

УДК 577.3:599.323.4

ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ МИКРОЯДЕРНОГО ТЕСТА РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ИНДУКЦИИ РАДИАЦИОННОГО АДАПТИВНОГО ОТВЕТА В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© 2024 г. Член-корреспондент РАН В. Е. Балакин¹, О. М. Розанова²,
Н. С. Стрельникова^{1, *}, Е. Н. Смирнова², Т. А. Белякова^{2, 3}

Поступило 17.04.2024 г.

После доработки 30.04.2024 г.

Принято к публикации 06.05.2024 г.

Исследовали радиочувствительность к низким и средним дозам рентгеновского излучения (РИ) и способность к индукции радиационного адаптивного ответа (РАО) при облучении *in vitro* лимфоцитов периферической крови пациентов с онкологическими заболеваниями. Критерием цитогенетического повреждения служила частота микроядер (МЯ) в цитохалазин-блокированных двуядерных лимфоцитах в культуре. Было обнаружено, что спонтанный уровень цитогенетических повреждений в лимфоцитах пациентов в 2.6 раза выше, чем у здоровых волонтеров, а также наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность значений по сравнению с контрольной когортой. Не было выявлено различий в средних значениях по радиочувствительности к низким и средним дозам РИ между исследуемыми группами. Показано отсутствие корреляции между спонтанным уровнем МЯ в лимфоцитах и радиочувствительностью индивидуумов в обеих группах. РАО индуцировался с той же частотой и в той же степени в лимфоцитах как больных, так и здоровых индивидуумов.

Ключевые слова: радиочувствительность, радиационный адаптивный ответ, лимфоциты человека, рак, микроядра, ионизирующее излучение

DOI: 10.31857/S2686738924050153

В последние годы активно исследуется клиническое применение ряда специфических немишен-ных эффектов, которые были обнаружены при изучении действия малых доз радиации на живые объекты [1]. Наибольший интерес из них представляет феномен радиационного адаптивного ответа (РАО), который проявляется в том, что предварительное облучение биологических объектов

в малых дозах ионизирующего излучения повышает устойчивость организма к последующему воздействию в больших повреждающих дозах радиации или других генотоксических веществ [2]. Способность к индукции РАО показана в настоящее время на организменном уровне *in vivo* на представителях практически всех таксономических уровней животного и растительного мира. Поскольку индукция РАО приводит к снижению повреждения на 40–75%, что сравнимо или превосходит эффективность современных химических протекторов, то многими исследователями РАО рассматривается как способ повышения общей устойчивости организмов не только к неблагоприятным факторам окружающей среды, но и как метод защиты здоровых тканей и органов при радиотерапии рака, сахарном диабете, модуляции воспалительных иммунных реакций при острых и хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата и иммунодефицитных состояниях [3]. Ранее нами на линии мышей SHK были подобраны условия

¹Филиал “Физико-технический центр” Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физического института им. П.Н. Лебедева Российской академии наук, Протвино, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пущино, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт физики высоких энергий имени А.А. Логанова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Протвино, Россия

*e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

для индукции РАО, который сохранялся на протяжении всей жизни животных и приводил к снижению спонтанного уровня цитогенетических повреждений, связанных со старением, что свидетельствовало о эпигенетических изменениях, которые приводили к повышению стабильности генома [4]. В связи с этим активно продолжают исследования механизмов и закономерностей индукции РАО у человека в условиях *in vivo* и *in vitro*. В ряде работ, проведенных в основном на здоровых донорах, была выявлена большая индивидуальная вариабельность регистрируемых показателей и зависимость от генетических и эпигенетических факторов [1]. Совсем немного публикаций существует о возможности индукции РАО у пациентов в зависимости от диагноза, поскольку, как правило, исследуют только уровень спонтанных повреждений или радиочувствительность клеток. К настоящему моменту показано, что повышенный уровень этих показателей наблюдается у онкологических пациентов, жителей областей с повышенным радиационным фоном и сотрудников предприятий, работающих с радиоактивными материалами [5, 6]. В качестве биомаркера геномной нестабильности в работах по изучению индивидуальной радиочувствительности человека чаще всего используется метод определения количества микроядер (МЯ) в цитохалазин-блокированных двуядерных лимфоцитах (ЦБДЛ), который является чувствительным, воспроизводимым и унифицированным методом, и позволяет быстро оценивать уровень хромосомных повреждений, накапливать индивидуальные данные в течение нескольких лет, объединять и сравнивать результаты разных лабораторий [7].

Целью данной работы являлось исследование радиочувствительности и способности к индукции РАО в лимфоцитах периферической крови пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению со здоровыми донорами.

В исследовании участвовали 31 пациент (24 женщины и 7 мужчин, средний возраст 55 лет) с онкологическими заболеваниями в стадии ремиссии: у большинства женщин был рак молочной железы и яичников, а мужчин — рак простаты и щитовидной железы. Контрольная группа включала 21 здорового волонтера (13 женщин и 8 мужчин, средний возраст — 48 лет). Все участники не имели вредных привычек (курение, алкоголь), придерживались традиционной диеты и образа жизни, а также не подвергались в течение месяца рентгеновским или КТ-обследованиям.

Образцы крови (5 мл) отбирались у волонтеров утром натощак из локтевой вены в стерильные флаконы с гепарином (10 ед/мл). У волонтеров было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось согласно принципам медицинской этики, изложенным в «Этических принципах медицинских

исследований с участием человека Всемирной Медицинской Ассоциации» (Хельсинская декларация 2013) [8], и протокол экспериментов был одобрен Комиссией по биоэтике и биобезопасности ИТЭБ РАН (№ 11/23 от 8 февраля 2023 г.).

Изучение радиочувствительности и индукции РАО проводили при облучении *in vitro* цельной периферической крови человека рентгеновским излучением (РИ). Объем крови делился на аликвоты по 0.5 мл в двух повторениях для следующих вариантов: 1) необлученный контроль; 2) облучение в дозе 10 сГр; 3) облучение в дозе 2 Гр и 4) облучение по схеме РАО: сначала в адаптирующей дозе 10 сГр, а затем через 5 ч — в выявляющей дозе 2 Гр. Дозы облучения были подобраны на основе наших предыдущих исследований индукции РАО на мышцах и лимфоцитах здоровых доноров [9]. Транспортировку образцов крови (около 1 ч) и облучение проводили при комнатной температуре, так как ранее нами при определении цитогенетического повреждения в клетках крови было показано, что радиочувствительность лимфоцитов, облученных при 37°C и 20°C в аналогичных дозах, не зависит от температуры хранения и облучения образцов [10]. Время облучения образцов крови составляло 20–120 с. Источником РИ служила установка РУТ (200 кВ, 2 кВ/мкм, 1 Гр/мин; Центр коллективного пользования «Источники излучения», Институт биофизики клетки РАН, Пушкино).

Условия культивирования клеток и приготовления цитогенетических препаратов лимфоцитов проводили согласно общепринятой методики Фенеша [11]. Критерием повреждения служила частота МЯ в ЦБДЛ. При анализе МЯ в ЦБДЛ использовали критерии, описанные в работе [7]. На каждую экспериментальную точку для отдельного донора подсчитывали не менее 500 ЦБДЛ.

Статистические различия между группами оценивались с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Степень разброса значений внутри группы определяли с помощью коэффициента вариации. Парный корреляционный анализ проводили с помощью корреляции Пирсона.

На рис. 1 показаны спонтанная частота МЯ в ЦБДЛ у онкобольных и здоровых доноров.

Индивидуальные значения частоты МЯ в контрольной группе находились в диапазоне 0.50–2.80%, в группе больных — 1.95–7.30%. Среднее значение спонтанного уровня цитогенетических повреждений у онкобольных в 2.6 раза было выше, чем в контрольной группе, и в группе больных наблюдалась значительная индивидуальная вариабельность значений по сравнению с когортой здоровых доноров. Средние значения ЦБДЛ с МЯ у больных значительно превышали средние значения у здоровых доноров (4.07 и 1.57 соответственно), медианные значения в группах также сильно различались (3.5 и 1.4). Повышенные и сравнимые

по величине спонтанные уровни МЯ в ЦБДЛ были выявлены не только у больных раком, но и у больных сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, у сотрудников атомной промышленности, получивших в результате хронического облучения дозу порядка 20 сГр, у медицинского персонала рентгеновских кабинетов и работающих с диагностическими радионуклидами [12]. В многолетнем межлабораторном исследовании 7000 индивидуальных значений спонтанного уровня МЯ в ЦБДЛ было показано, что для условно здоровых людей разного возраста значения находятся в диапазоне 1–6% [13]. В этом и других исследованиях с использованием метода подсчета хромосомных aberrаций не удалось доказать связь роста спонтанного уровня повреждений в лимфоцитах с возрастом человека, курением или проживанием в неблагоприятных экологических условиях, но отмечается связь повышенного спонтанного уровня МЯ в ЦБДЛ (ближе к верхней границе нормы) у индивидуумов с риском индукции онкологических заболеваний [14].

На рис. 2 показаны средние значения количества МЯ (после вычитания спонтанного фона) в лимфоцитах после облучения в дозе 10 сГр. Индивидуальные значения количества МЯ в лимфоцитах контрольной группы находились в диапазоне – 0.7–8.63%, а в группе больных – 1.2–6.67%. Внутригрупповая вариабельность значений в группах была одинаковой.

Средняя чувствительность у онкобольных (2.04) не отличалась от здоровых доноров (2.28). Медианные значения в группах были близки (1.42 и 1.7). Облучение низкой дозой РИ моделирует чувствительность индивидуумов к радиационным нагрузкам, связанных с загрязнением окружающей среды, профессиональной деятельностью, а также при КТ-сканировании, маммографии и других рентгеновских обследованиях, применение которых в диагностике выросло многократно в течение последнего десятилетия. Ранее нами показано, что у пациентов с синдромом вторичного иммунодефицита радиочувствительность лимфоцитов к дозе 10 сГр также не отличалась от таковой у здоровых доноров, но медианные значения у иммунодефицитных доноров было выше в два раза [15].

На рис. 3 представлено количество МЯ (после вычитания спонтанного фона) в лимфоцитах, облученных в дозе 2 Гр, у больных и здоровых индивидуумов. Индивидуальные значения количества МЯ в лимфоцитах контрольной группы находились в диапазоне 5.50–26.10%, а в группе больных – 5.00–31.91%, при этом внутригрупповая вариабельность значений в обеих группах была одинаковой. Средние значения ЦБДЛ с МЯ у онкобольных и условно здоровых достоверно не отличались и были равны 16 и 14.13. Медианные значения в группах были близки (15.34 и 11.94 соответственно).

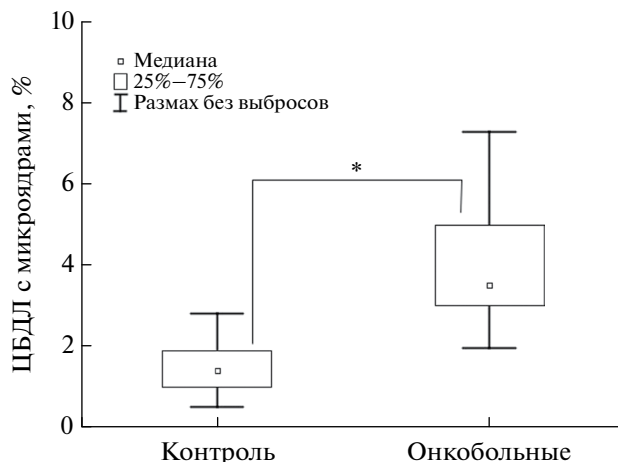


Рис. 1. Значения спонтанной частоты ЦБДЛ с МЯ у здоровых и больных индивидуумов. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона. Различия между группами статистически достоверны (* – $p \leq 0.00001$).

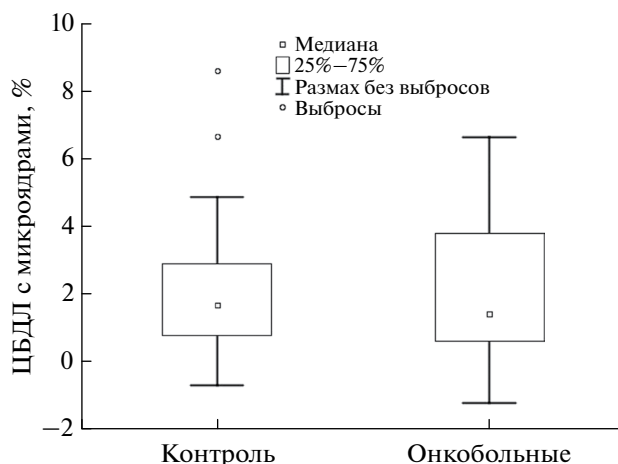


Рис. 2. Количество МЯ в ЦБДЛ здоровых и больных индивидуумов после рентгеновского облучения в дозе 10 сГр. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

Развитие персонализированной медицины, поиск способов преодоления негативных последствий радиотерапии, внедрение адронной терапии оставляет определение индивидуальной радиочувствительности пациентов крайне актуальным. В большинстве исследований используются дозы 1–2 Гр, которые согласно дозовым зависимостям, полученным на лимфоцитах человека с помощью цитогенетических методов, характеризуют клеточный ответ, который является результатом действия стресс-индуцированных систем репарации ДНК

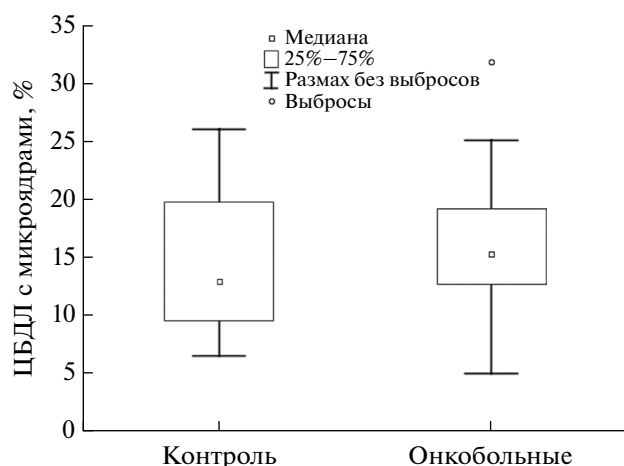


Рис. 3. Количество ЦБДЛ с МЯ у здоровых и больных индивидуумов после облучения в дозе 2 Гр. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

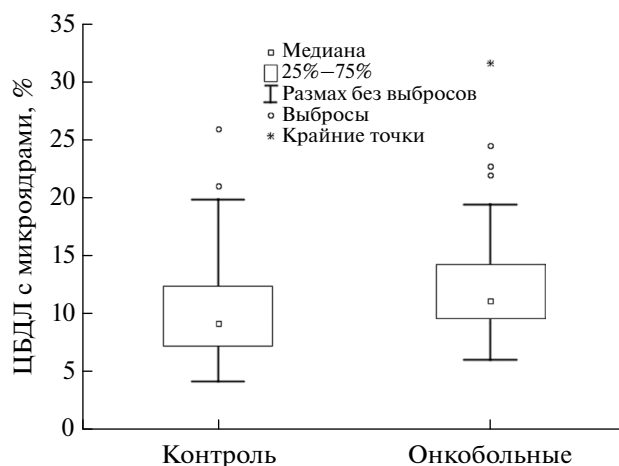


Рис. 4. Количество МЯ в ЦБДЛ здоровых и больных индивидуумов после облучения по схеме РАО (10 сГр + 2 Гр). Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

и гибели клеток. Отсутствие разницы в радиочувствительности у исследуемых нами онкобольных свидетельствует о том, что не наблюдается нарушения репарации повреждений ДНК при облучении в дозе 2 Гр. Анализ полученных данных показал также, что нет корреляции между спонтанным уровнем МЯ в ЦБДЛ и радиочувствительностью индивидуумов в обеих группах. В работе [16] было показано, что радиочувствительность лимфоцитов человека при облучении *in vivo* и *in vitro* в дозах до 3 Гр совпадает, что позволяет рассматривать облучение цельной крови как адекватную тест-систему для определения индивидуальной радиочувствительности. Поскольку периферические лимфоциты распределены по всему телу и находятся в постоянной циркуляции, то исследуемый показатель демонстрирует степень повреждения наиболее чувствительных клеток нормальной ткани при дозе равной однократной фракции облучения при радиотерапии опухолей. Литературные данные по радиочувствительности пациентов в зависимости от вида и стадий рака противоречивы: показано снижение, повышение или отсутствие изменений относительно здоровых, и наблюдалась высокая вариабельность значений [17, 18]. Данные о корреляции спонтанного уровня цитогенетических

повреждений с радиочувствительностью лимфоцитов *in vitro* также противоречивы, что связывают с индивидуальной вариабельностью и сложностью подбора адекватных когорт для сравнения.

На рис. 4 представлены средние значения выхода МЯ в лимфоцитах здоровых и больных доноров при последовательном облучении в дозе 10 сГр, а через 5 ч (время, необходимое для развития РАО) в дозе 2 Гр. Как и при однократном облучении в малых и терапевтических дозах, в группах наблюдали значительный индивидуальный разброс: в контрольной группе значения находились в диапазоне 4.20–26.00%, а в экспериментальной – 6.10–31.70%. Вариабельность значений в обеих группах не различалась и достоверных отличий в радиочувствительности выявлено не было. Средние значения ЦБДЛ с МЯ у онкобольных и здоровых доноров были близки (12.87 и 11.37). Медианные значения в группах были 11.17 и 9.2 соответственно, которые достоверно различались от соответствующих значений при действии РИ только в дозе 2 Гр.

На основе полученных данных рассчитали величину РАО по формуле: $РАО = ((D_1 - D_0) + (D_2 - D_0)) / (D_{1+2} - D_0)$, где D_1 – количество МЯ в лимфоцитах при облучении в дозе 10 сГр; D_2 – количество МЯ в лимфоцитах при облучении в дозе 2 Гр;

Таблица 1. Частота радиационных ответов в лимфоцитах человека, облученных по схеме РАО (10 сГр+2 Гр)

Группа	N	Адаптивный ответ, %		Повышение радиочувствительности, %	
		Достоверный	Недостоверный	Недостоверное	Достоверное
Здоровые	21	62	24	14	0
Больные	31	65	29	0	6

D_0 – количество МЯ в необлученных лимфоцитах; D_{1+2} – количество МЯ в лимфоцитах при облучении в дозе 10 сГр + 2 Гр.

Анализировали четыре вида клеточного ответа: достоверный РАО при значении >1.2 , поскольку этот уровень соответствует величинам фактора уменьшения дозы наиболее эффективных химических радиопротекторов [19]; недостоверный РАО (значения 1.0–1.2), повышение радиочувствительности недостоверное (0.8–1.0) и достоверное (<0.8) [6].

Как видно из табл. 1, в обеих группах у индивидуумов наблюдалась одинаковая частота индукции РАО, максимальное значение которого в контрольной группе равнялось 3.51, а у онкобольных – 2.56. Средняя величина РАО была также одинакова в обеих когортах и равнялась 1.60 у здоровых и 1.49 у больных. Ранее похожие результаты были показаны при сравнении здоровых доноров и пациентов с иммунодефицитными состояниями [15], а также у жителей загрязненных территорий, сотрудников атомной промышленности [20, 5, 21]. Величина РАО зависит от наследственных факторов, условий индукции РАО и внешней среды. Разница между группами нами была выявлена только по количеству индивидуумов с повышенной радиочувствительностью: они наблюдались только среди больных. Мы предполагаем, что выявленная разнонаправленная реакция клеток при облучении по схеме РАО может свидетельствовать также об индукции генетической нестабильности, которая выявляется только при дополнительном облучении лимфоцитов в стрессовой нелетальной дозе или по схеме РАО.

Полученные в нашей работе результаты показали, что спонтанный уровень цитогенетических повреждений в лимфоцитах онкобольных в 2.6 раза выше, чем у здоровых индивидуумов того же возраста. Не было выявлено различий в радиочувствительности к низким и средним дозам РИ между группами, а РАО индуцировался с той же частотой в лимфоцитах больных и в той же степени, как и у здоровых доноров. Эти данные могут свидетельствовать о том, что процессы, обуславливающие возникновение и развитие различных видов рака, а также последующее лечение, не затрагивают механизмы, участвующие в формировании РАО, в частности, связанные с индукцией безошибочной репарации повреждений ДНК, которая индуцируется в узком диапазоне низких доз радиации, специфическом для каждого биологического объекта, а также регуляцией апоптоза, который приводит к гибели наиболее поврежденных клеток при облучении более высокими дозами. Использование в нашей работе показателей, которые характеризуют индивидуальную генетическую нестабильность лимфоцитов человека в условиях окислительного уровня стресса разного уровня,

на наш взгляд, является полезным для понимания роли адаптационного потенциала стволовых клеток больных в отдаленные сроки после терапии и поисков новых путей защиты здоровых тканей.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю благодарность врачам ГБУЗ МО «Протвинская городская больница» за подбор когорт и взятие образцов, а также жителей г. Протвино и сотрудников ИТЭБ РАН и ФТЦ ФИАН РАН, которые участвовали в исследовании в качестве доноров.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа по исследованию радиочувствительности и индукции радиационного адаптивного ответа в лимфоцитах периферической крови пациентов с онкологическими заболеваниями выполнена в рамках фундаментальных научных исследований по темам, которые соответствуют Государственному заданию № 075-01025-23-01 (ИТЭБ РАН), а также при частичном финансировании из средств договора НИР № 04/23 между ФТЦ ФИАН и ИТЭБ РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ И СТАНДАРТОВ

Исследование проводили в соответствии с соответствующими национальными и международными руководящими принципами медицинской этики, изложенными в «Этических принципах медицинских исследований с участием человека Всемирной Медицинской Ассоциации» (Хельсинкская декларация 2013), и протокол экспериментов был одобрен Комиссией по биоэтике и биобезопасности ИТЭБ РАН (№ 11/23 от 8 февраля 2023 г.).

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере и целях предстоящего исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пелевина И.И., Петушкова В.В., Бирюков В.А., и др. Роль “немишеннных эффектов” в реакции

- клеток человека на радиационное воздействие. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. №3. С. 261–273.
2. Козарко И.Н., Аклеев А.В., Петушкова В.В., и др. Адаптивный ответ как критерий оценки индивидуальной радиочувствительности человека. Обзор. // Радиация и риск. 2022. Т. 31. №1. С. 93–104.
 3. Rödel F., Frey B., Gaipf U., et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. // Curr Med Chem. 2012. V. 19. №12. P. 1741–1750.
 4. Balakin V.E., Zaichkina S.I., Rozanova O.M., et al., Low-dose ionizing radiation inhibits the aging-related rise in accumulation of spontaneous cytogenetic abnormalities: the genome-stabilizing effect. // Dokl Biol Sci. 2000. V. 374. P. 488–490.
 5. Ghiassi-Nejad M., Mortazavi S.M., Cameron J.R., et al. Very high background radiation areas of Ramsar, Iran: preliminary biological studies. // Health physics. 2002. V. 82. №1. P. 87–93.
 6. Петушкова В.В., Пелевина И.И., Серебряный А.М., и др. Некоторые подходы к анализу структуры адаптивного ответа при профессиональном облучении. // Радиация и риск. 2020. Т. 29. № 4. С. 97–105.
 7. Fenech M., Chang W.P., Kirsch-Volders M., et al. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. // Mutat Res. 2003. V. 534. №1–2. P. 65–75.
 8. World Medical Association. “World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects”. // JAMA. 2013. V. 310 №20. P. 2191–2194.
 9. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Aptikaeva G.F., et al. Low doses of gamma-radiation induce nonlinear dose responses in Mammalian and plant cells. // Nonlinearity Biol Toxicol Med. 2004. V. 2. №3. P. 213–221.
 10. Zaichkina S.I., Aptikaeva G.F., Rozanova O.M., et al. Action of chronic irradiation on the cytogenetic damage of human lymphocyte culture. // Environ Health Perspect. 1997. V.105. P. 1441–1443.
 11. Fenech M. The *in vitro* micronucleus technique. // Mutat Res. 2000. V. 455. №1–2. P. 81–95.
 12. Andreassi M.G., Barale R., Iozzo P., et al. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. // Mutagenesis. 2011. V. 26. №1. P. 77–83.
 13. Bonassi S., Znaor A., Ceppi M., et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. // Carcinogenesis. 2007. V. 28. №3. P. 625–631.
 14. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., et al. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. // Mutagenesis. 2011. V. 26. №1. P. 93–100.
 15. Rozanova O.M., Smirnova E.N., Belyakova T.A., et al. A Study on the Radiosensitivity and Induction of Adaptive Response in Peripheral Blood Lymphocytes of Patients with Secondary Immunodeficiency Syndrome. // Biophysics. 2023. V. 68. №5. P. 767–773.
 16. Gantenberg H.W., Wuttke K., Streffer C., et al. Micronuclei in human lymphocytes irradiated *in vitro* or *in vivo*. // Radiat Res. 1991. V. 128. №3. P. 276–281.
 17. Пелевина И.И., Алещенко А.А., Антошина М.М., и др. Индивидуальная вариабельность в проявлении адаптивного ответа клеток человека на воздействие ионизирующей радиации. Подходы к ее определению. // Радиационная биология, Радиоэкология. 2007. Т. 47. №6. С. 658–666.
 18. Ivanova T.I., Khorokhorina V.A., Sychenkova N.I., et al. Proceedings of 3rd Russian Conference with International Participation “Radiobiological Foundations of Radiation Therapy”. 2019. P. 66–68.
 19. Cortese F., Klovov D., Osipov A., et al. Vive la radioresistance!: converging research in radiobiology and biogerontology to enhance human radioresistance for deep space exploration and colonization. // Oncotarget. 2018. V. 9. №18. P. 14692–14722.
 20. Barquinero J.F., Barrios L., Caballín M.R., et al. Occupational exposure to radiation induces an adaptive response in human lymphocytes. // Int J Radiat Biol. 1995. V. 67. №2. P. 187–191.
 21. Gerić M., Popić J., Gajski G., et al. Cytogenetic status of interventional radiology unit workers occupationally exposed to low-dose ionising radiation: A pilot study. // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2019. V. 843. P. 46–51.

STUDY USING THE MICRONUCLEAR TEST OF RADIOSENSITIVITY AND INDUCTION RADIATION OF ADAPTIVE RESPONSE IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES

**Corresponding Member of the RAS V. E. Balakin¹, O. M. Rozanova²,
N. S. Strelnikova^{1, #}, E. N. Smirnova², T. A. Belyakova^{2, 3}**

¹*Physical-Technical Center of Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences, Protvino, Russian Federation*

²*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation*

³*Institute for High Energy Physics named by A.A. Logunov of National Research Centre "Kurchatov Institute",
Protvino, Russian Federation*

[#]*e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru*

Radiosensitivity to low and medium doses of X-ray radiation (XR) and the ability to induce a radiation adaptive response (RAR) of lymphocytes during *in vitro* irradiation of peripheral blood of patients with cancer were studied. The criterion for cytogenetic damage was the frequency of micronuclei (MN) in cytochalasin-blocked binucleate lymphocytes in culture. It was found that the spontaneous level of cytogenetic damage in the lymphocytes of patients was 2.6 times higher than in healthy volunteers, and there was also significant interindividual variability in values compared to the control cohort. There were no differences in mean values for radiosensitivity to low and medium doses of XR between the study groups. There was no correlation between the spontaneous level of MN in lymphocytes and the radiosensitivity of individuals in both groups. RAR was induced with the same frequency and to the same extent in lymphocytes from both patients and healthy individuals.

Keywords: radiosensitivity, adaptive response, human lymphocytes, cancer, micronuclei, ionizing radiation