішнього опромінення зразків крові ^{137}Cs у модельних експериментах *in vitro*. *Ядерна фізика та енергетика* 22 (2021) 300. / V.A. Kurochkina et al. Chromosome aberrations in human lymphocytes due to external and/or internal irradiation of blood samples by ^{137}Cs in model experiments *in vitro*. *Nucl. Phys. At. Energy* 22 (2021) 300. (Ukr)
30. S. Roch-Lefèvre et al. A mouse model of cytogenetic analysis to evaluate caesium 137 radiation dose exposure and contamination level in lymphocytes. *Radiat. Environ. Biophys.* 55 (2016) 61.
31. N. Vulpis, G. Scarpa. Induction of chromosome aberrations by ^{90}Sr β -particles in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.* 63 (1986) 277.
32. E.M. de Oliveira et al. Evaluation of the effect of ^{90}Sr β -radiation on human blood cells by chromosome aberration and single cell gel electrophoresis (comet assay) analysis. *Mutat. Res.* 476 (2001) 109.
33. *Toxicological Profile for Iodine* (Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2004) 580 p.
34. M.G. Stabin. OLINDA/EXM 2 - The next-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Health Phys.* 124(5) (2023) 397.
35. A. Ozdal et al. Evaluation of the physical and biological dosimetry methods in iodine-131-treated patients. *World J. Nucl. Med.* 17 (2018) 253. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6216729>
36. M.A. Monsieurs et al. Estimation of risk based on biological dosimetry for patients treated with radioiodine. *Nucl. Med. Commun.* 20(1999) 911.
37. U. Eberlein et al. Calibration of the γ -H2AX DNA double strand break focus assay for internal radiation exposure of blood lymphocytes. *PLoS One* 10(4) (2015) e0123174.
38. S. Roch-Lefèvre et al. Cytogenetic assessment of heterogeneous radiation doses in cancer patients treated with fractionated radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 83(993) (2010) 759.
39. M. Bauchinger et al. FISH-based analysis of stable translocations in a Techa River population. *Int. J. Radiat. Biol.* 73(6) (1998) 605.
40. A.V. Vozilova et al. Preliminary FISH-based assessment of external dose for residents exposed on the Techa River. *Radiat. Res.* 177(1) (2011) 84.
41. N. Watanabe et al. Radiotoxicity after strontium-89 therapy for bone metastases using the micronucleus assay. *J. Nucl. Med.* 39 (1998) 2077.
42. Age-Dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2. Ingestion Dose Coefficients. ICRP Publication 67. *Ann. ICRP* 23(3-4) (1993) 164 p.
43. E.J. Tawn, C.A. Whitehouse, A.E. Riddell. FISH chromosome analysis of plutonium workers from the Sellafield Nuclear Facility. *Radiat. Res.* 165 (2006) 592.
44. J.F. Barquinero, G. Stephan, E. Schmid. Effect of americium-241 α -particles on the dose-response of chromosome aberrations in human lymphocytes analysed by fluorescence *in situ* hybridization. *Int. J. Radiat. Biol.* 80 (2004) 155.
45. W.J.F. Standring, M. Dowdall, P. Strand. Overview of dose assessment developments and the health of riverside residents close to the "Mayak" PA Facilities, Russia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 6 (2009) 174.
46. Т.В. Цыганок, Л.К. Бездробная. «Нагруженные» хромосомными аберрациями клетки в культуре лимфоцитов периферической крови человека и их анализ у самоселов Зоны отчуждения ЧАЭС. *Ядерна фізика та енергетика* 3(11) 2003 147. /

- T.V. Tsyganok, L.K. Bezdrobnaya. The “rouge” cells in cultured human peripheral blood lymphocytes and their analysis in ChNPP exclusion zone self-settlers. *Nucl. Phys. At. Energy* 3(11) 2003 147. (Rus)
47. Л.К. Бездробная и др. Показатели состояния генома крови персонала объекта «Укрытие». *Проблеми Чорнобиля* 10(2) (2002) 307. / L.K. Bezdrobnaia et al. Indicators of the genome status in the blood of the Shelter Object personnel. *Problemy Chornobylia* 10(2) (2002) 307. (Rus)
48. R.M. Anderson et al. Increased complexity of radiation-induced chromosome aberrations consistent with a mechanism of sequential formation. *Cytogenet. Genome Res.* 112 (2006) 35.
49. G.B. Curwen et al. Chromosome aberrations in workers with exposure to α -particle radiation from internal deposits of plutonium: expectations from *in vitro* studies and comparisons with workers with predominantly external γ -radiation exposure. *Radiat. Environ. Biophys.* 54 (2015) 195.
50. E.J. Tawn et al. Chromosome aberrations determined by sFISH and G-banding in lymphocytes from workers with internal deposits of plutonium. *Int. J. Radiat. Biol.* 92(6) (2016) 312.
51. M.P. Hande et al. Past exposure to densely ionizing radiation leaves a unique permanent signature in the genome. *Am. J. Hum. Genet.* 72 (2003) 1162.
52. C.R. Mitchell et al. Stable intrachromosomal biomarkers of past exposure to densely ionizing radiation in several chromosomes of exposed individuals. *Radiat. Res.* 162(3) (2004) 257.
53. E.J. Tawn et al. The characterization and transmissibility of chromosome aberrations induced in peripheral blood lymphocytes by *in vitro* alpha-particle radiation. *Radiat. Res.* 168 (2007) 666.

V. A. Kurochkina*, T. V. Tsyganok

Institute for Nuclear Research, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

*Corresponding author: knitel@ukr.net

**FEATURES OF INTERNAL HUMAN IRRADIATION AND PROBLEMS OF ITS DOSIMETRY.
II. SPECIFICITY AND METHODS OF BIOLOGICAL DOSIMETRY**

This publication is a continuation of the review on the features and problems of dosimetry of incorporated radionuclides. This part describes and discusses the specifics and methods of biological dosimetry.

Keywords: incorporated radionuclides, biological dosimetry, ^3H , ^{137}Cs , ^{131}I , ^{90}Sr , ^{239}Pu .

Надійшла / Received 05.08.2025