

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОСТРОГО ОБЛУЧЕНИЯ В ПЕРИОД ЧРЕЗВЫЧАЙНОЙ РАДИАЦИОННОЙ СИТУАЦИИ И РАДИАЦИОННОЙ АВАРИИ

© 2025 г. Д. С. Ослина*, О. А. Синельщикова,
Г. В. Адамова, Т. В. Азизова

*Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр
медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия*

**E-mail: clinic@subi.su*

Поступила в редакцию 31.03.2025 г.

После доработки 27.10.2025 г.

Принята к публикации 12.11.2025 г.

Для эффективной медицинской помощи при чрезвычайной радиационной ситуации и радиационной аварии требуется быстрая и эффективная первичная сортировка пострадавших, чтобы можно было оказать надлежащую помощь людям со значительным риском тяжелого острого лучевого поражения. Биомаркеры можно эффективно использовать и в более поздние сроки после радиационной аварии для ретроспективной дозиметрии, уточнения прогноза, рекомендаций по лечению и мониторинга эффективности терапии. В настоящее время существует широкий спектр маркеров, потенциально пригодных для биоиндикации и биодозиметрии в условиях чрезвычайной радиационной ситуации и радиационной аварии, которые указывают на наличие повреждения, вызванного ионизирующим излучением, например, сдвиги в периферической крови, хромосомные aberrации, повышение или понижение экспрессии генов, белков, метаболитов, микроРНК, и хорошо выявляются в максимально широком диапазоне доз. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что универсального биомаркера для различных сценариев радиационного облучения не существует. Использование комплексных биодозиметрических систем, которые базируются на различных биологических маркерах, взаимно дополняющих друг друга, позволяет не только более точно установить дозу облучения, но и оценивать риски развития ранних и отдаленных эффектов острого облучения у участников нештатных и радиационных аварийных ситуаций.

Ключевые слова: доза облучения, ионизирующее излучение, радиационная авария, биологическая дозиметрия, биомаркеры

DOI: 10.7868/S3034590125060014

В период чрезвычайной радиационной ситуации и радиационной аварии (ЧРС и РА) очень важно оперативно оценить состояние лиц, подвергшихся облучению. Быстрая и точная оценка дозы облучения необходима для оптимальной сортировки лиц, подвергшихся облучению, и своевременного проведения необходимых терапевтических мероприятий пострадавшим с учетом прогноза детерминированных эффектов, которые могут развиваться в течение недель и месяцев после облучения, а также риска развития стохастических эффектов [1–4].

Как показал практический опыт ликвидации последствий различных аварий (ЧАЭС 1986, Фукусима 2011), использование физической дозиметрии не всегда возможно, что обуслов-

ливает актуальность поиска методов биологической дозиметрии, т.е. оценки поглощенной дозы ионизирующего излучения на основе биологических показателей. В условиях ЧРС и РА биологическая дозиметрия может быть единственным средством количественного определения дозы [3].

Биологические маркеры радиационного поражения — это количественно измеряемые показатели, которые позволяют установить факт облучения и оценить индивидуальную дозу ионизирующего излучения (ИИ) с использованием биодозиметрических систем. ИИ приводит к возникновению хромосомных aberrаций, повреждению ДНК, деградаци или изменению белков, а также модификации метаболитов.

При этом современные методы (гематологические, цитогенетические, молекулярно-генетические, протеомные, физические) позволяют регистрировать данные нарушения на органном, клеточном, молекулярно-генетическом и на биохимическом уровне [4–7].

Цель настоящего исследования — актуализация перечня потенциальных биологических маркеров острого облучения в период ЧРС и РА. Поиск литературы проводился в базах данных Web of Science, ScienceDirect, eLIBRARY, PubMed/MEDLINE по ключевым словам “ионизирующее излучение”, “радиационная авария”, “биологическая дозиметрия”, “биомаркеры острого облучения”.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОЗИМЕТРИИ ПРИ ЧРС И РА

Для своевременного оказания специализированной медицинской помощи при ЧРС и РА требуется быстрая и эффективная первичная сортировка лиц, подвергшихся облучению. Целью сортировки является распределение пострадавших в группы по принципу потребности в однородных лечебно-профилактических и эвакуационных мероприятиях в зависимости от медицинских показаний, конкретных условий обстановки и прогноза выживаемости больного. Сортировка пострадавших на месте инцидента и транспортировка в лечебно-профилактические учреждения именно тех, кто нуждается в медицинской помощи, также позволяет рационально использовать выделенные финансовые средства [2]. В этом случае целесообразно использовать маркеры, которые указывают на наличие повреждения, вызванного ИИ, например, сдвиги в периферической крови, хромосомные аберрации, повышение или понижение экспрессии генов, белков, метаболитов, микроРНК, и хорошо выявляются в ранние сроки после острого облучения в максимально широком диапазоне доз. Биомаркеры можно эффективно использовать на всех этапах ЧРС и РА: в ранние сроки после инцидента для выявления факта облучения и сортировки пострадавших, в более поздние сроки для биологической дозиметрии, уточнения дозы облучения и прогноза тканевых реакций с целью корректировки лечебно-профилактических мероприятий.

Идеальный биологический маркер должен соответствовать следующим требованиям:

- 1) высокая чувствительность и специфичность к действию ИИ в широком диапазоне величины и мощности доз;
- 2) возможность использования в ранние и отдаленные сроки после воздействия ИИ;
- 3) наличие корреляции концентрации маркера с тяжестью повреждения;
- 4) четкая зависимость “доза—эффект” для различных качеств излучения и мощностей дозы и возможность создания калибровочной кривой в эксперименте *in vitro*;
- 5) сопоставимость результатов *in vitro* и *in vivo*;
- 6) неинвазивность или минимальная инвазивность при получении биологического материала;
- 7) низкие и стабильные фоновые значения;
- 8) низкая вариабельность между индивидами, отсутствие влияния пола, возраста и состояния здоровья;
- 9) простота, низкая стоимость, хорошая воспроизводимость, возможность стандартизации, автоматизации, быстрой обработки и анализа проб [8].

В настоящее время не установлены биологические маркеры, которые отвечали бы всем перечисленным требованиям и были бы применимы для всех сценариев облучения. Однако существует большое количество биологических маркеров, для которых выявлена статистически значимая зависимость “доза—эффект”. Исследования последних лет продемонстрировали возможность разработки новых многопараметрических подходов к дозиметрии, которые базируются на различных биологических маркерах, взаимно дополняющих друг друга, что помогает делать более обоснованные заключения о воздействии ИИ на человека [9].

“Классические” биологические маркеры острого облучения

В настоящее время известен широкий спектр биологических маркеров пригодных для использования при ЧРС и РА [7, 10–14]. Характеристика некоторых из них приведена в табл. 1.

Тошнота и рвота. Наиболее характерным маркером выраженной первичной реакции на острое

Таблица 1. Характеристики биомаркеров пригодных для использования во время ЧРС и РА
Table 1. Characteristics of biomarkers for use as radiation biodosimeters during a radiation emergency and a radiation accident

	Наименование маркера	Чувствительность	Диапазон доз	Время, необходимое для оценки дозы	Окно времени применения	Преимущества	Ограничения
1	Рвота	высокая	1–6 Гр	4 ч	от 10 мин до 4 ч	Пригоден для первичной сортировки при крупномасштабных радиационных авариях с большим числом пострадавших.	Низкая специфичность
2	Абсолютное количество лимфоцитов	высокая	0.5–6 Гр	8–48 ч	от 12 часов до 7 сут	Можно провести за пределами специализированной лаборатории. Для анализа используются автоматизированные системы с высокой пропускной способностью.	Для расчета дозы необходимо не менее двух точек забора крови. Низкая специфичность.
3	Дицентрические хромосомы	высокая	0.1–6 Гр	>55 ч	от 12 ч до 3 мес	Высокая специфичность. Возможно использование автоматизированных систем с высокой пропускной способностью. Методика одобрена FDA	Анализ должен проводиться только квалифицированным специалистом в условиях специализированной лаборатории
4	Реципрокные транслокации	средняя	0.3–4 Гр	3 сут	от 24 ч до 50 лет	Пригоден для индикации и ретроспективной оценки дозы после при ЧРС и РА.	Высокая стоимость, трудоемкость, длительность. Анализ должен проводиться только квалифицированным специалистом. Низкая специфичность.
5	Микроядра	средняя	0.2–3 Гр	68–72 ч	от 24 ч до 1 г	Разрабатываются автоматизированные системы с высокой пропускной способностью.	Высокие фоновые значения показателя. Низкая специфичность. Высокая стоимость, трудоемкость, длительность.
6	Преждевременная конденсация хромосом	средняя	0.2–6 Гр	>55 ч	от 24 ч до 6 мес	Возможно использование автоматизированных систем	Трудоемкость, длительность. Анализ должен проводиться только квалифицированным специалистом.
7	γ -H2AX фокусы	высокая	0.1–5 Гр	4–6 ч	от 30 мин до 2 сут	Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем.	Возможность использования рассматривается в фундаментальных и экспериментальных исследованиях. Узкое окно времени использования. Высокая стоимость.
8	Фокусы фосфорилирования белков (53BP1, ATM, Mre11 и NBS1)	средняя	0.05–4 Гр	3–6 ч	1–4 сут	Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем.	Возможность использования рассматривается в фундаментальных исследованиях. Узкое окно времени использования. Высокая стоимость.

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation of the table

Наименование маркера	Чувствительность	Диапазон доз	Время, необходимое для оценки дозы	Окно времени применения	Преимущества	Ограничения
9 Циркулирующие микроРНК (miR-30a, miR-30c, miR-30e, miR-29a, miR-29b, miR-150, miR-200b и miR-320a)	средняя	1–6 Гр	3–6 ч	24–48 ч	Можно обнаружить не только в сыворотке, плазме и цельной крови, но в моче или слюне. Есть единичные клинические исследования. Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем. Возможно использование в быстро разветвляемых пунктах оказания медицинской помощи.	Панели для практического использования на этапе разработки. Высокая стоимость.
10 Длинные некодирующие РНК (<i>Trp53cor1</i> , <i>TUG1</i> , <i>Dino</i> , <i>Meg3</i> , <i>Morbid</i> , <i>Trp53tg1</i> , <i>FAS-AS1</i> , <i>PART1-CLE</i> , <i>PAPPA-AS1</i> , <i>Tnepvg1</i>)	средняя	1–6 Гр	3–4 ч	24–48 ч	Можно обнаружить не только в сыворотке, плазме и цельной крови, но в моче или слюне. Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем.	Возможность использования рассматривается в фундаментальных исследованиях. Разнонаправленные реакции в области высоких и низких доз для некоторых lncRNA. Высокая стоимость.
11 Однонуклеотидные полиморфизмы	низкая	–	3–4 ч	24–48 ч	Можно обнаружить в сыворотке и слюне. Возможно использование для оценки радиочувствительности. Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем.	Возможность использования рассматривается в фундаментальных исследованиях.
12 Профили экспрессии генов (ASTN2, CDKN1A, GDF15, ATM)	средняя	–	3–4 ч	12–72 ч	Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем	Низкая специфичность. Высокая индивидуальную вариативность. Узкое окно времени использования. Высокая стоимость.
13 Метаболические и липидные маркеры	средняя	0.5–6 Гр	3–4 ч	1–7 сут	Можно обнаружить в сыворотке и моче. Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем.	Панели для практического использования на этапе разработки.
14 Протеомные биомаркеры	средняя	1–6 Гр	3–4 ч	1–7 сут	Можно обнаружить в сыворотке и слюне. Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем.	Панели для практического использования на этапе разработки.

Таблица 1. Окончание
Table 1. End

Наименование маркера	Чувствительность	Диапазон доз	Время, необходимое для оценки дозы	Окно времени применения	Преимущества	Ограничения
15 Микробиота	–	до 6 Гр	3–6 ч.	До 6 мес	Возможно использование неинвазивных методов забора образцов для исследования. Возможно использование автоматизированных высокопроизводительных систем на основе секвенирования гена микробной 16S рибосомальной РНК	Возможность использования рассматривается в фундаментальных исследованиях. Отсутствие данных об изменении микробиома человека в условиях ЧРС и РА.
16 Биодозиметрия с использованием зубной эмали, ногтей и волос	высокая	0.5–10 Гр	5–25 минут	10^8 – 10^{11} лет для зубной эмали; недели для ногтей и волос	Наиболее точный метод для ретроспективной реконструкции дозы. Неинвазивная процедура (в разработке системы для измерения дозы в зубах и ногтях <i>in vivo</i> в полевых условиях).	Высокая стоимость и низкая пропускная способность установок. Значительное влияние фонового облучения.

воздействие ИИ является тошнота и рвота. Время, прошедшее от момента внешнего облучения до возникновения симптомов, интенсивность и длительность тошноты и рвоты зависят от величины дозы ИИ и определяют соответствующие подходы к лечению пострадавших. Однако данный маркер является неспецифическим и часто связан с другими состояниями и заболеваниями (например, заболевания желудочно-кишечного тракта, травма, тревожность), поэтому не может быть использован без учета других маркеров [15, 16].

Абсолютное содержание лимфоцитов. Лимфоцитарный тест — один из наиболее быстрых, простых и доступных методов биологической дозиметрии, что позволяет использовать его для диагностики радиационных поражений и прогноза степени тяжести повреждений при крупномасштабных авариях в течение первых часов/суток после инцидента. В первые сутки от момента облучения в периферической крови пострадавших выявляется низкое или прогрессивно снижающееся абсолютное содержание лимфоцитов. Наличие обратной зависимости “доза—эффект” на 2–6 сутки после облучения позволяет провести оценку поглощенной дозы и степени тяжести радиационного поражения [17, 18]. К недостаткам маркера следует отнести необходимость проведения как минимум двух последовательных подсчетов содержания лимфоцитов, а также широкий диапазон индивидуальной изменчивости данного показателя и его низкую специфичность [9].

Структурные хромосомные aberrации. Структурными хромосомными aberrациями называют изменения хромосом, обнаруживаемые микроскопическим исследованием на метафазной стадии деления клетки. В зависимости от сохранения генетического материала при делении клетки хромосомные aberrации делят на стабильные и нестабильные [1, 19]. В качестве биомаркеров в условиях ЧРС и РА можно использовать как нестабильные, так и стабильные aberrации.

Дицентрические хромосомы. Анализ дицентрических хромосом (дицентриков) хорошо зарекомендовал себя в области радиационной биологии и является “золотым стандартом” биодозиметрии после острого облучения [1, 8]. Он рекомендован для использования Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ) и Международной организацией по стандартизации (ИСО), и принят в качестве эталонного метода биодозиметрии Управлением по контролю

за продуктами и лекарствами (FDA) [9]. Дицентрики (нестабильные хромосомы с двумя центромерами) образуются в результате ошибки или аномальной репликации одноцепочечных или двухцепочечных разрывов ДНК при воздействии ИИ достаточной интенсивности. Фоновая частота дицентриков составляет 1 на 1000 клеток независимо от возраста. Данный маркер информативен при облучении в диапазоне от 0.1 до 5–6 Гр однократного относительно равномерного облучения тела (костного мозга) человека с высокой мощностью дозы и выявляется в течение 3–6 месяцев после облучения. Для оценки дозы используются кривые “доза–эффект”, полученные по результатам *in vitro* облучения крови здоровых доноров, так как радиочувствительность хромосом лимфоцитов одинакова при облучении в организме и вне его [20, 21]. Однако подсчет дицентриков занимает достаточно много времени (до 50 часов), достаточно трудоемок и может проводиться только квалифицированным персоналом, что осложняет применение этого маркера во время крупномасштабных инцидентов [21]. Также необходимо отметить, что количество дицентриков уменьшается приблизительно на 50% за каждый митотический цикл [22], поэтому этот маркер непригоден для оценки дозы уже через месяц после облучения [23].

Реципрокные транслокации — это обмен терминальными частями двух отдельных хромосом. В отличие от дицентриков, хромосомы с транслокациями выживают в митозе и успешно передаются дочерним клеткам, что позволяет использовать их в качестве маркера для ретроспективной дозиметрии в диапазоне доз от 0.3 до 4 Гр (облучение всего тела) [24]. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с полнохромосомной окраской, которая используется для обнаружения транслокаций в клетках, позволяет построить кривую “доза–эффект” разных видов излучения. Данный биомаркер использовался в многочисленных исследованиях для оценки дозы облучения у работников, участвовавших в ликвидации последствий радиационных аварий, а также у населения, проживающего вблизи радиационно-опасных объектов [25–29, 31]. Внутрихромосомные транслокации и сложные хромосомные перестройки, выявленные модифицированным FISH методом — mBAND, являются маркерами внутреннего альфа-облучения и могут быть использованы для выявления случаев острого поступления альфа-излучающих радионуклидов в организм работников при ЧРС и РА. Внутрихромосомные aberrации специфичны для излучений с высокой ЛПЭ. Наличие

комплексных хромосомных перестроек рассматривается как биомаркер излучений с высокой ЛПЭ и тяжелых ионов [30, 31].

Тем не менее, использование хромосомных aberrаций в качестве биомаркера имеет существенные ограничения во время крупномасштабных ЧРС и РА, так как методы, необходимые для их выявления, являются дорогостоящими, длительными и весьма трудоемкими, и требуют участия квалифицированных специалистов.

Микроядра. Для исследования влияния низких и высоких доз острого облучения различных видов излучения (например, с низкой или высокой линейной передачей энергии) используется анализ микроядер в лимфоцитах периферической крови с блокировкой цитокинеза. Такой вариант анализа является хорошо стандартизированной и проверенной методикой. Микроядра, которые представляют собой полные хромосомы, возникающие в результате повреждения митотического аппарата (анеуплоидогенный эффект), или фрагменты хромосом без центромеры (кластогенное повреждение), образуются на этапе метафазно-анафазной стадии митоза и существуют в клетке отдельно от основного ядра. Воздействие ИИ приводит к зависимому от дозы увеличению частоты микроядер в лимфоцитах периферической крови и является предиктором тяжести радиационного повреждения. Фоновая частота микроядер составляет от 0.002 до 0.036 на клетку, что обуславливает довольно низкую чувствительность маркера (0.25 Гр) [32, 33]. Для автоматизации подсчета микроядер был предложен полностью автоматизированный метод RABiT-II для быстрой высокопроизводительной биодозиметрической оценки доз облучения с использованием образцов крови человека малого объема, который позволяет провести анализ в течение 3 дней [34].

Преждевременная конденсация хромосом. Преждевременная конденсация хромосом (premature chromosome condensation — PCC) является чувствительным маркером обнаружения aberrаций в интерфазных хромосомах и их восстановления в клетках при воздействии ИИ. В основе метода лежит индукция PCC путем слияния лимфоцитов периферической крови с митотическими клетками яичника китайского хомячка. При этом, хромосомы в клетках на стадии G1 конденсируются, и могут быть видны также, как в метафазных клетках. Такой анализ можно провести вскоре после облучения, и результаты будут готовы в течение 3–4 часов [35, 36]. Минимальный

предел обнаружения дозы при использовании этого маркера составляет 0,05 Гр, но кривую зависимости “доза–эффект” можно построить и для более высоких доз (25 Гр для гамма-излучения и 10 Гр для нейтронного) [37]. Применение автоматических методов анализа существенно упрощает использование метода РСС для сортировки в случае ЧРС и РА [38, 39].

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ЧРС И РА

Фокусы модифицированного гистона γ -H2AX

γ -H2AX — это вариант фосфорилированного по серину 139 гистонового белка H2AX из семейства H2A, который маркирует двунитевые разрывы и облегчает взаимодействие ДНК с белками репарации, такими как RAD50 из комплекса MRN, BRCA1 и RAD51 [40, 41]. Увеличение числа фокусов гистона γ -H2AX характерно для повреждения ДНК при воздействии ионизирующего излучения, и обнаруживается в течение 30–36 часов после облучения. Определение γ -H2AX с помощью иммунофлуоресцентной микроскопии или проточной цитометрии занимает около 3 часов и легко поддается автоматизации. Кривые “доза–эффект” для этого маркера были получены как *in vitro*, так и *in vivo*, и позволяют оценить дозу облучения в диапазоне 0.1–5.0 Гр [42–46]. Радиационно-индуцированные фокусы γ -H2AX показали себя эффективным маркером для быстрой оценки дозы облучения при частичном и тотальном облучении, в том числе и в клинических исследованиях [47]. Ограничением использования данного маркера при ЧРС и РА может быть достаточно широкий диапазон индивидуальной изменчивости, узкое окно времени использования и необходимость использования контрольных образцов [48, 49].

Фокусы фосфорилированного белка 53BP1

Фосфорилированный 53-связывающий белок 1 (фосфо-53BP1) является консервативным белком контрольной точки, который маркирует двунитевые разрывы ДНК [50], и может быть визуализирован микроскопически в виде отдельных фокусов в ядре. Выявление маркера фосфо-53BP1 является очень чувствительным, надежным и воспроизводимым методом обнаружения и количественной оценки двунитевых разрывов [51]. Калибровочные кривые “доза–эффект” позволяют использовать этот маркер для диапазона доз 0.05–4 Гр. Маркер определяется в образцах периферической крови в течение 3–4 часов после поступления в лабораторию,

а доза может быть оценена путем применения коэффициентов соответствующей калибровочной кривой. Маркер может быть успешно использован при ЧРС и РА, однако при восстановлении двунитевых разрывов белок дефосфорилируется, и фокусы исчезают со временем, поэтому окно применения маркера составляет максимум 1–4 дня [20]. Некоторые другие белки, маркирующие двунитевые разрывы, такие как фосфорилированный-ATM, Mre11 и NBS1, также потенциально могут использоваться в качестве маркеров для биологической дозиметрии в раннем периоде после облучения [52].

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК (ковалентное присоединение метильной группы (–CH₃) к цитозину в CpG-динуклеотидах) вызывает локальные изменения в структуре хроматина и приводит к модуляции транскрипции, преимущественно к ее подавлению. Воздействие ИИ может привести как к гипо-, так и к гиперметилированию [53]. Высокопроизводительное секвенирование белков метил-CpG-связывающего домена (MBD-seq), которое широко используется для изучения паттернов метилирования ДНК, позволяет существенно сократить время до получения результатов анализа. Недостатком маркера является чрезвычайная вариативность результатов исследований метилирования ДНК и отсутствие валидированных панелей. Тем не менее, статус метилирования можно в перспективе использовать в качестве биомаркера риска развития злокачественных новообразований у лиц, пострадавших во время ЧРС и РА [53].

Циркулирующие микроРНК

МикроРНК (miR) — это короткие, обычно длиной 19–22 нуклеотида, некодирующие регуляторные РНК, которые обычно контролируют экспрессию генов, вызывая расщепление мРНК или подавляя трансляцию путём спаривания оснований с частично комплементарными последовательностями на посттранскрипционном уровне [54]. Использование miR в качестве биомаркеров радиационного поражения имеет ряд преимуществ: они эволюционно консервативны у разных видов, относительно стабильны из-за своего небольшого размера и расположения в экзосомах, стабильны в тканях, фиксированных формалином, а их экспрессия изменяется в ответ на повреждение тканей и является тканеспецифичной. Кроме того, miR поддаются сканированию с помощью высокопроизводительных платформ, и их уровни воспроизводимы у представителей одного и того же вида [55, 56, 58].

Результаты метаанализа показывают, что miR-30a, miR-30c, miR-29a, miR-29b, miR-150, miR-200b и miR-320a демонстрируют статистически значимую зависимость “доза—эффект” в широком диапазоне доз в раннем периоде (до 48 часов) после облучения [56]. В настоящее время активно разрабатываются методы анализа miR, пригодные для использования в быстро развертываемых пунктах оказания медицинской помощи в полевых условиях. Наиболее перспективными выглядят количественный метод защиты нуклеаз (qNPA), высокочувствительный метод безфилтровой регистрации флуоресценции на микрочипах, созданных на технологии КМОП (комплементарная структура металл—оксид—полупроводник; англ. CMOS, complementary metal—oxide—semiconductor), методы петлевой изотермической амплификации (LAMP) и метод микрофлюидного *in situ* измерения внутриклеточной микроРНК с помощью молекулярных маяков [57]. Тем не менее, нужно отметить, что не смотря на огромное количество потенциально пригодных микроРНК, в настоящее время не идентифицировано надежных валидированных панелей для практического использования [3].

Длинные некодирующие РНК

Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) — это регуляторные РНК, длина которых составляет более 200 нуклеотидов. Они могут принимать участие в регуляции транскрипции и трансляции, влияя на модификации хроматина, стабильность РНК и связывание белков в ядре [59]. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована возможность использования lncRNAs в качестве потенциальных маркеров радиационного повреждения [60—62]. lncRNAs были идентифицированы и предложены в качестве биомаркеров повреждения ДНК, воздействия факторов окружающей среды, рака и радиационного поражения [63, 64]. Для некоторых lncRNAs выявлена статистически значимая зависимость от дозы и времени облучения, что делает потенциально возможным их использование в качестве биомаркеров при ЧРС и РА [65]. Однако необходимо отметить, что исследования lncRNAs как биомаркеров радиационного поражения в настоящее время носят в основном фундаментальный характер.

Однонуклеотидные полиморфизмы

Исследования однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) генов, вовлеченных в механизмы репарации ДНК (ERCC1, XRCC1), метаболизм ксенобиотиков (GSTP1), подавление роста опухолей (APC), транскрипцию и синтез РНК

(POLR1G) и ангиогенез (EDN1, EDNRA), продемонстрировали возможность использования данных маркеров для оценки радиочувствительности. Для определения SNPs в образцах крови или буккального эпителия можно использовать методы высокопроизводительного секвенирования, однако их клиническую значимость ограничивает сложность интерпретации результатов в случае полигенных взаимодействий и противоречивость исследований. Несмотря на то, что данный вид маркеров не позволяет оценивать биологическую реакцию в реальном времени, перспективным представляется использование их для сортировки пострадавших по критерию радиочувствительности для определения терапевтической стратегии [66].

Профили экспрессии генов

Экспрессия генов в крови является обширным источником биомаркеров радиационного облучения, которые обладают большим потенциалом для быстрой оценки доз облучения больших групп людей при ЧРС и РА. Попытки провести валидацию экспрессии генов (так называемых транскриптомных маркеров) в качестве биомаркеров острого облучения проводились неоднократно [67—71]. Наличие зависимости “доза—эффект” в широком диапазоне доз позволяет использовать транскриптомные маркеры для реконструкции дозы [72], а также сортировки и прогнозирования медицинских последствий [73]. Наиболее выраженные изменения профиля экспрессии наблюдаются в крови пострадавших в течение первых суток после аварии, а использование высокопроизводительного нанопорового секвенирования позволяет получать результаты анализа образцов ДНК в течение нескольких часов [74], что повышает ценность использования транскриптомных маркеров как в биодозиметрии внешнего облучения, так и для оценки доз при внутреннем облучении [48]. Исследования продемонстрировали возможность использования генных сигнатур из генов, вовлеченных в ответ на радиационное воздействие (*ASCC3*, *BBC3*, *CDKN1A*, *DDB2*, *EI24*, *FBXO22*, *FDXR*, *GADD45A*, *PCNA*, *PHPT1*, *RPS27L*, *SESN1*, *TNFRSF10B*, *TRIAP1*, *XPC*) и дополнительных генов (*ANKRA2*, *ANXA4*, *ARHGEF3*, *ASTN2*, *GDF15*, *IL21R*, *LIG1*, *MAMDC4*, *PLK3*, *PPM1D*, *PTP4A1*, *SLC4A11*, *SLC7A6*, *UROD*, *VWCE* и *ZNF337*), для реконструкции дозы в диапазоне от 1,5 до 4 Гр в течение 24 часов после воздействия ионизирующего излучения [72]. К недостаткам транскриптомных маркеров относят значительную индивидуальную вариативность. Искажение профилей экспрессии генов может быть связано

с сопутствующими заболеваниями, полом, возрастом, лекарственной терапией, поэтому для создания надёжных генных сигнатур проводятся дальнейшие исследования [75, 76].

Метаболомные и липидомные маркеры

Метабономика — это дисциплина, изучающая метаболиты и глобальные изменения в продуктах метаболизма. Метаболиты — это продукты биологических каскадов протеомных и геномных процессов, и их присутствие связано с фенотипом клеток/тканей человека, что делает их потенциально идеальными биомаркерами для отслеживания повреждений, вызванных воздействием ИИ. Метаболические маркеры можно определять в любых биологических жидкостях с помощью масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса [77, 78]. Оба метода являются высокопроизводительными и позволяют полностью сканировать метаболомы.

В ходе скрининга необлученных и облученных образцов или образцов до и после облучения было показано, что метаболиты могут выступать в качестве маркеров для биодозиметрии [79]. Среди метаболитов, для которых выявлена связь с ИИ в широком диапазоне доз с различной мощностью дозы и которые потенциально могут выступать в качестве биомаркеров при ЧРС и РА ИИ, — карнитин, лимонная кислота, цитруллин, креатин, креатинин, гипоксантин, таурин, ксантин, мочевиная кислота, серин, глицин, метионин и треонин [80, 81]. Метаболиты могут быть чувствительны к разным видам ИИ [82]. Исследование метаболического профиля эффективно в качестве инструмента радиационной биодозиметрии через 1–7 дней после облучения в дозах от 0.5 до 8 Гр [83].

Липидомика — это раздел метабономики, изучающий биохимическую характеристику липидов в различных биологических образцах. ИИ вызывает нарушения липидного обмена в клетках и тканях человека и животных [79, 84]. Наиболее часто с радиационным воздействием связывают триацилглицериды (ТГ) [85, 86].

Профилирование метаболитов и липидов при ЧРС и РА может использоваться не только для установления факта облучения, но и для оказания соответствующей медицинской помощи пострадавшим [7].

Протеомные биомаркеры

Протеомика — это интенсивно развивающаяся область биологических исследований. Данные

литературы свидетельствуют о том, что протеомные биомаркеры могут быть использованы для нужд биодозиметрии, в частности для создания высокопроизводительных биодозиметрических систем [3–5, 12].

В качестве потенциальных белковых биомаркеров предложено использовать некоторые цитокины, хемокины и факторы роста, такие как интерлейкин-6 (IL-6), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), IL-18, IL-4, IL-6, IL-8, EGF, VEGF, MCP-1 и TNF- α , а также С-реактивный белок (CRP) и цитруллин [87, 88].

Протеомные биомаркеры очень перспективны как элемент комплексной биодозиметрии, поскольку позволяют оценить повреждение критических систем организма, таких как костный мозг или желудочно-кишечный тракт, и контролировать восстановление после воздействия ИИ. Однако существует множество сопутствующих факторов, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов, такие как индивидуальные особенности организма, предшествующие заболевания и стресс [89].

Микробиота

Данные литературы свидетельствуют о том, что микробиом организма человека может служить биомаркером радиационного поражения, хотя наблюдаемые изменения носят краткосрочный характер [87]. Изменения в микробиоте могут использоваться в качестве биомаркеров для оценки тяжести лучевого поражения и/или эффективности лечения после воздействия ИИ [90, 91]. Для многих микроорганизмов в составе микробиоты обнаружена зависимость от дозы и времени облучения [92]. В настоящее время изучается возможность использования микробиома ЖКТ и связанных с ним метаболитов в качестве дозиметрических биомаркеров для ранней сортировки [93].

Биодозиметрия с использованием зубной эмали, ногтей и волос

Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) или спектроскопия электронного спинового резонанса (ЭСР) представляет собой альтернативный физико-химический аналитический метод для оценки дозы облучения. Образующиеся в результате воздействия ИИ свободные радикалы, которые захватываются решеткой гидроксиапатита зубной эмали либо встраиваются в α -кератин ногтей и волос, можно определять методом ЭПР [94]. Так, для изучения

возможности применения образцов человеческих волос в биологической дозиметрии с использованием ЭПР-спектроскопии и для построения кривых зависимости “доза–эффект”, образцы волос подвергались облучению в малых (5–50 Гр) и больших дозах (75–750 Гр) от источника γ -излучения с мощностью дозы 0.25 Гр/с [95]. Было показано, что данный метод радиационной дозиметрии обладает некоторыми преимуществами по сравнению с другими методами. ЭПР-спектроскопия обычно не требует изъятия образца, не требует времени для возникновения изменений, мало подвержена влиянию стресса и заболеваний, позволяет определить дозу в определенных местах и не требует высококвалифицированного персонала.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ЧРС И РА

Для использования в условиях ЧРС и РА биомаркер должен соответствовать таким критериям, как простота измерения, быстрота получения результата, надежность и возможность применения в полевых условиях. Внедрение нового биомаркера требует интеграции с существующими порядками и стандартами оказания помощи в условиях чрезвычайных ситуаций и существенного финансирования. Практическое применение биомаркера невозможно без надлежащей валидации. В ходе исследований должна быть установлена надежность и воспроизводимость результатов, проведена оценка чувствительности и специфичности. Важным фактором, ограничивающим применение биомаркеров в дозиметрии, могут стать различия в радиочувствительности у разных групп населения. За последние годы было идентифицировано и изучено множество новых перспективных биомаркеров, однако лишь немногие из них к настоящему времени внедрены в практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существует широкий спектр маркеров, потенциально пригодных для биоиндикации и биодозиметрии в условиях ЧРС и РА. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что универсального биомаркера для различных сценариев радиационного воздействия не существует. Однако применение комплексных биодозиметрических систем, основанных на нескольких биологических маркерах разного действия, позволяет получать более надежные оценки доз внешнего и/или внутреннего облучения, когда физическая дозиметрия невозможна или

требуется уточнение доз облучения, измеренных другими методами [96–99].

В настоящее время многопараметрический подход к биодозиметрии и оценке предполагаемого воздействия ИИ включает физическую дозиметрию, наблюдение за пострадавшим и регистрацию продромальных симптомов, анализ первичной реакции периферической крови на облучение с дифференциацией лейкоцитов (как минимум два раза), цитогенетический анализ хромосомных aberrаций, измерение протеомных биомаркеров и экспрессии генов для оценки дозы и т.д. [96, 100–102]. Развитие методов автоматизированной обработки и подсчета, а также разработка диагностического оборудования и программного обеспечения облегчает применение комплексной биодозиметрии в условиях ЧРА и РА.

Наиболее перспективным направлением выглядит подход, объединяющий различные технологии: автоматизированные методы цитогенетического обследования и адаптированные для полевых условий технологии на основе протеомики и геномики для сортировки пострадавших, и транскриптомный и метаболомный анализ для определения терапевтической стратегии. Использование комплексных биодозиметрических систем позволяет не только более точно установить дозу облучения, но и оценивать риски развития ранних и отдаленных эффектов острого облучения у участников нештатных и радиационных аварийных ситуаций.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Статья подготовлена в рамках Государственного контракта от 14 июня 2024 г. № 11.315.21.2 с ФМБА России.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IAEA-EPR-BIODOSIMETRY, 2011. Использование цитогенетической дозиметрии для обеспечения готовности и реагирования при радиационных аварийных ситуациях. Серия Аварийная готовность и реагирование. МАГАТЭ: Вена, 2014. 243 с.
[IAEA-EPR-BIODOSIMETRY, 2011. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and

- response to radiation emergencies. IAEA: Vienna, 2011. 243 p.].
2. Satyamitra M.M., Cassatt D.R., Molinar-Inglis O., Rios C.I., Taliaferro L.P., Winters T.A., DiCarlo A.L. The NIAID/RNCP Biodosimetry Program: An Overview. *Cytogenet. Genome Res.* 2023; 163(3–4):89–102. <https://doi.org/10.1159/000534213>
3. Satyamitra M.M., DiCarlo A.L., Hollingsworth B.A., Winters T.A., Taliaferro L.P. Development of Biomarkers for Radiation Biodosimetry and Medical Countermeasures Research: Current Status, Utility, and Regulatory Pathways. *Radiat Res.*, 2022; 197(5):514–532. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00157.1>
4. Blakely W.F., Port M., Abend M. Early-response multiple-parameter biodosimetry and dosimetry: risk predictions. *J. Radiol. Prot.* 2021; 41(4). <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac15df>
5. Simonian M., Shirasaki D., Lee V.S., et al. Proteomics identification of radiation-induced changes of membrane proteins in the rat model of arteriovenous malformation in pursuit of targets for brain AVM molecular therapy. *Clin. Proteomics.* 2018; 15:43. <https://doi.org/10.1186/s12014-018-9217-x>
6. Singh V.K., Seed T.M., Cheema A.K. Metabolomics-based predictive biomarkers of radiation injury and countermeasure efficacy: current status and future perspectives. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2021; 21(7): 641–654. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1933448>
7. Aryankalayil M., Bylicky M.A., Chopra S., et al. Biomarkers for Biodosimetry and Their Role in Predicting Radiation Injury. *Cytogenet. Genome Res.* 2023; 163(3–4):103–109. <https://doi.org/10.1159/000531444>
8. ICRU. Biodosimetry. ICRU: Bethesda, MD, USA, 2019; 26–45.
9. Sproull M.T., Camphausen K.A., Koblentz G.D.. Biodosimetry: A Future Tool for Medical Management of Radiological Emergencies. *Health Secur.* 2017; 15(6):599–610. <https://doi.org/10.1089/hs.2017.0050>.
10. Pernot E., Hall J., Baatout S., et al.. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat. Res.* 2012; 751(2):258–286. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2012.05.003>
11. Segaran R.C., Chan L.Y., Wang H., Sethi G., Tang F.R. Neuronal Development-Related miRNAs as Biomarkers for Alzheimer's Disease, Depression, Schizophrenia and Ionizing Radiation Exposure. *Curr. Med. Chem.* 2021; 28(1):19–52. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200121122910>
12. Shakyawar S.K., Mishra N.K., Vellichirammal N.N., et al. A Review of Radiation-Induced Alterations of Multi-Omic Profiles, Radiation Injury Biomarkers, and Countermeasures. *Radiat. Res.* 2023; 199(1): 89–111. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00187.1>
13. Blakely W.F., Port M., Ostheim P., Abend M. Radiation Research Society Journal-based Historical Review of the Use of Biomarkers for Radiation Dose and Injury Assessment: Acute Health Effects Predictions. *Radiat Res.* 2024; 202(2):185–204. <https://doi.org/10.1667/RADE-24-00121.1>
14. Vinnikov V., Belyakov O. Clinical Applications of Biological Dosimetry in Patients Exposed to Low Dose Radiation Due to Radiological, Imaging or Nuclear Medicine Procedures. *Semin. Nucl. Med.* 2022; 52(2):114–139. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2021.11.008>
15. Соловьев В.Ю., Самойлов А.С., Лебедев А.О., Седанкин М.К., Гудков Е.А. Использование информации о времени развития рвоты при первичной сортировке пострадавших в радиационных авариях. *Медико-биологические и социальнопсихологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2021; (1):14–7. [Soloviev V. Yu., Samoilov A.S., Lebedev A.O., Sedankin M.K., Gudkov E.A. Application of time to emesis data for primary triage of radiation accident victims. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2021; (1):14–21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2021-0-1-14-21>
16. Бельх В.Г., Тимошевский В.А.. Медико-санитарное обеспечение населения при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций радиационной природы: учебно-методическое пособие для обучающихся по всем направлениям высшего образования. М.: ГБУ “НИИОЗММ ДЗМ”, 2022. 56 с. [Belyh V.G., Timoshevskij V.A.. Mediko-sanitarnoe obespechenie naselenija pri likvidacii posledstvij chrezvychajnyh situacij radiacionnoj prirody: uchebno-metodicheskoe posobie dlja obuchajushhihsja po vsem napravlenijam vysshego obrazovanija = Medical and sanitary provision of the population in the aftermath of radiation emergencies: an educational and methodological guide for students in all areas of higher education. Moscow: GBU “NIIOZMM DZM”, 2022. 56 p. (In Russ.)].
17. Flynn D.F., Goans R.E. Nuclear Terrorism: triage and medical management of radiation and combined-injury casualties. *Surgical Clinics.* 2006; 86(3):601–35. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2006.03.005>
18. Седанкин М.К., Гудков Е.А., Соловьев В.Ю., Мершин Л.Ю. Особенности использования лимфоцитарного теста для биологической дозиметрии в ранние сроки после облучения. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2023; 25(3):65–70. [Sedankin M.K., Gudkov E.A., Soloviev V. Yu., Mershin L. Yu. Features of using a lymphocyte test for biological dosimetry in the early period after exposure. *Extreme Medicine.* 2023; 25(3):65–70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.034>

19. Suspiro A., Prista J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: A minireview. *Toxicology Letters*. 2011; 207(1):42–52.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.08>
20. Chaurasia R.K., Shirsath K.B., Desai U.N., Bhat N.N., Sapra B.K. Establishment of *in vitro* Calibration Curve for ^{60}Co - γ -rays Induced Phospho-53BP1 Foci, Rapid Biodosimetry and Initial Triage, and Comparative Evaluations With γH2AX and Cytogenetic Assays. *Front. Public Health*. 2022; 10:845200.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.845200>
21. Gnanasekaran T.S. Cytogenetic biological dosimetry assays: recent developments and updates. *Radiat. Oncol. J*. 2021; 39(3):159–166.
<https://doi.org/10.3857/roj.2021.00339>
22. Kaddour A., Colicchio B., Buron D., et al. Transmission of Induced Chromosomal Aberrations through Successive Mitotic Divisions in Human Lymphocytes after In Vitro and In Vivo Radiation. *Sci. Rep.* 2017; 7:3291.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-03198-7>
23. Sevan'kaev A., Khvostunov I., Lloyd D., et al. The suitability of FISH chromosome painting and ESR-spectroscopy of tooth enamel assays for retrospective dose reconstruction. *J. Radiat. Res.* 2006; 47: A75–80
24. Amula S., Rao S.T., Venkatraman B., Kumar A.A.A. Translocation dose-response curve for ^{137}Cs γ -rays: Dose validation at various dose rate and changing dose rate conditions. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2021; 870–871:503406.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503406>
25. Herate C., Sabatier L. Retrospective biodosimetry techniques: Focus on cytogenetics assays for individuals exposed to ionizing radiation. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2020; 783:108287.
<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.108287>
26. Grégoire E., Roy L., Buard V., et al. Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018; 94:248–258.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1427903>
27. Tucker J.D., Cofield J., Matsumoto K., Ramsey M.J., Freeman D.C. Persistence of chromosome aberrations following acute radiation: I, PAINT translocations, dicentric, rings, fragments, and insertions. *Environ. Mol. Mutagen.* 2005; 45:229–248.
<https://doi.org/10.1002/em.20090>
28. Tawn E.J., Whitehouse C.A. Persistence of translocation frequencies in blood lymphocytes following radiotherapy: implications for retrospective radiation biodosimetry. *J. Radiol. Prot. Off. J. Soc. Radiol. Prot.* 2003; 23:423–430.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/23/4/005>
29. Balajee A.S., Hadjidekova V. Retrospective cytogenetic analysis of unstable and stable chromosome aberrations in the victims of radiation accident in Bulgaria. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2021; 861:862503295.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503295>
30. Sotnik N.V., Osovets S.V., Scherthan H., Azizova T.V. mFISH analysis of chromosome aberrations in workers occupationally exposed to mixed radiation. *Radiat. Environ. Biophys.* 2014; 53(2):347–354.
<https://doi.org/10.1007/s00411-014-0536-7>
31. Сотник Н.В., Азизова Т.В., Жунтова Г.В. Биоиндикация внутреннего облучения при аварийном поступлении радионуклидов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21(4):540–547.
[Sotnik N.V., Azizova T.V., Zhuntova G.V. Bioindication of internal radiation exposure following accidental radionuclide intake. *Extreme Medicine*. 2019; 21(4):540–547. (In Russ.)].
32. Malacarne I.T., Takeshita W.M., Viana M.B., Renno A.C.M., Ribeiro D.A. Is micronucleus assay a suitable method for biomonitoring children exposed to X-ray? A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Radiat. Biol.* 2023; 99(10):1522–1530.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2194405>
33. Selvan T.G., Venkatachalam P. Potentials of cytokinesis blocked micronucleus assay in radiation triage and biological dosimetry. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2024; 22(4):100409.
<https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2024.100409>
34. Repin M., Pampou S., Garty G., Brenner D.J. RABiT-II: A Fully-Automated Micronucleus Assay System with Shortened Time to Result. *Radiat. Res.* 2019; 191(3):232–236.
<https://doi.org/10.1667/RR15215.1>
35. Okayasu R., Liu C. G1 Premature Chromosome Condensation (PCC) Assay. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1984:31–38.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9432-8_4
36. Anjali C.H., Ravi M. Applications of Premature Chromosome Condensation technique for genetic analysis. *Toxicol. In Vitro*. 2024; 94:105736.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105736>
37. Lamadrid A.I., García O., Delbos M., Voisin P., Roy L. PCC-ring induction in human lymphocytes exposed to gamma and neutron irradiation. *J. Radiat. Res.* 2007; 48(1):1–6.
<https://doi.org/10.1269/jrr.0625>
38. Sekaran S.G.T., Ricoul M., Brochard P., Herate C., Sabatier L. An alternative approach for the induction of premature chromosome condensation in human peripheral blood lymphocytes using mitotic *Akodon* cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020; 96(2):214–219.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1625493>
39. González J.E., Romero I., Gregoire E., et al. Biodosimetry estimation using the ratio of the longest: shortest length in the premature chromosome condensation

- (PCC) method applying autocapture and automatic image analysis. *J. Radiat. Res.* 2014; 55(5):862–5.
https://doi.org/10.1093/jrr/rru030
40. Redon C.E., Nakamura A.J., Martin O.A., et al. Recent developments in the use of γ -H2AX as a quantitative DNA double-strand break biomarker. *Aging*. (Albany NY). 2011; 3:168–74
 41. Oberdoerffer P., Miller K.M. Histone H2A variants: Diversifying chromatin to ensure genome integrity. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2023; 135:59–72.
https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.011
 42. Zahnreich S., Ebersberger A., Kaina B., Schmidberger H. Biodosimetry Based on γ -H2AX Quantification and Cytogenetics after Partial- and Total-Body Irradiation during Fractionated Radiotherapy. *Radiat. Res.* 2015; 183(4):432–46.
https://doi.org/10.1667/RR13911.1
 43. Sak A., Stuschke M. Use of γ H2AX and other biomarkers of double-strand breaks during radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2010; 20(4):223–31.
https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2010.05.004
 44. Zahnreich S., Ebersberger A., Kaina B., Schmidberger H. Biodosimetry Based on γ -H2AX Quantification and Cytogenetics after Partial- and Total-Body Irradiation during Fractionated Radiotherapy. *Radiation Research.* 2015; 183(4):432–446.
https://doi.org/10.1667/RR13911.1
 45. Raavi V., Surendran J., Karthik K., et al. Measurement of γ -H2AX foci, miRNA-101, and gene expression as a means to quantify radiation-absorbed dose in cancer patients who had undergone radiotherapy. *Radiat. Environ. Biophys.* 2019; 58(1):69–80.
https://doi.org/10.1007/s00411-018-0767-0
 46. Jain V., Saini D., Soren D.C., et al. Non-linear dose response of DNA double strand breaks in response to chronic low dose radiation in individuals from high level natural radiation areas of Kerala coast. *Genes Environ.* 2023; 45(1):16.
https://doi.org/10.1186/s41021-023-00273-6
 47. Changyan Xiao, Ningning He, Yang Liu, Yan Wang, Qiang Liu. Research progress on biodosimeters of ionizing radiation damage. *Radiation Medicine and Protection.* 2020; 1(3):127–132.
https://doi.org/10.1016/j.radmp.2020.06.002
 48. López-Riego M., Płodowska M., Lis-Zajęcka M., et al. The DNA damage response to radiological imaging: from ROS and γ H2AX foci induction to gene expression responses *in vivo*. *Radiat. Environ. Biophys.* 2023; 62(3):371–393.
https://doi.org/10.1007/s00411-023-01033-4
 49. Raavi V., Perumal V., Paul F.D.S. Potential application of γ -H2AX as a biodosimetry tool for radiation triage. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2021; 787:108350.
https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108350
 50. Anderson L., Henderson C., Adachi Y. Phosphorylation and rapid relocalization of 53BP1 to nuclear foci upon DNA damage. *Mol. Cell Biol.* 2001; 21(5):1719–29.
https://doi.org/10.1128/MCB.21.5.1719-1729.2001
 51. Popp H.D., Brendel S., Hofmann W.K., Fabarius A. Immunofluorescence Microscopy of γ H2AX and 53BP1 for Analyzing the Formation and Repair of DNA Double-strand Breaks. *J. Vis. Exp.* 2017; 129:56617.
https://doi.org/10.3791/56617
 52. Bekker-Jensen S., Lukas C., Kitagawa R., et al. Spatial organization of the mammalian genome surveillance machinery in response to DNA strand breaks. *J. Cell Biol.* 2006; 173(2):195–206.
https://doi.org/10.1083/jcb.200510130
 53. Pernot E., Hall J., Baatout S., et al. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2012; 751(2):258–286.
https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2012.05.003
 54. Fendler W., Malachowska B., Meghani K., et al. Evolutionarily conserved serum microRNAs predict radiation-induced fatality in nonhuman primates. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9: eaa2408.
https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2408
 55. Acharya S.S., Fendler W., Watson J., et al. Serum microRNAs are early indicators of survival after radiation-induced hematopoietic injury. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7:287ra69.
https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa6593
 56. Małachowska B., Tomasik B., Stawiski K., et al. Circulating microRNAs as Biomarkers of Radiation Exposure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019; 106(2):390–402.
https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.028
 57. Xin Meng, Kechun Wen, Jingyang Zhao, et al. Microfluidic measurement of intracellular mRNA with a molecular beacon probe towards point-of-care radiation triage. *Sensors and Diagnostics.* 2024; 3(8):1344–1352.
https://doi.org/10.1039/d4sd00079j
 58. Ancel L., Gabillot O., Szurewsky C. et al. MicroRNA blood signature for localized radiation injury. *Sci. Rep.* 2024; 14:2681.
https://doi.org/10.1038/s41598-024-52258-2
 59. Statello L., Guo C.J., Chen L.L., Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021; 22(2):96–118.
https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9
 60. Aryankalayil M.J., Chopra S., Levin J., et al. Radiation-induced long noncoding RNAs in a mouse model after whole-body irradiation. *Radiat. Res.* 2018; 189(3):251–63.
https://doi.org/10.1667/RR14891.1
 61. Aryankalayil M.J., Martello S., Bylicky M.A., et al. Analysis of lncRNA-miRNA-mRNA expression pattern in heart tissue after total body radiation in a mouse model. *J. Transl. Med.* 2021; 19(1):336.
https://doi.org/10.1186/S12967-021-02998-W

62. May J.M., Bylicky M., Chopra S., Coleman C.N., Aryankalayil M.J. Long and short non-coding RNA and radiation response: a review. *Transl. Res.* 2021; 233:162–79.
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.005>
63. Patil S., Linge A., Grosser M., et al. Development and validation of a 6-gene signature for the prognosis of loco-regional control in patients with HPV-negative locally advanced HNSCC treated by postoperative radio(chemo)therapy. *Radiother. Oncol.* 2022; 171: 91–100.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.04.006>
64. Choi J., Yoon Y.N., Kim N., et al. Predicting radiation resistance in breast cancer with expression status of phosphorylated S6K1. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):641
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-57496-8>
65. Nie J., Peng C., Pei W., et al. A novel role of long non-coding RNAs in response to X-ray irradiation. *Toxicol. In Vitro* 2015; 30:536–44.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.09.007>
66. Koch A., Reinhardt Ph., Elicin O. et al. Predictive biomarkers of radiotherapy- related dermatitis, xerostomia, mucositis and dysphagia in head and neck cancer: A systematic review. *Radiother. Oncol.* 2025; 203:110689.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110689>
67. Abend M., Amundson S.A., Badie C., et al. Inter-laboratory comparison of gene expression biodosimetry for protracted radiation exposures as part of the RENEB and EURADOS WG102019 exercise. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):9756.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-88403-4>
68. Abend M., Amundson S.A., Badie C., et al. RENEB inter-laboratory comparison 2021: the gene expression assay. *Radiat. Res.* 2023; 199(6):598–615.
<https://doi.org/10.1667/RADE-22-00206.1>
69. Agbenyegah S., Abend M., Atkinson M.J., et al. Impact of inter-individual variance in the expression of a radiation-responsive gene panel used for triage. *Radiat. Res.* 2018; 190(3):226–235.
<https://doi.org/10.1667/RR15013.1>
70. Schüle S., Hackenbroch C., Beer M., et al. Ex-vivo dose response characterization of the recently identified *EDA2R* gene after low level radiation exposures and comparison with *FDXR* gene expression and the γ H2AX focus assay. *Int. J. Radiat. Biol.* 2023; 99(10):1584–1594.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2194402>
71. Sharma S., Rehan A., Dutta A. A data mining approach to identify key radioresponsive genes in mouse model of radiation-induced intestinal injury. *Biomarkers.* 2024; 29(8):505–517.
<https://doi.org/10.1080/1354750X.2024.2420196>
72. Ghandhi S.A., Shuryak I., Morton S.R., Amundson S.A., Brenner D.J. New Approaches for Quantitative Reconstruction of Radiation Dose in Human Blood Cells. *Sci Rep.* 2019; 9(1):18441.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-54967-5>
73. Port M., Ostheim P., Majewski M., et al. Rapid High-Throughput Diagnostic Triage after a Mass Radiation Exposure Event Using Early Gene Expression Changes. *Radiat. Res.* 2019; 192(2):208–218.
<https://doi.org/10.1667/RR15360.1>
74. Cruz-Garcia L., O'Brien G., Sipos B., et al. Generation of a Transcriptional Radiation Exposure Signature in Human Blood Using Long-Read Nanopore Sequencing. *Radiat. Res.* 2020; 193(2):143–154.
<https://doi.org/10.1667/RR15476.1>
75. Winters T.A., Taliaferro L.P., Satyamitra M.M. Development of Biomarkers for Radiation Biodosimetry and Medical Countermeasures Research: Current Status, Utility, and Regulatory Pathways. *Radiat. Res.* 2022; 197(5):554–558.
<https://doi.org/10.1667/RADE-21-00213.1>
76. Rudqvist N., Laiakis E.C., Ghandhi S.A., et al. Global gene expression response in mouse models of DNA repair deficiency after gamma irradiation. *Radiat. Res.* 2018; 189(4):337–44.
<https://doi.org/10.1667/RR14862.1>
77. Emwas A.H., Roy R., McKay R.T., et al. NMR spectroscopy for metabolomics research. *Metabolites.* 2019; 9(7):123.
<https://doi.org/10.3390/metabo9070123>
78. Letertre M.P.M., Giraudeau P., de Tullio P. Nuclear magnetic resonance spectroscopy in clinical metabolomics and personalized medicine: current challenges and perspectives. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 8: 698337.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.698337>
79. Singh V.K., Seed T.M., Cheema A.K. Metabolomics-based predictive biomarkers of radiation injury and countermeasure efficacy: current status and future perspectives. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2021; 21(7):641–54.
<https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1933448>
80. Vicente E., Vujaskovic Z., Jackson I.L. A systematic review of metabolomic and lipidomic candidates for biomarkers in radiation injury. *Metabolites.* 2020; 10(6):259.
<https://doi.org/10.3390/metabo10060259>
81. Salah M., Osuga S., Nakahana M., et al. Elucidation of gastrointestinal dysfunction in response to irradiation using metabolomics. *Biochem. Biophys. Rep.* 2020; 23:100789.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100789>
82. Laiakis E.C., Canadell M.P., Grilj V., et al. Serum lipidomic analysis from mixed neutron/X-ray radiation fields reveals a hyperlipidemic and pro-inflammatory phenotype. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):4539.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-41083-7>
83. Laiakis E.C., Strawn S.J., Brenner D.J., Fornace A.J. Assessment of saliva as a potential biofluid for biodosimetry: a pilot metabolomics study in mice. *Radiat. Res.* 2016; 186(1):92–7.
<https://doi.org/10.1667/RR14433.1>

84. Chen Q., Zhao H., Xi C., et al. Targeted lipidomics-based study of radiation-induced metabolite profiles changes in plasma of total body irradiation cases. *Int. J. Rad. Biol.* 2024; 10:1481–1492. <https://doi.org/10.1080/09553002.2024.2387054>
85. Pannkuk E.L., Laiakis E.C., Mak T.D., et al. A lipidomic and metabolomic serum signature from non-human primates exposed to ionizing radiation. *Metabolomics*. 2016; 12(5):80. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1010-0>
86. Pannkuk E.L., Laiakis E.C., Authier S., et al. Targeted metabolomics of nonhuman primate serum after exposure to ionizing radiation: potential tools for high-throughput biodosimetry. *RSC Adv.* 2016; 6(56):51192–51202. <https://doi.org/10.1039/C6RA07757A>
87. Сотник Н.В., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Новые подходы в биологической дозиметрии: создание комплексных биодозиметрических систем (обзор зарубежной литературы). *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018; (4):90–96. [Sotnik N.V., Rybkina V.L., Azizova T.V. New approaches to biological dosimetry: development of complex biodosimetric systems (review of foreign literature). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018; (4):90–96. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-4-90-96>
88. Cheema A.K., Byrum S.D., Sharma N.K., et al. Proteomic changes in mouse spleen after radiation-induced injury and its modulation by gamma-tocotrienol. *Radiat. Res.* 2018; 190:449–63. <https://doi.org/10.1667/RR15008.1>
89. Ossetrova N.I., Sandgren D.J., Blakely W.F. Protein biomarkers for enhancement of radiation dose and injury assessment in nonhuman primate total-body irradiation model. *Radiation Protection Dosimetry*. 2014; 159(1–4):61–76. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncu165>
90. Hollingsworth B.A., Cassatt D.R., DiCarlo A.L., et al. Acute Radiation Syndrome and the Microbiome: Impact and Review. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:643283. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643283>
91. Goudarzi M., Mak T.D., Jacobs J.P., et al. An Integrated Multi-Omic Approach to Assess Radiation Injury on the Host-Microbiome Axis. *Radiat. Res.* 2016; 186(3):219–34. <https://doi.org/10.1667/RR14306.1>
92. Pannkuk E., Laiakis E., Girgis M., et al. Temporal effects on radiation responses in nonhuman primates: identification of biofluid small molecule signatures by gas chromatography-mass spectrometry metabolomics. *Metabolites*. 2019; 9(5):98. <https://doi.org/10.3390/metabo9050098>
93. Cai S., Zhao T., Xie L., et al. A feasibility study of gut microbiome and metabolites as biodosimeters for early triage of radiation induced intestinal injury in radiological events. *Int. J. Radiat. Oncology Biology Physics*. 2020; 108(3): e517. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.1623>
94. Swarts S.G., Sidabras J.W., Grinberg O., et al. Developments in Biodosimetry Methods for Triage With a Focus on X-band Electron Paramagnetic Resonance In Vivo Fingernail Dosimetry. *Health Phys.* 2018; 115(1):140–150. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000874>
95. Swartz H.M., Flood A.B., Singh V.K., Swarts S.G. Scientific and Logistical Considerations When Screening for Radiation Risks by Using Biodosimetry Based on Biological Effects of Radiation Rather than Dose: The Need for Prior Measurements of Homogeneity and Distribution of Dose. *Health Phys.* 2020; 119(1):72–82. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001244>
96. Blakely W.F., Port M., Abend M. Early-response multiple-parameter biodosimetry and dosimetry: risk predictions. *J. Radiol. Prot.* 2021; 41(4). <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac15df>
97. Arnautou P., Garnier G., Maillot J., et al. Management of acute radiation syndrome. *Transfus. Clin. Biol.* 2024; 31(4):253–259. <https://doi.org/10.1016/j.traccli.2024.07.002>
98. Djomina E.A., Talko V.V. Cytogenetic indicators of acute radiation sickness (the chornobyl experience). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2021; 26:398–409. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2021-26-398-409>
99. Осовец С.В., Азизова Т.В., Василенко Е.К. Метод биологической дозиметрии для оценки аварийных доз внешнего облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017; 1:16–21. [Osovec S.V., Azizova T.V., Vasilenko E.K. Metod biologicheskoy dozimetrii dlja ocenki avariynih doz vneshnego oblucheniya = Method of biological dosimetry for assessing emergency doses of external radiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2017; 1: 16–21. (In Russ.)].
100. Dainiak N., Albanese J., Kaushik M., et al. Concepts of operations for a us dosimetry and biodosimetry network. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2019; 186(1):130–138. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncy294>
101. Sholom S., McKeever S.W.S., Escalona M.B., Ryan T.L., Balajee A.S. A comparative validation of biodosimetry and physical dosimetry techniques for possible triage applications in emergency dosimetry. *J. Radiol. Prot.* 2022; 42(2). <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac5815>
102. Blakely W.F., Port M., Ostheim P., Abend M. Radiation Research Society Journal-based Historical Review of the Use of Biomarkers for Radiation Dose and Injury Assessment: Acute Health Effects Predictions. *Radiat. Res.* 2024; 202(2):185–204. <https://doi.org/10.1667/RADE-24-00121.1>

Biological Markers of Acute Exposure During a Radiation Emergency and a Radiation Accident

D. S. Oslina*, G. V. Adamova, O. A. Sinelshchikova, T. V. Azizova

*South Urals Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics
of the FMBA of Russia, Ozersk, Russia*

**e-mail: clinic@subi.su*

Effective medical care during a radiation emergency and a radiation accident (CRS and RA) requires rapid and effective primary triage of victims so that appropriate care can be provided to people at significant risk of severe acute radiation injury. Biomarkers can be effectively used at a later date after a radiation accident for retrospective dosimetry, clarifying the prognosis, treatment recommendations, and monitoring the effectiveness of therapy. Currently, there is a wide range of markers potentially suitable for bioindication and biodosimetry in conditions of CRS and RA, which indicate the presence of damage caused by ionizing radiation, for example, shifts in peripheral blood, chromosomal aberrations, increased or decreased expression of genes, proteins, metabolites, microRNAs, and are well detectable in the widest possible range of doses. An analysis of the literature data indicates that there is no universal biomarker for various radiation exposure scenarios. The use of complex biodosimetric systems based on various biological markers that complement each other makes it possible not only to more accurately determine the radiation dose, but also to assess the risks of developing early and long-term effects of acute exposure in participants in emergency and radiation emergencies

Keywords: radiation exposure dose, ionizing radiation, radiation accident, biological dosimetry, biomarkers

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ослина Дарья Сергеевна, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0003-4757-7969>, Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия, e-mail: clinic@subi.su

Oslina Darya Sergeevna, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0003-4757-7969>, South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia, clinic@subi.su

Синельщикова Ольга Александровна, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0001-6635-1717>, Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия, e-mail: clinic@subi.su

Sinelshchikova Olga Alexandrovna, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0001-6635-1717>, South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia, clinic@subi.su

Адамова Галина Владимировна, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0002-8776-4104>, Южно-Ураль-

ский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия, e-mail: clinic@subi.su

Adamova Galina Vladimirovna, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0002-8776-4104>, South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia, e-mail: clinic@subi.su

Азизова Тамара Васильевна, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0001-6954-2674>, Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия, e-mail: clinic@subi.su

Azizova Tamara Vasilyevna, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0001-6954-2674>, South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia, e-mail: clinic@subi.su

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.