

УДК [57+61]:539.1.047:575.224.232.3

## ИЗУЧЕНИЕ ДОЗОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ ВЫХОДА НЕСТАБИЛЬНЫХ ХРОМОСОМНЫХ ОБМЕНОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОБЩЕМ ФРАКЦИОНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ $\gamma$ -ИЗЛУЧЕНИЯ ДО СУММАРНОЙ ДОЗЫ 1.15 Гр

© 2010 г. А. В. Семенов\*, И. Е. Воробцова, Г. М. Жаринов

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию 05.10.2009 г.

Сравнивали дозовую зависимость выхода нестабильных хромосомных обменов (НХО) в лимфоцитах 4 онкологических больных, подвергавшихся общему ежедневному фракционированному воздействию  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  (ежедневная доза 0.115 Гр, суммарная – 1.15 Гр), с соответствующей дозовой зависимостью при облучении лимфоцитов тех же пациентов *in vitro* в том же диапазоне доз. Эффективность облучения на единицу дозы оказалась ниже при облучении лимфоцитов *in vivo* по сравнению с облучением *in vitro*. Показано, что оценка дозы облучения по *in vivo*-кривой доза–эффект более точна, чем по соответствующей кривой *in vitro*. Полученная *in vivo*-кривая доза–частота НХО может использоваться в качестве калибровочной для реконструкции доз в случае фракционированного (продолжительного) характера неконтролируемого облучения человека.

*Лимфоциты человека, облучение in vivo и in vitro, нестабильные хромосомные обмены, дозовая зависимость.*

В биологической дозиметрии для реконструкции поглощенных человеком доз наиболее часто используется суммарная частота дицентриков и центромерных колец (нестабильных хромосомных обменов – НХО) в культивируемых лимфоцитах периферической крови. В случае острого облучения человека в качестве калибровочных используются линейно-квадратичные модели дозовой зависимости этих aberrаций, полученные при однократном облучении лимфоцитов *in vitro*. Если облучение имеет фракционированный либо пролонгированный характер, то применение подобных моделей требует введения определенных поправок.

В прямых экспериментах [1] было показано, что снижение мощности дозы облучения приводит к уменьшению квадратичного коэффициента линейно-квадратичного уравнения доза–эффект, при относительном постоянстве линейного. Анализ уравнений доза–эффект из 16 работ разных авторов [2], полученных при облучении лимфоцитов *in vitro* ( $\gamma$ -излучение,  $^{60}\text{Co}$ ), показал, что при снижении мощности дозы ниже 0.002 Гр/мин квадратичный коэффициент стремится к 0, и модель дозовой зависимости фактически превращается в линейную. Так в работе [3], в которой ис-

пользованная мощность дозы была 0.0025 Гр/мин, регрессионная зависимость частоты дицентриков от дозы описывалась уравнением вида:

$$Y = (0.068 \pm 0.008)D + (0.007 \pm 0.002)D^2,$$

где  $Y$  – количество дицентриков на клетку,  $D$  – доза Гр. В нем квадратичный коэффициент на порядок ниже линейного и его вклад в частоту дицентриков в диапазоне доз до 1 Гр невелик (при  $D = 1$  Гр он составляет 9%).

Поэтому при реконструкции доз в случае неконтролируемого пролонгированного облучения человека рекомендуется вводить поправочный коэффициент  $G$  для квадратичного члена, уменьшающийся с увеличением времени облучения, а в случае фракционированного облучения, когда междозные интервалы составляют более 6 ч, – рассматривать облучение как серию отдельных острых облучений, для каждого из которых индуцированный уровень aberrаций аддитивен, и использовать только линейный коэффициент линейно-квадратичной *in vitro*-модели доза–эффект [4].

Несомненно, более адекватной для реконструкции доз при пролонгированном/фракционированном облучении человека могла бы быть калибровочная кривая, полученная при аналогичных условиях облучения лимфоцитов *in vitro*. Однако промоделировать такие условия облучения  $G@0$ -лимфоцитов *in vitro* технически сложно, так как без стимуляции к делению они не могут долго сохранять жизнеспособность в культуре.

\* Адресат для корреспонденции: 197758, Песочный, Санкт-Петербург, ФГУ «РНЦРХТ Росмедтехнологий»; тел.: (812) 596-87-79; факс: (812) 596-67-05; e-mail: radgen@sertolovo.ru.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Код пациента	Возраст, годы	Пол	Диагноз	Терапия (до облучения)	Терапия (во время облучения)
Б-16	59	м	Рак почки, метастазы в кости	Эмболизация левой почки	Навиган, баралгин
Б-18	23	м	Плоскоклеточный рак почки	Удаление почки, томоксифен	Аскорбиновая кислота
Б-19	74	м	Бластома предстательной железы	Синестрол, хлортрианизин	Ферроплекс, поливитамины, глюкоза, аскорбиновая кислота, рибоксин, панондин
Б-21	51	м	Рак простаты, метастазы в кости	Диклофенак	Микрофоллин форте, железо, глюкоза

В то же время существует возможность построения кривой доза—эффект при фракционированном облучении лимфоцитов *in vivo*. Для этой цели может быть использована кровь онкологических больных, подвергающихся тотальному (общему) фракционированному облучению в разовых дозах 0.1 Гр до начала основного курса радио- или химиотерапии. Такое облучение используется в клинике РНЦРХТ в случаях запущенных форм рака [5].

Ранее нами была выполнена работа по сравнению цитогенетической реакции лимфоцитов на облучение *in vivo* (общее фракционированное облучение онкологических больных) и *in vitro* (острое облучение их лимфоцитов) в диапазоне доз от 0 до 0.5 Гр  $\gamma$ -излучения [6, 7]. При обоих режимах облучения линейные модели наилучшим образом описывали экспериментальные данные, а регрессионный коэффициент *in vivo*-модели оказался достоверно ниже.

Работа была продолжена с целью изучения дозовых зависимостей частоты НХО при облучении лимфоцитов *in vivo* и *in vitro* в более широком диапазоне доз (0–1.15 Гр), где зависимость выхода от дозы НХО при облучении *in vitro* является, по литературным данным, линейно-квадратичной [4].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследование проведено на образцах крови 4 пациентов клиники ФГУ РНЦРХТ с различными видами опухолей, сопровождающихся метастазами (табл. 1). Все больные были первичными, т.е. не подвергались ранее терапевтическому воздействию ионизирующей радиации или цитостатических препаратов. Методика их облучения была аналогична описанной ранее [6]. Пациенты подвергались общему воздействию  $\gamma$ -излучения ( $^{60}\text{Co}$ ) на установке “РОКУС-М” (Россия) ежедневно, кроме субботы и воскресенья, в дозе 0.115 Гр при мощности дозы 0.01 Гр/мин. Для расчета средних доз в теле пациента был использован антропоморфный фантом стандартного челове-

ка, представленный в компьютерной программе в виде контура тела из 20-ти точек на каждое поперечное сечение. Эти сечения были выполнены вдоль тела с шагом 2.5 см. Всего использовалось 38 сечений тела и 36 сечений ног [8]. Для учета межиндивидуального варьирования антропометрических данных использовалась методика, учитывающая зависимость размеров торса, талии и таза от веса и роста пациента [9]. Определение средних доз, полученных пациентом, производилось на основе усреднения доз, рассчитанных для каждой из 5800–6000 точек фантома с шагом 2.5 см<sup>3</sup>. Такой подход позволяет значительно повысить точность оценки поглощенной дозы в сравнении с общепринятой “средней дозой на центр тела” [10]. Согласно нашей оценке последняя оказывается на 15% меньше, чем рассчитанная вышеуказанным образом.

Рассчитанные таким образом дозы одной фракции облучения варьировали в зависимости от антропометрических данных человека в узком интервале от 0.113 до 0.116 Гр, составляя в среднем  $0.115 \pm 0.002$  Гр. После 10 фракций облучения накопленная доза составила 1.15 Гр, при общей длительности курса 12–14 дней. Образцы крови, взятой у пациентов до начала лечения, облучали *in vitro* в интервале доз от 0 до 1 Гр, на том же источнике в режиме однократного облучения. Культивирование лимфоцитов и приготовление препаратов производили стандартно [4] с использованием FPG метода окраски [11]. Микроскопический анализ осуществляли на микроскопе AXIOPLAN (Германия) при суммарном увеличении  $\times 1000$ , учитывая только метафазы первого митотического деления.

Данные анализировали с точки зрения их соответствия линейной и линейно-квадратичной моделям, используя метод пуассоновского взвешивания наименьших квадратов (программа PIRLS). Сравнение регрессионных коэффициентов *in vivo* и *in vitro* уравнений проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**Таблица 2.** Результаты цитогенетического анализа лимфоцитов 4 пациентов при облучении *in vivo* и *in vitro*

Код пациента	In vitro			In vivo		
	доза, Гр	число клеток	НХО, $M \pm SE\%$	доза, Гр	число клеток	НХО, $M \pm SE\%$
Б-16				0	970	0.52 ± 0.23
	0.082	1081	0.83 ± 0.28	0.115	565	0.88 ± 0.39
	0.164	500	1.00 ± 0.44	0.23	1000	1.00 ± 0.31
	0.245	500	1.80 ± 0.59	0.345	1000	1.40 ± 0.37
	0.327	1322	1.89 ± 0.37	0.46	944	1.06 ± 0.33
	0.409	705	1.84 ± 0.51	0.575	977	1.33 ± 0.37
	0.573	525	4.57 ± 0.91	0.805	695	3.60 ± 0.71
	0.818	400	6.50 ± 1.23	1.035	1009	3.87 ± 0.61
Б-18				0	1000	0.30 ± 0.17
	0.1	944	0.53 ± 0.24	0.115	1000	0.40 ± 0.20
	0.2	750	0.93 ± 0.35	0.23	1000	0.90 ± 0.30
	0.3	919	2.29 ± 0.49	0.345	710	1.69 ± 0.48
	0.4	713	2.66 ± 0.60	0.46	947	1.27 ± 0.36
	0.5	1555	2.38 ± 0.39	0.575	1645	1.82 ± 0.33
	0.6	736	6.11 ± 0.88	0.69	1073	2.33 ± 0.46
	0.7	206	5.34 ± 1.57	0.805	770	2.73 ± 0.59
	0.8	681	7.20 ± 0.99	0.92	1042	2.88 ± 0.52
	0.9	64	7.81 ± 3.35	1.035	1014	3.85 ± 0.60
Б-19	1	150	9.33 ± 2.38	1.15	526	4.18 ± 0.87
				0	772	0.39 ± 0.22
	0.5	700	3.00 ± 0.64	0.575	763	1.83 ± 0.49
Б-21	1	362	7.18 ± 1.36	1.15	558	4.12 ± 0.84
				0	1200	0.50 ± 0.20
	0.2	667	1.65 ± 0.49	0.23	626	1.28 ± 0.45
	0.4	510	3.73 ± 0.84	0.46	1300	2.15 ± 0.40
	0.6	423	5.44 ± 1.10	0.69	746	2.68 ± 0.59
	0.8	682	7.33 ± 1.00	0.92	838	3.82 ± 0.66
	1	363	7.99 ± 1.42	1.15	919	4.90 ± 0.71

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены индивидуальные результаты цитогенетического анализа лимфоцитов обследованных пациентов, а в табл. 3 – коэффициенты соответствующих уравнений регрессии доза-частота НХО. Для пациентов Б-16, Б-19 и Б-21 при облучении лимфоцитов как *in vivo*, так и *in vitro* и линейные, и линейно-квадратичные модели удовлетворительно описывали полученные данные. Значения регрессионных коэффициентов линейных моделей при облучении лимфоцитов *in vitro* достоверно превышали значения коэффициентов при облучении лимфоцитов *in vivo*. В линейно-квадратичных уравнениях значения обоих регрессионных коэффициентов при облучении лимфоцитов *in vivo* уменьшаются практически в 2 раза по сравнению с облучением лимфо-

цитов *in vitro*. Для пациента Б-18 при облучении лимфоцитов *in vitro* только линейно-квадратичная модель доза-эффект оказалась достоверной. При облучении лимфоцитов *in vivo* выход НХО в исследованном диапазоне доз удовлетворительно аппроксимировался как линейной, так и линейно-квадратичной моделью. При этом линейные коэффициенты линейно-квадратичных уравнений при облучении *in vitro* и *in vivo* практически не различались, а квадратичные коэффициенты в *in vivo*-уравнении оказались почти на порядок меньше, чем в уравнении *in vitro*.

На рис. 1 представлены кривые дозовых зависимостей частоты НХО, построенные по суммарным данным всех пациентов, а в табл. 4 – описывающие их уравнения. При объединении данных и линейная, и линейно-квадратичная модели

**Таблица 3.** Коэффициенты индивидуальных уравнений регрессии доза-частота НХО при облучении лимфоцитов *in vivo* и *in vitro*

Код	Условия облучения	Линейная модель ( $Y = A + \alpha \times D$ )					Линейно-квадратичная модель ( $Y = A + \alpha \times D + \beta \times D^2$ )					
		$A \pm SE \times 10^{-2}$	$\alpha \pm SE \times 10^{-2}$	<i>df</i>	$\chi^2$	<i>p</i>	$A \pm SE \times 10^{-2}$	$\alpha \pm SE \times 10^{-2}$	$\beta \pm SE \times 10^{-2}$	<i>df</i>	$\chi^2$	<i>p</i>
Б-16	<i>in vitro</i>	0.39 ± 0.17	5.63 ± 0.39	6	6.51	0.37	0.56 ± 0.21	1.94 ± 2.01	6.72 ± 3.48	5	2.38	0.79
	<i>in vivo</i>	0.41 ± 0.17	2.82 ± 0.44*	6	8.19	0.22	0.62 ± 0.23	0.56 ± 1.28	2.61 ± 1.41	5	5.12	0.40
Б-18	<i>in vitro</i>	0.18 ± 0.12	6.93 ± 0.57	9	20.3	0.02	0.28 ± 0.16	2.52 ± 0.16	7.40 ± 2.53	8	11.6	0.17
	<i>in vivo</i>	0.22 ± 0.12	3.08 ± 0.31*	9	3.68	0.93	0.28 ± 0.15	2.25 ± 0.97	0.95 ± 1.04	8	2.94	0.94
Б-19	<i>in vitro</i>	0.37 ± 0.22	6.07 ± 1.02	1	0.65	0.42	0.39	3.65	3.14	0	0	1
	<i>in vivo</i>	0.37 ± 0.22	2.99 ± 0.62*	1	0.39	0.53	0.39	1.77	1.29	0	0	1
Б-21	<i>in vitro</i>	0.47 ± 0.19	8.01 ± 0.83	4	0.93	0.92	0.48 ± 0.20	7.24 ± 2.53	1.04 ± 3.24	3	0.85	0.84
	<i>in vivo</i>	0.48 ± 0.19	3.63 ± 0.45*	4	0.36	0.99	0.51 ± 0.20	3.14 ± 1.37	0.53 ± 1.40	3	0.22	0.97

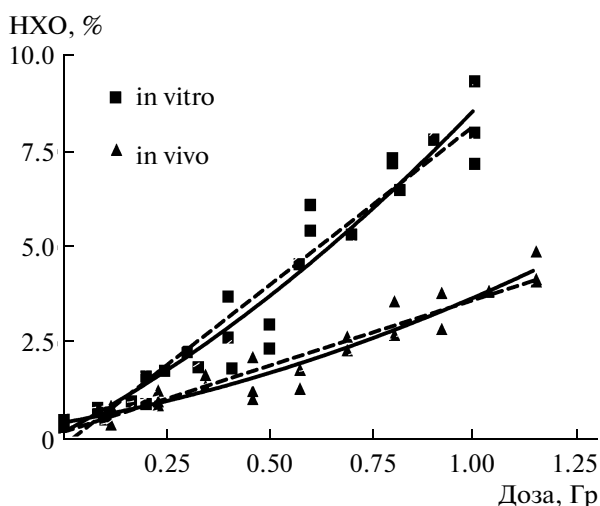
Примечание. Различия по сравнению с облучением *in vitro* достоверны, \*  $p < 0.01$ ; *t*-критерий Стьюдента.

**Таблица 4.** Коэффициенты уравнений регрессии доза-частота НХО при облучении лимфоцитов *in vivo* и *in vitro* (объединенные данные по 4 пациентам)

Условия облучения	Линейная модель ( $Y = A + \alpha \times D$ )					Линейно-квадратичная модель ( $Y = A + \alpha \times D + \beta \times D^2$ )					
	$A \pm SE \times 10^{-2}$	$\alpha \pm SE \times 10^{-2}$	<i>df</i>	$\chi^2$	<i>p</i>	$A \pm SE \times 10^{-2}$	$\alpha \pm SE \times 10^{-2}$	$\beta \pm SE \times 10^{-2}$	<i>df</i>	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>in vitro</i>	0.32 ± 0.08	6.75 ± 0.38	26	36.9	0.08	0.42 ± 0.10	3.29 ± 0.98	5.44 ± 1.45	25	24.0	0.52
<i>in vivo</i>	0.36 ± 0.08	3.11 ± 0.21*	26	19.0	0.84	0.44 ± 0.10	1.87 ± 0.62	1.40 ± 0.66**	25	15.1	0.94

Примечание. Различия по сравнению с облучением *in vitro* достоверны, \*  $p < 0.01$ ; \*\*  $p < 0.05$ ; *t*-критерий Стьюдента.

оказались достоверными как при облучении лимфоцитов *in vivo*, так и при облучении их *in vitro*. Регрессионный коэффициент линейного *in vitro*-уравнения достоверно выше соответствующего коэффициента из уравнения *in vivo*. Сравнение



Кривые доза-частота НХО при облучении лимфоцитов *in vivo* и *in vitro* (объединенные данные по 4 пациентам). Сплошные линии – линейно-квадратичные модели, пунктирные – линейные модели.

коэффициентов линейно-квадратичных моделей при облучении лимфоцитов *in vitro* и *in vivo* показало, что их линейные коэффициенты достоверно не различаются, а квадратичный коэффициент *in vitro*-уравнения достоверно выше соответствующего коэффициента уравнения *in vivo*. Как видно из рисунка, различия в частоте НХО при фракционированном облучении лимфоцитов *in vivo* и их однократном облучении *in vitro* становятся четко выраженными для всех пациентов после накопленной дозы 50 сГр. При более низких дозовых нагрузках, как это было показано и в работе [2], достоверные различия выявляются не во всех случаях, что, вероятно, обусловлено индивидуальными различиями в реакции организма на облучение в малых дозах и нелинейным характером дозовой зависимости НХО при облучении лимфоцитов *in vitro* с наличием дозозависимого плато в интервале от 0.2 до 0.4 Гр, отмечаемым и другими авторами [12–14].

Чтобы оценить, какая из кривых доза-эффект – *in vitro* или *in vivo* – позволяет точнее восстановить поглощенную человеком дозу, был использован следующий подход. Суммарные уравнения зависимости доза-эффект были рассчитаны на основании данных только по 3 больным: Б-16, Б-18, Б-21 (табл. 5), данные по Б-19 были исключены. Сравнение соответствующих коэффициентов уравнений

**Таблица 5.** Коэффициенты уравнений регрессии доза–частота НХО при облучении лимфоцитов *in vivo* и *in vitro* (без Б-19)

Условия облучения	Линейная модель ( $Y = A + \alpha \times D$ )					Линейно-квадратичная модель ( $Y = A + \alpha \times D + \beta \times D^2$ )					
	$A \pm SE \times 10^{-2}$	$\alpha \pm SE \times 10^{-2}$	<i>df</i>	$\chi^2$	<i>p</i>	$A \pm SE \times 10^{-2}$	$\alpha \pm SE \times 10^{-2}$	$\beta \pm SE \times 10^{-2}$	<i>df</i>	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>in vitro</i>	0.31 ± 0.09	6.85 ± 0.41	23	35.5	0.046	0.43 ± 0.11	2.96 ± 1.06	6.25 ± 1.61	22	21.4	0.50
<i>in vivo</i>	0.35 ± 0.09	3.13 ± 0.22	23	18.6	0.73	0.45 ± 0.11	1.82 ± 0.67	1.48 ± 0.71	22	14.7	0.87

из табл. 4 и 5 показывает, что они достоверно не различаются, т.е. удаление данных по пациенту Б-19 не отразилось на количественных параметрах суммарных кривых. Полученные уравнения для 3 пациентов использовались далее для расчета поглощенной дозы по частоте НХО (4.2%) у пациента Б-19 после 10 сеансов общего фракционированного облучения и ее сравнения с реальной физической дозой (1.15 сГр, табл. 6). Из таблицы видно, что при оценке дозы по частоте НХО *in vivo*-модели оказались наиболее адекватными. Использование *in vitro* моделей приводит к существенной недооценке дозы. В последней строке таблицы приведены результаты применения для восстановления дозы полученной нами линейно-квадратичной *in vitro*-модели в соответствии с рекомендацией МАГАТЭ [4], т.е. при использовании только линейного коэффициента модели. В этом случае рассчитанное значение дозы также оказалось близким к реальному. Таким образом, доза, оцененная по полученным нами кривым доза–частота НХО при общем фракционированном облучении человека в интервале доз от 0 до 1.15 Гр практически совпала с дозой, рассчитанной в соответствии с рекомендацией МАГАТЭ.

Представленные результаты свидетельствуют о более низкой на единицу дозы цитогенетической эффективности облучения лимфоцитов *in vivo* по сравнению с облучением *in vitro*. Можно предположить несколько объяснений этого факта. Первое – это эффект фракционирования дозы при облучении лимфоцитов *in vivo*, то есть уменьшение выхода НХО связано с процессом репарации первичных повреждений хромосом в условиях фракционированного облучения. Этому объяснению, однако, противоречит отсутствие разницы при *in vivo* и *in vitro* облучении лимфоцитов для другого типа обменных aberrаций, а именно транслокаций, показанное нами ранее [7]. Второе объяснение – развитие реакции адаптивного ответа при облучении лимфоцитов *in vivo*, когда каждая предыдущая фракция дозы может снижать эффективность последующей. Это предположение также опровергается упомянутыми выше данными по транслокациям. Наиболее вероятным, по нашему мнению, объяснением меньшей эффективности *in vivo* облучения по сравнению с облучением *in vitro* является элиминация в течение 12–14-дневного курса общего облучения больных части делящихся предше-

ственников лимфоцитов, несущих НХО, и уменьшение вследствие этого числа этих aberrаций в лимфоцитах периферической крови. Этому объяснению не противоречит отсутствие различий при *in vivo* и *in vitro* облучении лимфоцитов в выходе транслокаций – типа хромосомных aberrаций, не вызывающих в отличие от НХО гибели клеток при делении. Интересно отметить, что по ацентрическим фрагментам – нестабильным хромосомным повреждениям – также была обнаружена меньшая эффективность на единицу дозы облучения лимфоцитов *in vivo*, чем *in vitro* (данные не приводятся). Предположение о роли митотической элиминации НХО в снижении их частоты при *in vivo* облучении по сравнению с *in vitro* представляется вполне обоснованным и в связи с тем, что малые дозы, использованные при фракционированном облучении пациентов, усиливают лимфопоз [15] и, таким образом, увеличивают вероятность “отсева” в течение 12–14-дневного курса лимфоцитов с нестабильными хромосомными aberrациями. Кроме того, если допустить, что большинство НХО при малых дозах низкоинтенсивного излучения возникает в быстрообновляемой и высоко радиочувствительной субпопуляции лимфоцитов (“клетки онтогенетического резерва” [16]), это предположение становится еще более вероятным.

Величина поглощенной дозы, рассчитанная для одного из пациентов по его уровню частоты НХО после 10 сеансов облучения с помощью кривой доза–эффект при *in vivo* облучении лимфоцитов, достаточно близко совпадает с реальной

**Таблица 6.** Результаты использования различных способов оценки накопленной дозы у пациента Б-19

Способы оценки дозы/частоты НХО	Доза, Гр
Физически рассчитанная/эмпирически установленная	1.15
По линейной <i>in vivo</i> -модели	1.20
По линейно-квадратичной <i>in vivo</i> -модели	1.08
По линейной <i>in vitro</i> -модели	0.57
По линейно-квадратичной <i>in vitro</i> -модели	0.57
По линейному коэффициенту линейно-квадратичной <i>in vitro</i> -модели	1.25

(физической) дозой, а также той, которая была рассчитана с учетом рекомендации МАГАТЭ [4] по линейному коэффициенту линейно-квадратичного *in vitro* уравнения. Таким образом, полученная нами *in vivo* кривая доза–эффект может быть использована в качестве калибровочной для прямого расчета доз в случае неконтролируемого облучения людей при фракционированном (продолжительном) характере радиационного воздействия в аналогичном диапазоне доз.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lloyd D.C., Purrott R.J., Dolphin G.W. et al.* // *Int. J. Radiat. Biol.* 1975. V. 28. № 1. P. 75–90.
2. Семенов А.В. Сравнительное изучение дозовых зависимостей частоты нестабильных хромосомных обменов при облучении лимфоцитов человека *in vivo* и *in vitro*: Автореф. дис.... канд. биол. наук. СПб.: ФГУ “РНЦРХТ Росмедтехнологий”, 2003.
3. *Brewen J.G., Luippold H.E.* // *Mutat. Res.* 1971. V. 12. P. 305–314.
4. *Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment // Technical Reports Series № 405.* Vienna: IAEA, 2001. 57 p.
5. Мус В.Ф., Перелетов О.Н., Ларионова Л.Н., Владимирова В.А. // *Мед. Радиология.* 1992. Т. 3. С. 22–25.
6. *Воробцова И.Е., Семенов А.В., Канаева А.Ю. и др.* // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2000. Т. 40. № 6. С. 645–650.
7. *Vorobtsova I., Darroudi F., Semyonov A., Kanaeva A., Timofeeva N., Yakovleva T., Zharinov G., Natarajan A.T.* // *Int. J. Radiat. Biol.* 2001. V. 77. № 11. P. 1123–1131.
8. *Servotmaa A., Ermakov I. et al.* // *A topographically and anatomically unified phantom model for organ dose determination in radiation hygiene.* STUK-A87. Helsinki, 1989. 52 p.
9. *Ermakov I., Cherviakov A. et al.* // *Brit. J. Radiology.* 1997. V. 70. P.708–718.
10. *Пяткин Е.К., Нугус В.Ю.* // *Мед. радиология.* 1986. Т. 31. № 9. С. 30–35.
11. *Kulka U., Huber R., Müller P. et al.* // *Int. J. Radiat. Biol.* 1995. V. 68. № 1. P. 25–27.
12. *Спитковский Д.М.* // *Радиобиология.* 1992. Т. 32. Вып. 3. С. 382–400.
13. *Гераськин С.А.* // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1995. Т. 35. Вып. 5. С. 798–804.
14. *Мельнов С.Б.* // *Биологическая дозиметрия: теоретические и практические аспекты.* Минск, 2000. 226 с.
15. *Жербин Е.А., Чухловин А.Б.* // *Радиационная гематология.* М.: Медицина, 1989. 176 с.
16. *Спитковский Д.М.* // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1999. Т. 39. № 1. С. 145–155.

## THE DOSE-RESPONSE OF UNSTABLE CHROMOSOME EXCHANGES IN LYMPHOCYTES OF CANCER PATIENTS UNDERGONE WHOLE-BODY FRACTIONATED $\gamma$ -RAYS EXPOSURE AT THE TOTAL DOSE 1.15 Gy

© 2010 г. А. В. Семенов, И. Е. Воробцова, Г. М. Зарин

*Federal State Institution “Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies Federal Agency of High Medical Care Technology,*

*Pesochny, Saint-Petersburg, Russia@; e-mail: radgen@sertolovo.ru*

The dose-response of unstable chromosome exchanges (UCE) in lymphocytes of 4 cancer patients undergone whole-body fractionated  $\gamma$ -rays exposure (at the daily dose of 0.115 Gy up to the total dose 1.15 Gy) was compared with corresponding dose–response for lymphocytes of the same patients, irradiated *in vitro* at the same dose range. *In vivo* irradiation yielded lower frequency of UCE on the dose unit than *in vitro* irradiation. It was shown that the *in vivo* dose–response curve gives more adequate dose estimation than *in vitro* one. This curve could be used for reconstruction of absorbed dose in the cases of analogous character of uncontrolled irradiation of people.