

РАЗДЕЛ 2**НАУЧНЫЕ СТАТЬИ****Формирование групп потенциального онкологического риска при профессиональном облучении на основе технологий молекулярной и радиационной эпидемиологии**

Иванов В.К., Замулаева И.А., Кашеева П.В., Саенко А.С., Орлова Н.В., Смирнова С.Г., Корело А.М., Горский А.И., Максютлов М.А., Вайзер В.И.¹

Учреждение Российской академии медицинских наук Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск;

¹ Государственный научный центр Российской Федерации Физико-энергетический институт имени академика А.И.Лейпунского, Обнинск

В представленной работе рассматривается технология формирования групп потенциального онкологического риска при профессиональном облучении на основе методов молекулярной и радиационной эпидемиологии. Оценена частота генных мутаций по локусу Т-клеточного рецептора у 320 сотрудников ГНЦ РФ Физико-энергетический институт имени академика А.И.Лейпунского. Средняя накопленная доза указанных сотрудников составила 100 мЗв. Установлено, что применение технологии радиационной эпидемиологии, связанной с выделением персонала, для которого величина радиационного атрибутивного риска составляет 10 % и выше, дает увеличение в этой группе доли лиц, имеющих повышенный уровень генных мутаций. Отмечается, что полученные результаты носят предварительный характер в связи с ограничением статистической мощности исследований.

Ключевые слова: *группы потенциального онкологического риска, профессиональное облучение, частота генных мутаций по локусу Т-клеточного рецептора, атрибутивный риск.*

Введение

Министерство здравоохранения РФ 1 ноября 2003 г. ввело в действие Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников (Р 2.2.1766-03), разработанное Государственным учреждением Научно-исследовательский институт медицины труда РАМН (руководитель разработки – академик РАМН Н.Ф.Измеров) [1].

Для оценки степени причинно-следственной связи нарушений здоровья и профессиональной деятельности в Руководстве используются понятия относительного риска (**RR**) и этиологической доли (**EF**). Если в эпидемиологических исследованиях через **O** обозначить наблюдаемое число заболеваний, а через **E** – ожидаемое число заболеваний, то величина относительного риска определяется по формуле: $RR = O/E$, а величина этиологической доли (атрибутивного риска) по формуле: $EF = (1 - 1/RR) \cdot 100 \%$.

Иванов В.К.* – Первый зам. Председателя РНКРЗ, зам. директора МРНЦ РАМН по научной работе, член-корреспондент РАМН; **Замулаева И.А.** – зав. лабораторией МРНЦ РАМН; **Кашеева П.В.** – аспирант МРНЦ РАМН; **Саенко А.С.** – зам. директора МРНЦ РАМН по научной работе, профессор; **Орлова Н.В.** – старший научный сотрудник МРНЦ РАМН; **Смирнова С.Г.** – старший научный сотрудник МРНЦ РАМН; **Корело А.М.** – ведущий программист МРНЦ РАМН; **Горский А.И.** – ведущий научный сотрудник, к.т.н.; **Максютлов М.А.** – зав. лабораторией МРНЦ РАМН, к.т.н.; **Вайзер В.И.** – начальник отдела радиационной безопасности и охраны окружающей среды ГНЦ РФ ФЭИ.

* Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (495) 956-94-12, (48439) 9-33-90; e-mail: nrer@obninsk.com.

Так, в частности, если величина относительного риска $RR=1,5$ (т.е. наблюдаемое число заболеваний в 1,5 раза превышает ожидаемое), то величина этиологической доли составляет 33 % (т.е. каждое третье заболевание из числа наблюдаемых в данном примере следует отнести к профессионально-обусловленным).

В Руководстве по оценке профессионального риска для здоровья работников (Р 2.2.1766-03) отмечается необходимость подготовки конкретных методических указаний, реализующих базовую технологию Руководства для отдельных факторов риска рабочей среды.

На рисунке 1 показана в общем виде технология оценки онкологических рисков на основе молекулярной и радиационной эпидемиологии. Основная идея такого подхода понятна – необходимо сформировать (если это возможно) группу риска таким образом, чтобы доля лиц с высокой этиологической долей (атрибутивным риском) была максимальна. В этом случае, за счет сокращения общей численности группы риска, возможно использование дорогостоящих диагностических технологий ранней диагностики при онкопатологии, повышение продолжительности жизни выявленных онкологических больных и, следовательно, укрепление кадрового потенциала предприятий атомной промышленности.

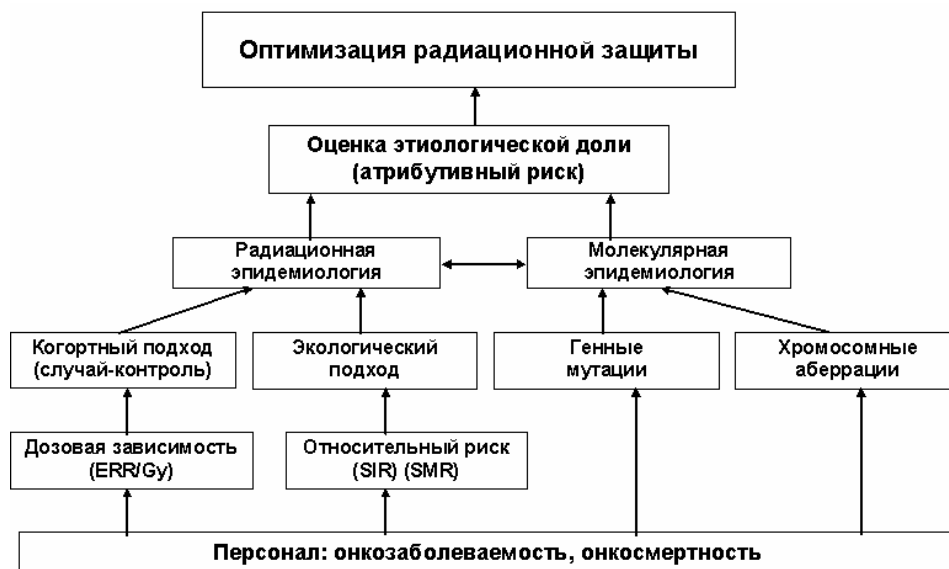


Рис. 1. Технология оценки онкологического риска на основе молекулярной и радиационной эпидемиологии.

Материалы и методы

Определение генных мутаций по локусу Т-клеточного рецептора

Метод определения генных мутаций по локусу Т-клеточного рецептора был разработан в Японии в Фонде по исследованию радиационных эффектов [16] и использован нами с небольшими модификациями.

Принцип метода заключается в следующем. Т-клеточный рецептор, состоящий из нескольких белковых цепей, играет главную роль в распознавании антигена и активации зрелых

Т-клеток. Он находится на поверхности зрелых Т-лимфоцитов и образует комплекс с CD3-антигеном. Мутации, которые происходят в локусе, кодирующем белки TCR, могут быть выявлены по изменению способности последнего образовывать комплекс с CD3-антигеном. В случае такой мутации на поверхности Т-клеток отсутствует TCR/CD3-комплекс. Поэтому мутантные Т-клетки (в отличие от немутантных) не связывают антитела к CD3 антигену и по этому признаку регистрируются с помощью проточной цитометрии. Как известно, кроме Т-клеток в периферической крови находятся и другие субпопуляции лимфоцитов, которые так же, как и мутантные Т-клетки, характеризуются отсутствием CD3-антигена. По этой причине одновременно с выявлением CD3-антигена необходимо очень точно выявить сами Т-клетки. Это делают с помощью антител к CD4-антигену. В итоге получают распределение лимфоцитов периферической крови по интенсивности связывания указанных антител, как показано на рисунке 2. Анализируя это распределение, определяют количество мутантных $CD4^+/CD3^-$ клеток.

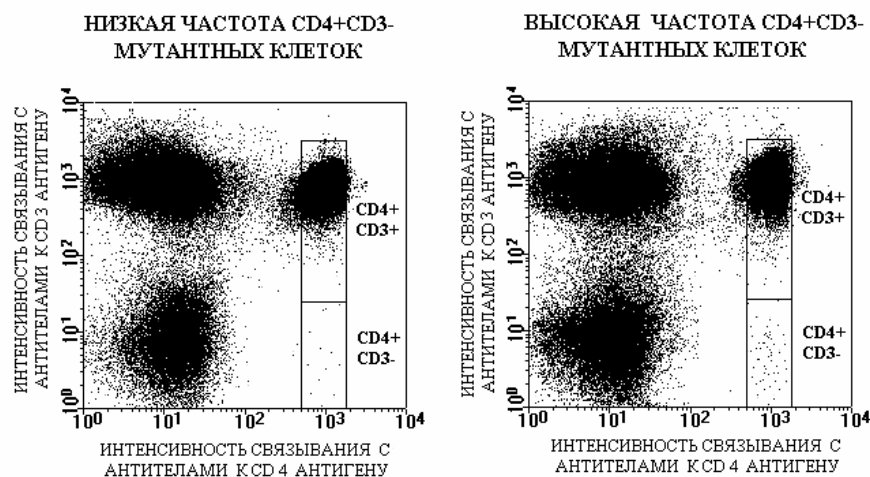


Рис. 2. Распределение лимфоцитов периферической крови по интенсивности связывания антител к CD3 и CD4-антигенам.

Подробное описание методики приведено ниже. Венозная кровь обследуемых лиц была помещена в пробирки с гепарином и транспортирована к месту анализа в течение 1 ч. С помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина («Панэко», РФ, плотность 1,077) из 3 мл крови выделяли мононуклеарную фракцию клеток. При этом кровь, разбавленную в два раза раствором Хенкса («Панэко», РФ), наслаивали на 3 мл раствора фиколл-урографина и центрифугировали в течение 30 минут при 250 g. Клетки из слоя мононуклеаров собирали и отмывали по 2 раза раствором Хенкса, а затем 0,01 М фосфатным буфером, содержащем 0,15 М NaCl (ФБ, pH 7,2), с помощью центрифугирования при 350 g в течение 15 мин. Для последующего окрашивания отбирали $(1,0-1,5) \cdot 10^6$ клеток.

Окрашивание мононуклеарных клеток проводили по методике, описанной в работе [18], с некоторыми модификациями. К клеткам приливали по 10 мкл моноклональных антител: к CD4, меченных ФИТЦем, к CD3 и HLA-DR, меченных фикоэритрином («Becton Dickinson Immunocytometry Systems» - «BDIS», США), и инкубировали в темноте 30 минут. Затем клетки отмывали в 1,0 мл ФБ, содержащего 1,0 % бычьего сывороточного альбумина («Sigma», США) и 0,1 % NaN_3 .

(«Sigma», США), с помощью центрифугирования (300 g, 5 мин). К осадку добавляли 0,5 мл ФБ, затем суспензию клеток фильтровали через нейлоновый фильтр (Д-45 мкм) и фиксировали в 0,5 мл 1 % раствора формальдегида в ФБ.

Образцы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Vantage («BDIS», США), оборудованном 488 нм лазером (Enterprise 621, Coherent Inc., США) не позднее, чем через 2 часа после окрашивания. Анализ клеток в образце проводили по четырем параметрам: интенсивности прямого и бокового светорассеяния (линейная шкала), флуоресценции ФИТЦа и фикоэритрина (логарифмическая шкала). Для измерения флуоресценции ФИТЦа использовали узкополосные фильтры 530/30 нм, фикоэритрина – 575/26 нм. Мощность лазера составляла 30 мВт.

Компьютерную обработку проводили с использованием программы LysysII («BDIS», США). На графике распределения клеток по интенсивности светорассеяния выбирали регион неповрежденных лимфоцитов и в дальнейшем оценивали флуоресценцию клеток, меченных ФИТЦем и фикоэритрином, только в этом регионе. На графике распределения клеток по интенсивности флуоресценции определяли количество клеток с иммунофенотипом CD3+CD4+, характерным для Т-хелперных лимфоцитов, и с вариантным иммунофенотипом CD3-CD4+, который соответствует клеткам с мутациями по TCR-локусу. Частоту мутантных клеток определяли как отношение числа клеток с фенотипом CD3-CD4+ к числу CD3+CD4+клеток. В каждом образце анализировали $2 \cdot 10^5$ лимфоцитов.

Основные характеристики профессионального облучения обследованных лиц

В настоящее время в ФЭИ с источниками ионизирующего излучения (ИИИ) работает около 1100 человек, 80 % из которых – мужчины. Эти люди находятся на индивидуальном дозиметрическом контроле. Электронная база данных индивидуального дозиметрического контроля содержит персонифицированную информацию о ежегодных дозовых нагрузках персонала с момента начала работы с ИИИ. На рисунке 3 приведена динамика годовых доз облучения работника, который начал работать с 1963 г. В 1980 г. он получил наибольшую дозу – 30 мЗв, а в 1990 и 1991 гг. не работал с ИИИ. За 41 год работы он получил 590 мЗв, при этом средняя за весь период работы годовая доза составила 15 мЗв/год.

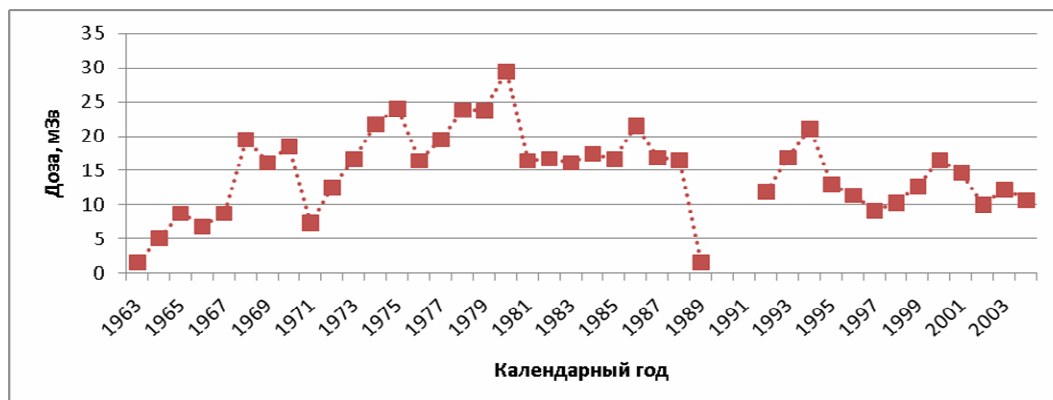


Рис. 3. Пример динамики годовых доз облучения.

Работники, находящиеся на индивидуальном дозиметрическом контроле, каждый год проходят обязательный медицинский осмотр. В ходе проведения медицинских осмотров 2002-2006 гг. у 320 мужчин в возрасте от 23 до 75 лет были взяты пробы крови для определения генных мутаций по локусу Т-клеточного рецептора. Распределение обследованных лиц по возрасту, достигнутому в год взятия проб крови, приведено на рисунке 4. Средний возраст – 56 лет, медиана и мода – 57 лет.

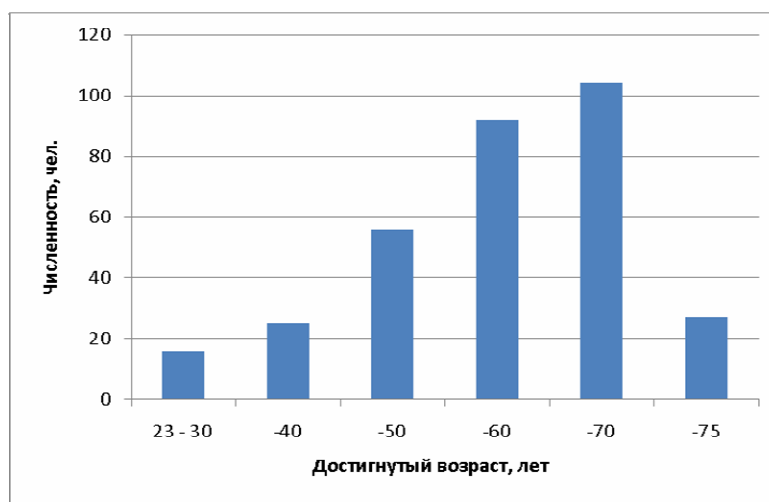


Рис. 4. Распределение обследованных лиц по возрасту, достигнутому в год взятия пробы крови.

Наиболее распространенной характеристикой профессионального облучения является величина накопленной дозы. Средняя накопленная доза у 320 обследованных лиц составила 100 мЗв, максимальная – 590 мЗв, у 270 человек накопленная доза не превысила 200 мЗв (рисунок 5).



Рис. 5. Распределение обследованных лиц по накопленной дозе.

Начиная с 1972 г. среднегодовая доза облучения для всей группы обследованных лиц колебалась в пределах 2-4 мЗв (рисунок 6, по правой вертикальной оси приведена численность работников, для которых вычислялась средняя доза).

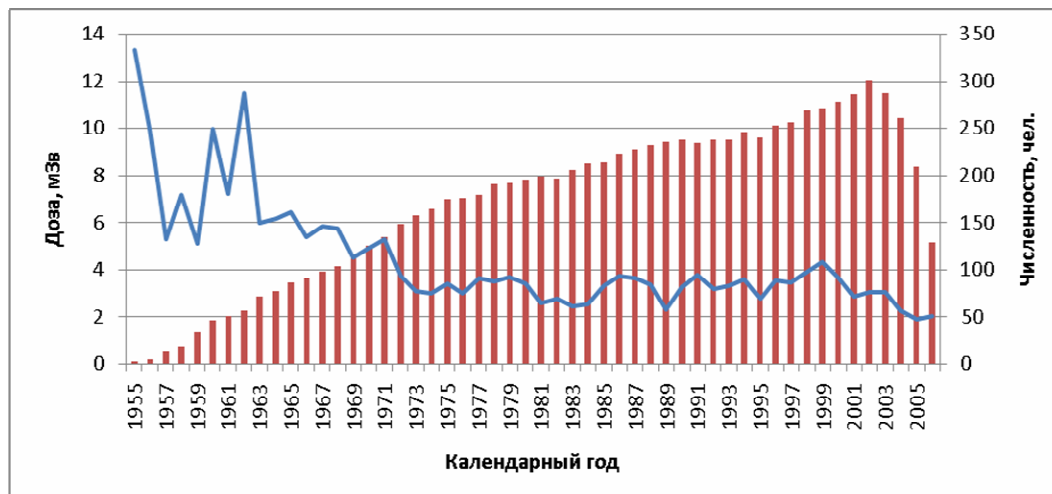


Рис. 6. Динамика среднегодовой дозы у обследованных лиц (ломаная линия) и численности работников, для которых вычислялась средняя доза (вертикальные полосы).

Несмотря на то, что в среднем за год дозы облучения небольшие, 48 работников в разное время получили годовые дозы свыше 20 мЗв, а у четверых максимальная годовая доза была более 100 мЗв (рисунок 7).



Рис. 7. Распределение обследованных лиц по максимальной годовой дозе.

Распределение обследованных лиц по длительности работы с источниками ионизирующего облучения приведено на рисунке 8. Средняя продолжительность работы с ИИИ – 26 лет, максимальная – 51 год, 202 человека проработали с ИИИ более 20 лет.



Рис. 8. Распределение обследованных лиц по длительности работы с источниками ионизирующего излучения.

Персонал начинал работать с ИИИ преимущественно в возрасте до 30 лет – 248 человек, 20 человек были в возрасте старше 50 лет на момент начала работы (рисунок 9).

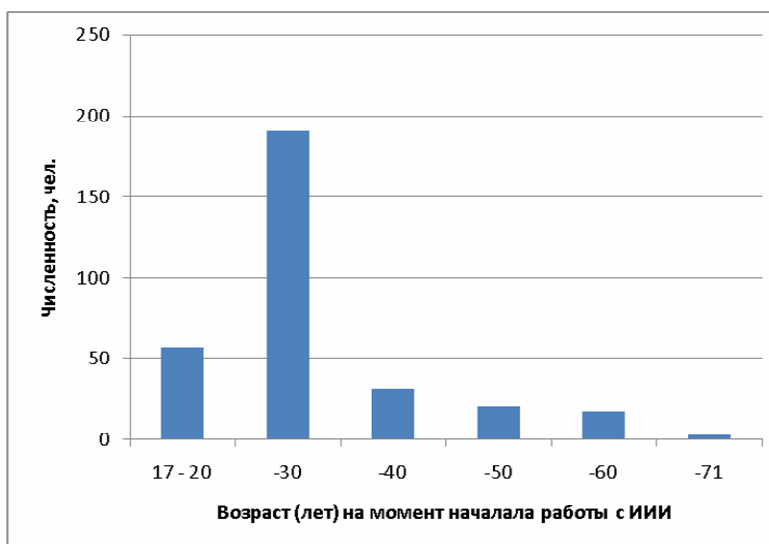


Рис. 9. Распределение обследованных лиц по возрасту на момент начала работы с источниками ионизирующего излучения.

Воздействие профессионального облучения на здоровье работника наиболее полно характеризуется такой интегральной мерой как риск, ассоциированный с фактором воздействия (атрибутивный риск) [9]. Атрибутивный риск солидных злокачественных новообразований, выраженный в процентах, AR % (или этиологическую долю) при однократном облучении обычно вычисляют исходя из оценки избыточного относительного риска ERR:

$$AR\% = \frac{ERR}{ERR + 1} \cdot 100\%.$$

В случае многократного облучения, которое характерно для работников атомных предприятий, используют сумму ERR. Величину ERR оценивали, основываясь на мультипликативной модели смертности от всех солидных злокачественных новообразований [25]. Для мужчин

$$ERR = 601,02 \cdot D \cdot \exp[0,9903 \cdot \ln[a - e] + -2,635 \cdot \ln[a]],$$

где D – доза облучения, Зв; a – достигнутый возраст; e – возраст на момент облучения.

Атрибутивный риск вычисляли с учетом 10-летнего латентного периода. У 5 из 320 обследованных лиц атрибутивный риск на момент взятия пробы крови был 10 % и выше. Максимальный атрибутивный риск составил 12,4 %.

Результаты и их обсуждение

Выбор локуса, кодирующего белки T-клеточного рецептора, в целях формирования группы повышенного канцерогенного риска

В целом, уровень соматического мутагенеза можно в настоящее время оценивать по частоте клеток, несущих структурные или генные мутации. Однако механизмы формирования тех и других в известной степени различаются, и имеются основания полагать, что оценка именно *генных* мутаций является более информативным подходом к выявлению лиц, имеющих повышенный риск возникновения злокачественных опухолей, включая, прежде всего, солидные новообразования.

Ключевыми событиями в злокачественной трансформации клеток являются изменения генетического материала соматических клеток, причем возникновение солидных опухолей связано, в первую очередь, с накоплением *генных* мутаций. Кроме того, многие специалисты, занимающиеся изучением механизмов канцерогенеза, считают, что необходимым этапом злокачественной трансформации клеток является возникновение генетической нестабильности [21, 24]. В то же время многочисленные радиобиологические исследования свидетельствуют о возникновении радиационно-индуцированной нестабильности генома у части облученных клеток/организмов (в том числе и при действии ионизирующих излучений в малых дозах). При этом установлено, что генетическая нестабильность выражается в увеличении количества как генных, так и структурных мутаций, однако при действии редкоионизирующего излучения затрагивает в большей степени небольшие участки ДНК [20]. Это определяет актуальность и перспективность, прежде всего, частоты *генных* мутаций (среди других показателей соматического мутагенеза) как возможного биологического критерия для оценки канцерогенного риска.

При решении вопроса, какие именно клетки необходимо исследовать с целью формирования группы повышенного канцерогенного риска, следует исходить из нескольких соображений, включая практико-экономические. Выбор клеток определяется, прежде всего, доступностью биологического материала и наличием неинвазивных или мало инвазивных способов его получения. Несомненно, что таким материалом являются клетки периферической крови. К тому же показано, что интенсивность мутационного процесса в клетках крови коррелирует с таковой в других клетках организма, включая стволовые клетки, мутации в которых, по-видимому, и приводят к возникновению злокачественных новообразований [12, 23].

Выбор генных локусов также определяется как теоретическими, так и практическими соображениями. Среди последних – наличие возможности проведения массовых обследований. Конечно, наибольший интерес представляла бы информация о количестве мутаций в генах, непосредственно участвующих в злокачественной трансформации клеток – онкогенах и генах-супрессорах опухолей. Считают, что канцерогенез – сложный, многоступенчатый процесс, в котором участвуют несколько генных локусов. Причем, как стало ясно в последние годы, спектр вовлеченных в процесс канцерогенеза генов достаточно разнообразен не только в случае новообразований разных локализаций, но даже и одной локализации (хотя существует и значительное перекрытие спектров таких генов). Учитывая эти обстоятельства, следовало бы оценивать количество мутаций в нескольких генных локусах, наиболее часто вовлеченных в канцерогенез. Ясно, что анализ мутагенеза в большом количестве генных локусов увеличивал бы чувствительность такого подхода к формированию группы повышенного риска злокачественных новообразований, но и существенно повышал бы стоимость исследования. К тому же, в настоящее время не существует методов анализа соматических мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, которые были бы пригодны для проведения массовых обследований.

Возможен и другой подход к выбору генных локусов, основанный на представлениях о том, что количество мутаций в любом локусе, в основном, отражает общий уровень мутагенеза в соматических клетках. В таком случае критерием повышенного канцерогенного риска может быть высокая частота клеток с мутациями практически в любом локусе, даже не связанном непосредственно с канцерогенезом. Для локуса, кодирующего белки Т-клеточного рецептора, показано, что: 1) количество таких клеток увеличивается при действии генотоксических факторов (включая ионизирующие излучения) на организм человека; 2) у лиц с наследственной предрасположенностью к возникновению злокачественных новообразований наблюдается крайне высокая частота TCR-мутантных клеток [10, 16, 17]; 3) радиационно-индуцированная нестабильность генома действительно проявляется по TCR-локусу [5, 6]; 4) больные раком ряда локализаций имеют повышенную частоту TCR-мутантных клеток [2, 8]; 5) TCR-метод обладает достаточно высокой производительностью при относительно невысокой стоимости.

В таблице 1 приведена эмпирическая функция распределения частоты TCR-мутантных клеток (на 10 000 клеток), построенная по результатам анализа 320 проб крови обследованных работников ФЭИ.

Таблица 1

Эмпирическая функция распределения частоты TCR-мутантных клеток (на 10 000 клеток), построенная по результатам анализа 320 проб крови

Верхняя граница частоты TCR-мутантных клеток (на 10 000)	Число проб	Накопленное число проб	% от числа проб	% от накопленного числа проб
≤ 5	201	201	62,81	62,81
10	86	287	26,88	89,69
15	18	305	5,63	95,31
20	7	312	2,19	97,50
25	3	315	0,94	98,44
30	0	315	0,00	98,44
35	3	318	0,94	99,38
40	0	318	0,00	99,38
45	0	318	0,00	99,38
50	0	318	0,00	99,38
55	1	319	0,31	99,69
60	0	319	0,00	99,69
65	1	320	0,31	100,00

Минимальное зафиксированное значение частоты мутаций – 0,9 на 10 000, максимальное – 63 на 10 000, среднее значение – 5,8 на 10 000, стандартное отклонение – 6,2 на 10 000, 95 % перцентиль ≈ 15 на 10 000. Из эмпирической функции распределения определим понятие «норма». Будем считать, что граничным значением для нормы является 95 % перцентиль эмпирической функции распределения, т.е. частота мутаций меньше 15 на 10 000 соответствует норме.

Влияние достигнутого возраста на частоту TCR-мутантных клеток

Известно, что частота мутантных клеток у необлученных лиц с возрастом увеличивается [7, 26]. Возраст обследованных лиц находился в диапазоне 23-75 лет. График рассеяния для 320 обследованных лиц в координатах «возраст – частота мутаций» приведен на рисунке 10.

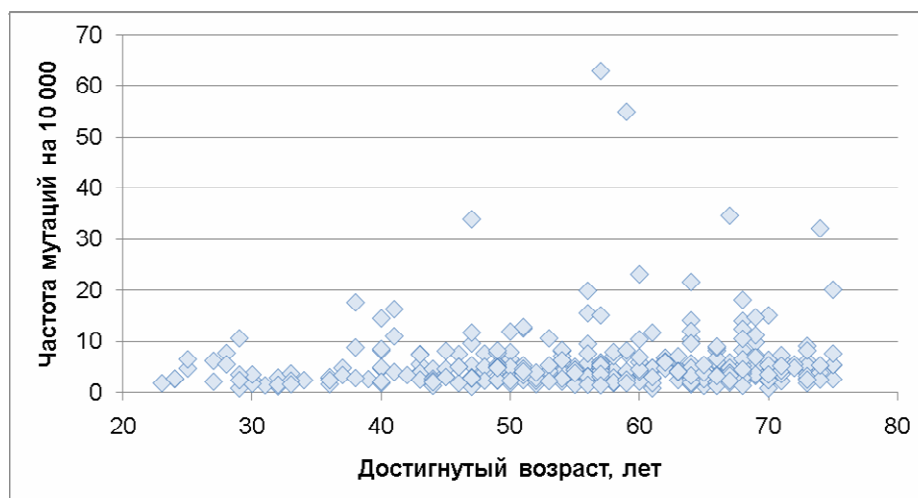


Рис. 10. Частота мутаций у обследованных лиц в зависимости от достигнутого возраста.

Простой регрессионный анализ не позволяет выявить статистически значимый возрастной тренд. Отсутствие статистически значимой возрастной зависимости, предположительно, можно объяснить недостаточной численностью обследованной группы. Вместе с тем из рисунка следует, что экстремальные – выше нормы – значения частоты мутаций характерны, в основном, для возрастной группы старше 40 лет. Сгруппированные данные представлены в 2x2 таблице сопряженности «частота мутаций – возраст» (таблица 2).

Таблица 2

**Таблица сопряженности «частота мутаций – достигнутый возраст»
и статистические меры**

		Частота мутаций		
		выше нормы	норма	всего
Достигнутый возраст, лет	> 40	14	265	279
	≤ 40	1	40	41
	всего	15	305	320

Risk Ratio=2,06 95 % ДИ (0,28; 15,23)

Односторонний критерий Mid-P p=0,40

Односторонний критерий Фишера p=0,26

Точный критерий Фишера и критерий Mid-P, вычисленные с помощью программного обеспечения [11], не выявили возрастных отличий в частоте мутаций. Отметим, что доля лиц старше 40 лет, у которых частота мутаций выше нормы, в два раза больше доли лиц с высокой частотой мутаций, но более молодых $\text{Risk Ratio} = (14/279)/(1/41) = 2,06$. Но так как нижняя граница 95 % доверительного интервала для отношения рисков меньше 1, то это отношение статистически не значимо.

Влияние профессионального облучения на частоту ТСR-мутантных клеток

Был проведен простой регрессионный анализ зависимостей «частота мутаций – накопленная доза облучения», «частота мутаций – максимальная годовая доза облучения», «частота мутаций – средняя за период доза облучения», «частота мутаций – длительность работы с источниками ионизирующего излучения», «частота мутаций – возраст на момент начала работы с источниками ионизирующего излучения» и «частота мутаций – атрибутивный риск». Коэффициенты регрессий для каждой из проанализированных пар были статистически не значимы.

Анализ 2x2 таблиц сопряженности показал статистически значимую связь частоты мутаций с атрибутивным риском (таблица 3).

Таблица 3

**Таблица сопряженности «частота мутаций – атрибутивный риск»
и статистические меры**

		Частота мутаций		
		выше нормы	норма	всего
Атрибутивный риск, %	≥ 10	2	3	5
	< 10	13	302	315
	всего	15	305	320

Risk Ratio=9,7 95 % ДИ (2,9; 32,1)

Односторонний критерий Mid-P p=0,001

Односторонний критерий Фишера p=0,019

Выбор 10 % порога атрибутивного риска обусловлен опытом эксплуатации компьютерной системы оценки индивидуальных радиационных рисков АРМИР на атомных предприятиях России. Атрибутивный риск 50 % означает, что у работника вероятность развития онкологии в 2 раза выше вследствие профессиональной деятельности. Если такой человек заболевает, то заболевание будет признано профессиональным, и он может рассчитывать на компенсации. Однако процедура вычисления радиационных рисков имеет значительные неопределенности как объективные, так и субъективные [19, 22]. Учет неопределенностей значительно «сдвигает» влево пороговую величину атрибутного риска. На практике, ввиду субъективности процесса учета неопределенностей, определение порогового значения представляет собой социально-приемлемый компромисс. Так, в атомной промышленности Великобритании действует соглашение между работодателями и профсоюзами, согласно которому компенсационные выплаты начинаются с 20 % границы [13]. Применительно к формированию групп риска, эта величина была уменьшена вдвое. Численность групп риска на атомных предприятиях России, где внедрена система АРМИР [3, 4, 14, 15], составила, в среднем, 3 % от количества работающих с источниками ионизирующего облучения. Почти 90 % персонала этих предприятий имеют атрибутивный риск солидных новообразований менее 5 %.

Как следует из таблицы 3, среди обследованных лиц, у которых величина атрибутивного риска составляет 10 % и более, повышенный уровень генных мутаций по локусу Т-клеточного рецептора встречается значительно чаще: {Risk Ratio=9,7 95 % ДИ (2,9; 32,1)}. С другой стороны – почти у половины лиц, имеющих атрибутивный риск 10 % и более, частота генных мутаций соответствует условной норме. Конечно, если бы критерии были «идеальными», то все лица, у которых величина атрибутивного риска составляет 10 % и более, должны были иметь повышенный уровень генных мутаций. У абсолютного большинства лиц, имеющих повышенную частоту мутаций, атрибутивный риск меньше порогового значения. Поскольку все обследованные лица подвергались хроническому облучению в дозах, не превышающих регламентированные значения, то можно предположить, что профессиональное облучение в нормальных условиях эксплуатации не является доминирующим фактором в онкологическом риске персонала атомных предприятий.

Литература

1. **Гигиена труда.** Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Р 2.2.1766-03. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2003.
2. **Замулаева И.А., Смирнова С.Г., Орлова Н.В. и др.** Повышенная частота мутантных по локусам Т-клеточного рецептора и гликофорина А клеток как возможный критерий для формирования группы риска онкологических заболеваний //Российский онкологический журнал. 2001. № 1. С. 23-25.
3. **Иванов В.К., Панфилов А.П., Василенко Е.К. и др.** АРМИР: «международный аудит» состояния обеспечения радиационной безопасности //АНРИ. 2006. № 4 (47). С. 56-60.
4. **Иванов В.К., Цыб А.Ф., Панфилов А.П., Агапов А.М.** Оптимизация радиационной защиты: «дозовая матрица». М.: Медицина, 2006. 304 с.
5. **Саенко А.С., Замулаева И.А.** Результаты и перспективы использования методов определения частоты мутантных клеток по локусам гликофорина А и Т-клеточного рецептора для оценки генотоксического действия ионизирующих излучений в отдаленные сроки после воздействия //Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40, № 5. С. 549-553.
6. **Саенко А.С., Замулаева И.А., Смирнова С.Г. и др.** Соматический мутагенез у облученных в малых дозах лиц в отдаленные сроки после воздействия //Труды регионального конкурса научных проектов в области естественных наук. Калуга: Эйдос, 2003. Вып. 4. С. 233-237.
7. **Akiyama M., Kyoizumi S., Hirai Y. et al.** Mutation frequency in human blood cells increases with age //Mutat. Res. 1995. V. 338. P. 141-149.
8. **Akiyama M., Umeki S., Kusunoki Y. et al.** Somatic-cell mutation as a possible predictor of cancer risk //Health Phys. 1995. V. 68. P. 643-649.
9. **Breslow N.E., Day N.E.** Statistical methods in cancer research. IARC Scientific publications N 32. Lyon, 1980. P. 73-78.
10. **Cole J., Scopek T.R.** Somatic mutant frequency, mutation rates and mutational spectra in the human population in vivo //Mutat. Res. 1994. V. 304. P. 33-105.
11. **Dean A.G., Sullivan K.M., Soe M.M.** OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 2.2.1. www.OpenEpi.com.
12. **Grant B.W., Trombley L.M., Hunter T.C. et al.** HPRT mutations in vivo in human CD34+ hemopoietic stem cells //Mutation Research. 1999. V. 431. P. 183-198.
13. <http://csrld.org.uk>.
14. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Agapov A.M. et al.** Concept of optimization of the radiation protection system in the nuclear sector: management of individual cancer risks and providing targeted health care //Journal of Radiation Protection. 2006. V. 26. P. 361-374.
15. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Panfilov A.P. et al.** Estimation of individualized radiation risk from chronic occupational exposure in Russia //Health Physics. 2009. V. 97, N 1. P. 470-477.
16. **Kyoizumi S., Akiyama M., Hirai Y. et al.** Spontaneous loss and alteration of antigen receptor expression in mature CD4+ T cells //J. Exp. Med. 1990. V. 171. P. 1981-1999.
17. **Kyoizumi S., Kusunoki Y., Seyma T. et al.** In vivo somatic mutations in Werner's syndrome //Hum. Genet. 1998. V. 103, N 4. P. 405-410.
18. **Kyoizumi S., Umeki S., Akiyama M. et al.** Frequency of mutant T lymphocytes defective in the expression of the T-cell antigen receptor gene among radiation-exposed people //Mutat. Res. 1992. V. 265. P. 173-180.
19. **Land C., Gilbert E., Smith J.M.** Report of the NCI-CDC Working Group to Revise the 1985 Radioepidemiological Tables, NIH Publication No. 03-5387. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2003. 118 p.

20. **Little J.B.** Radiation-induced genomic instability //Int. J. Radiat. Biol. 1998. V. 74, N 6. P. 663-671.
21. **Loeb L.A.** Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis //Cancer Research. 1991. V. 51. P. 3075-3079.
22. National Council on Radiation Protection (NCRP). Uncertainties in fatal cancer risk estimates used in radiation protection. NCRP Report No. 126. Bethesda, MD, 1997. 111 p.
23. **Pathak S.** Organ- and tissue-specific stem cells and carcinogenesis //Anticancer Research. 2002. V. 22. P. 1353-1356.
24. **Schmutte C., Fishel R.** Genomic instability: first step to carcinogenesis //Anticancer Research. 1999. V. 19. P. 4665-4696.
25. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2006 Report Vol. I: Effects of Ionizing Radiation. New York: United Nations, 2008. P. 216.
26. **Vijg J.** Somatic mutations and aging: a re-evaluation //Mutation Research. 2000. V. 447. P. 117-135.

Forming groups of potential cancer risk from occupational exposure to radiation with the use of molecular and radiation epidemiological approaches

Ivanov V.K., Zamulaeva I.A., Kashcheeva P.V., Saenko A.S., Orlova N.B., Smirnova S.G., Korelo A.M., Gorsky A.I., Maksoutov M.A., Vaizer V.I.*

Institution of the Russian Academy of Medical Sciences Medical Radiological Research Center
of the Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk;

* State Scientific Center of the Russian Federation Institute for Physics and Power Engineering
named after A.I. Leypunsky, Obninsk

In the study forming groups of potential cancer risk from occupational exposure to radiation with molecular and radiation epidemiological approaches is discussed. Frequency of gene mutations at TCR locus was measured in 320 professionals of the State Scientific Center of the Russian Federation Institute for Physics and Power Engineering named after A.I. Leypunsky. Average accumulated dose got by the workers was 100 mSv. Due to the use of radiation epidemiological approaches to defining the workers with the value of attributable radiation risk of 10 % and more it was managed to increase the portion of people with increased level of gene mutations in the group. It is noted that the obtained results are preliminary because of limited statistical power of studies.

Key words: *groups of potential cancer risk, occupational exposure, frequency of gene mutations at TCR locus, attributable risk.*

Ivanov V.K.* – First Deputy Chairman of RSCRP, Deputy Director of MRRC RAMS, Corr. Member of RAMS; **Zamulaeva I.A.** – Chief of Laboratory MRRC RAMS; **Kashcheeva P.V.** – Postgraduate of MRRC RAMS; **Saenko A.S.** – Deputy Director of MRRC RAMS, Professor; **Orlova N.B.** – Senior Researcher of MRRC RAMS; **Smirnova S.G.** – Senior Researcher of MRRC RAMS; **Korelo A.M.** – Lead Programmer of MRRC RAMS; **Gorsky A.I.** – Lead Research Assistant of MRRC RAMS, Cand.Sc., Tech.; **Maksoutov M.A.** – Chief of Laboratory MRRC RAMS, Cand.Sc., Tech.; **Vaizer V.I.** – Head Department of the Radiation Safety and Environmental Protection of IPPE.

* Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (495) 956-94-12, (48439) 9-33-90; e-mail: nrer@obninsk.com.