

УДК: 615.849:577.346:613.62

О. А. Главін¹✉, Е. А. Дьоміна¹, В. С. Іванкова², В. М. Михайленко¹, Л. І. Маковецька¹,
Т. В. Хруленко², М. О. Дружина¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна

²ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, вул. Юлії Здановської, 33/43, м. Київ, 03022, Україна

ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКИСНИХ ПРОЦЕСІВ В КРОВІ ТА РІВЕНЬ АПОПТОЗУ В ЛІМФОЦИТАХ КРОВІ У РАДІОЛОГІВ/РЕНТГЕНОЛОГІВ, ЯКІ ЗАЗНАЮТЬ ВПЛИВУ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

Мета: визначити наявність змін показників периферичної крові, що характеризують її окисно-відновний стан, та рівень апоптозу лімфоцитів у радіологів/рентгенологів, які у зв'язку зі службовими обов'язками зазнають впливу малих доз іонізуючого випромінювання.

Об'єкт і методи. Роботу виконано на зразках крові 45 професіоналів радіологів/рентгенологів та 52 умовно здорових осіб (група контролю). Визначали вміст малонового діальдегіду і сульфгідрильних груп білків і пептидів (СГ) у плазмі крові; активність ферменту каталази і показник співвідношення між про- і антиоксидантними процесами у гемолізатах, рівень генерації супероксидного аніон-радикалу ($O_2^{\bullet-}$), загальну продукцію вільно-радикальних сполук (активні форми кисню та азоту) і рівень апоптозу у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК).

Результати. В крові професіоналів було підвищено вміст малонового діальдегіду у 1,49 разу та знижено вміст СГ у 1,67 разу порівняно з умовно здоровими особами. Для ЛПК спостерігалось підвищення рівня продукції $O_2^{\bullet-}$ у 1,56 разу. Отримані результати свідчать про зсув співвідношення між антиоксидантними та прооксидантними процесами у бік останніх, що підтверджується зростанням цього показника у 1,49 разу. Рівень апоптозу в ЛПК був зниженим у 1,35 разу. Для професіоналів, на фоні підвищеної генерації $O_2^{\bullet-}$, спостерігалась достовірна пряма кореляція між показником апоптозу і загальною продукцією вільнорадикальних сполук та між останньою і рівнем апоптозу лімфоцитів, чого не було відмічено для групи умовно здорових осіб.

Висновок. У професіоналів, які контактують з джерелами іонізуючого випромінювання, виявлено зміну співвідношення між про- та антиоксидантними процесами у крові, що свідчить про можливість розвитку окисного стресу, а наслідком зниженого рівня апоптозу лімфоцитів може бути небезпека накопичення генетичних пошкоджень у цих клітинах.

Ключові слова: радіологи/рентгенологи, іонізуюче випромінювання, периферична кров, лімфоцити, показники окисного метаболізму, апоптоз.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023. Вип. 28. С. 191–205. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-191-205

O. A. Glavin¹✉, E. A. Domina¹, V. S. Ivankova², V. M. Mikhailenko¹, L. I. Makovetska¹,
T. V. Khrulenko², M. O. Druzhyina¹

¹R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, 45 Vasylykivska Str., Kyiv, 03022, Ukraine

²NPO «National Cancer Institute», Ministry of Health of Ukraine, 33/43 Youlii Zdanovskoyi Str., Kyiv, 03022, Ukraine

INTENSITY OF OXIDATIVE PROCESSES IN BLOOD AND LEVEL OF APOPTOSIS IN BLOOD LYMPHOCYTES IN RADIOLOGISTS/X-RAY TECHNOLOGIES EXPOSED TO SMALL DOSES OF IONIZING RADIATION

Objective: to determine the presence of changes in peripheral blood parameters, characterizing its redox state, and the level of apoptosis of lymphocyte in radiologists/x-ray technologies who, due to their official duties, are exposed to small doses of ionizing radiation.

Object and methods: The work was performed on blood samples of 45 professionals radiologists/x-ray technologies and 52 conventionally healthy individuals (control group). The content of malondialdehyde and sulfhydryl groups of proteins and peptides (-SH) in blood plasma was determined; catalase enzyme activity and the ratio of pro-antioxidant processes in hemolysates, the level of superoxide anion-radical (O_2^{\bullet}) generation, the total production of free radical compounds (reactive forms of oxygen and nitrogen) and the level of apoptosis of peripheral blood lymphocytes (PBL).

Results: The content of malondialdehyde in the blood of professionals was increased by 1.49 times and the content of -SH was decreased by 1.67 times compared to conventionally healthy individuals. An increase in the level of O_2^{\bullet} production by 1.56 times was observed for PBL. The obtained results indicate a shift in the ratio between antioxidant and pro-oxidant processes towards the latter, which is confirmed by a 1.49-fold increase of this index. The level for PBL apoptosis was reduced by 1.35 times. For professionals, against the background of increased generation of O_2^{\bullet} , a reliable direct correlation was observed between the indicator of apoptosis and the total production of free radical compounds, and between the latter and the level of apoptosis of lymphocytes, which was not noted for the conventionally healthy individuals group.

Conclusion: A change in the ratio between pro- and antioxidant processes in the blood was found for professionals who are in contact with sources of ionizing radiation, which indicates the possibility of the development of oxidative stress, and the consequence of a reduced level of apoptosis of lymphocytes may be the danger of accumulating genetic damage in these cells.

Key words: radiologists/X-ray techniques, ionizing radiation, peripheral blood, lymphocytes, indicators of oxidative metabolism, apoptosis.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2023;28:191-205. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-191-205

ВСТУП

Вплив іонізуючого випромінювання (ІВ) на організм людини може призводити до розвитку широкого спектру захворювань кровотворної системи, очей, шкіри та виникнення радіаційно-асоційованих пухлин [1]. В той же час, все більше верств населення зазнають впливу малих доз ІВ при проведенні медичних досліджень. Тому триває дискусія щодо небезпечності їх частого призначення з огляду на користь для лікування та шкоди від впливу ІВ, виходячи з лінійної безпорогової гіпо-

INTRODUCTION

The impact of ionizing radiation (IR) on the human body causes a wide range of diseases of the hematopoietic system, eyes, skin and the occurrence of radiation-associated tumors [1]. At the same time, more and more segments of the population are exposed to small doses of IR during medical research. Therefore, there is an ongoing discussion regarding the danger of their frequent use due to the benefits for treatment and the harm from exposure to IR based on the linear hypothesis of the non-

✉ Oleksiy A. Glavin, e-mail: veterok61@ukr.net

тези дії радіації [2, 3]. При цьому дослідники привертають увагу до того факту, що ефекти малих доз ІВ можуть бути більш вираженими, ніж очікувалося, виходячи з лінійної екстраполяції від більш високих доз [4], та назавжди змінювати імунітет, прискорювати старіння імунної системи і стати підґрунтям розвитку широкого спектру патофізіологічних змін, включаючи ранній початок вікових дегенеративних розладів та раку [5]. З іншого боку, показано, що низькодозова променева терапія проявляє корисні, протизапальні та знеболювальні властивості при хронічних запальних та дегенеративних захворюваннях, а дія низьких доз ІВ може стимулювати розвиток адаптивних реакцій організму [5, 6].

Якщо стосовно пацієнтів стоїть вибір між користю від встановлення більш точного діагнозу та ефективного лікування і шкодою внаслідок опромінення при проведенні обстежень, то для медичного персоналу, задіяного у виконанні таких діагностичних та лікувальних процедур, в основному йдеться лише про можливі негативні наслідки тривалого впливу на їх організм малих доз ІВ.

Показано, що тривале опромінення медичних працівників малими дозами радіації може призвести до виникнення вузликів щитоподібної залози, розвитку гіпотиреозу та раку щитоподібної залози, причому в останньому випадку ризик для жінок значно вищий, ніж для чоловіків [7–9].

Поширеними для радіологів і медичних працівників, що працюють у сфері дії ІВ, є пошкодження ока [10]. У 16,4 % обстежених радіологічних операторів із більш ніж 10-річним терміном проведення процедур під рентгенологічним контролем спостерігалось сочевицеподібне помутніння кришталика [11]. Професійний вплив низьких доз ІВ може спричинити розвиток катаракти [12], причому рівень захворюваності значно варіює залежно від професійних обов'язків. Найбільшу частоту розповсюдження цього захворювання виявлено у техніків-радіологів, а низький рівень захворюваності – у медичних сестер і працівників відділень ядерної медицини [13]. Також, ризик розвитку катаракти за професійного опромінення зростає серед осіб похилого віку та у хворих на цукровий діабет [14].

За даними M. G. Andreassi зі співавт. [15], існує зв'язок між надлишковим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань внаслідок дії низьких доз ІВ та скороченням довжини теломер, яке свідчить про прискорене старіння судин і розвиток раннього атеросклерозу.

threshold effect of radiation. [2, 3]. At the same time, the researchers draw attention to the fact that the effects of low doses of IR may be more pronounced than expected based on linear extrapolation from higher doses [4] and permanently alter immunity, accelerate the aging of the immune system and be the basis for the development of a wide range of pathophysiological changes, including early onset of age-related degenerative disorders and cancer [5]. On the other hand, it has been shown that low-dose radiation therapy has beneficial anti-inflammatory and analgesic properties in chronic inflammatory and degenerative diseases, and the action of low doses of IR can stimulate the development of adaptive responses of the body [5, 6].

If for patients there is a choice between the benefits of establishing a more accurate diagnosis and the effectiveness of treatment and the harm caused by radiation during examinations, then for the medical personnel involved in the performance of such diagnostic and therapeutic procedures, it is mainly only about the possible negative consequences of prolonged exposure of their body to small doses of IR.

It has been shown that long-term exposure of medical workers to low doses of radiation can lead to the occurrence of thyroid nodules, the development of hypothyroidism and thyroid cancer, and in the latter case, the risk for women is much higher than for men [7–9].

Eye injuries are common for radiologists and medical professionals working in the field of IR exposure [10]. In 16.4 % of examined radiological operators with more than 10 years of performing procedures under radiological control, lenticular opacification was observed [11]. Occupational exposure to low doses of IR can cause the development of cataracts [12], and the incidence rate varies significantly depending on occupational duties. The highest prevalence of this disease was found in radiology technicians, and the lowest incidence rate in nurses and employees of nuclear medicine departments [13]. Also, the risk of developing cataracts from occupational exposure is increased among the elderly and diabetics [14].

According to Andreassi M.G. et al. [15], there is an association between an excess risk of cardiovascular disease due to the action of low doses of IR and a reduction in the length of the heat meter, indicating accelerated aging of blood vessels and the development of early atherosclerosis.

Зафіксовано виникнення різноманітних онкологічних захворювань, у тому числі, раку головно-го мозку у осіб, які зазнають професійного впливу ІВ [16]. За даними F. R. Wang зі співавт. [17], опромінення рентгенологів діагностів пов'язане зі значно підвищеним ризиком виникнення раку, особливо раку молочних залоз та стравоходу. Однак, враховуючи відсутність порогової дози ІВ для ініціювання раку та можливість одночасної дії двох або більшої кількості канцерогенних агентів, важко визначити радіаційне опромінення як основну причину професійного раку [18].

У багатьох дослідженнях показано виникнення генетичних ушкоджень в осіб, які зазнавали впливу опромінення при виконанні професійних обов'язків. Так, за тривалого впливу низьких доз ІВ спостерігаються підвищені рівні пошкоджень ядерної ДНК, утворення мікроядер та виникнення хромосомних аберацій нестабільного типу [19, 20]. Слід зазначити, що такі зміни можуть спостерігатися і в разі нижчих за допустимі межі поглинених доз [21, 22], а ступінь пошкоджень залежить від багатьох факторів, таких як стать, вік обстежених, фізична активність, вживання алкоголю та куріння, стаж роботи і частота опромінення на протязі життя [22–24].

Значна частина ефектів ІВ пов'язана з утворенням надлишкових кількостей активних форм кисню (АФК) як за безпосередньої дії ІВ, так і при тривалому утворенні підвищених рівнів АФК внаслідок пошкодження та зміни функціонального стану мітохондрій [25, 26]. В свою чергу, виникнення радіаційно-індукованого окислювального стресу відіграє важливу роль у формуванні генетичних та епігенетичних змін в опромінені клітинах та їх нащадках [27, 28]. В дослідженні J. Mrdjanovic зі співавт. [19] показано розвиток окисного стресу, підвищений рівень пошкоджень ДНК та погіршення аналізів крові у працівників лікарень, які зазнавали професійного впливу протипухлинних препаратів та низьких доз ІВ. Автори пропонують розглянути можливість визначення параметрів окисного стресу на додаток до рутинних аналізів під час періодичних медичних оглядів.

Зміни складу формених елементів крові у медичних працівників, які працюють з джерелами ІВ, показано і в інших дослідженнях [29]. Особливий інтерес для оцінки можливих негативних ефектів ІВ представляють лімфоцити периферичної крові (ЛПК) з огляду на їх високу радіочутливість, яка обумовлена високим рівнем продукції АФК в мітохондріальній ДНК

The development of various oncological diseases, including brain cancer, has been recorded in people who are exposed to occupational IR [16]. According to Wang F.R. et al., radiation exposure of diagnostic radiologists is associated with a significantly increased risk of cancer, especially breast and esophageal cancer [17]. However, given the absence of a threshold dose of IR for cancer initiation and the possibility of the simultaneous action of two or more carcinogenic agents, it is difficult to identify radiation exposure as the main cause of occupational cancer [18].

Many studies have shown the occurrence of genetic damage in individuals exposed to radiation in the course of their professional duties. Thus, with prolonged exposure to low doses of IR, increased levels of damage to nuclear DNA, the formation of micronuclei, and the occurrence of unstable chromosomal aberrations are observed [19, 20]. It should be noted that such changes can also be observed in the case of below acceptable limits of absorbed doses [21, 22], and the degree of damage depends on many factors, such as gender, age of the examined, physical activity, alcohol consumption and smoking, work experience and frequency of exposure during life [22–24].

A significant part of the effects of IR is associated with the formation of excess amounts of reactive oxygen species (ROS) both under the direct action of IS and during the long-term formation of elevated ROS levels due to damage and changes in the functional state of mitochondria. [25, 26]. In turn, the occurrence of radiation-induced oxidative stress plays an important role in the formation of genetic and epigenetic changes in irradiated cells and their descendants [19, 27]. A study by Mrdjanovic J. et al. [28] showed the development of oxidative stress, increased levels of DNA damage, and deterioration of blood tests in hospital workers exposed to occupational exposure to anticancer drugs and low doses of IR. The authors propose to consider the possibility of determination of oxidative stress parameters in addition to routine analyzes during periodic medical examinations [28].

Changes in the composition of blood cells in medical workers working with IR sources are also shown in other studies [29]. Peripheral blood lymphocytes (PBL) are of particular interest for assessing the possible negative impact of IR due to their high radiosensitivity, which is associated with the high level of ROS production in the mitochondrial DNA

цих клітин після опромінення [30], а також їх доступністю для проведення досліджень.

МЕТА

Визначити наявність змін показників периферичної крові, що характеризують її окисно-відновний стан, та рівень апоптозу лімфоцитів у радіологів/рентгенологів, які у зв'язку зі службовими обов'язками зазнають впливу малих доз іонізуючого випромінювання.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роботу виконано на зразках крові 45 професіоналів (ПР) радіологів/рентгенологів, які при виконанні службових обов'язків зазнають впливу ІВ, та 52 умовно здорових осіб (УЗО). Усі добровольці, які взяли участь у дослідженні, надали інформаційну згоду, виходячи з принципів проведення біомедичних досліджень, викладених у Гельсінській Декларації Всесвітньої медичної асоціації. Зразки периферичної крові відбирали у стерильні пробірки Vacutainer (об'єм 6 мл, антикоагулянт Li-гепарин). Транспортування та зберігання зразків проводили при температурі 3–5 °С.

Виділення плазми та лімфоцитів з периферичної крові. Плазму отримували центрифугуванням (15 хв при 400 g) і зберігали при -20 °С. ЛПК виділяли з використанням Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (Sigma-Aldrich) згідно з інструкцією виробника [31]. Підрахунок кількості живих клітин проводили з суправітальним фарбуванням трипановим синім (Sigma) [32].

Визначення білка у плазмі крові проводили спектрофотометричним методом Greenberg при довжині хвилі 590 нм на спектрофотометрі Agilent 8453 (USA) [33]. Для побудови калібрувальної кривої використовували стандартний білковий розчин АГАТ-Калібратор «Загальний білок» (Агат-мед), призначений для використання у медичних лабораторіях.

Визначення малонового діальдегіду (МДА). Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові оцінювали за вмістом МДА у плазмі. Вимірювання забарвлення в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою [34] проводили на спектрофотометрі Agilent 8453 (USA). Довжина хвилі 532 нм, ширина кювети 1 см. Під час проведення розрахунків використовували молярний коефіцієнт екстинкції МДА ($\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$) та перераховували його вміст на кількість білка – мкмоль/г.

Визначення вмісту сульфгідрильних груп білків і пептидів (СГ) у плазмі крові проводили спектрофото-

of these cells after irradiation, [30], as well as their availability for research.

OBJECTIVE

To determine the presence of changes in peripheral blood parameters, characterizing its redox state, and the level of apoptosis of lymphocyte in radiologists/x-ray technologies who, due to their official duties, are exposed to small doses of ionizing radiation.

OBJECT AND METHODS

The work was performed on blood samples of 45 professionals (PR) radiologists/X-ray technologists who are exposed to IR during the performance of their duties, and 52 conditionally healthy persons (CHP). All volunteers who took part in the study gave informed consent based on the principles of conducting biomedical research as set out in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Peripheral blood samples were collected in sterile Vacutainer tubes (volume 6 ml, anticoagulant Li-heparin). Samples were transported and stored at a temperature of 3–5 °C.

Isolation of plasma and lymphocytes from peripheral blood. Plasma was obtained by centrifugation (15 min at 400 g) and stored at -200 °C. PBL was isolated using Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (Sigma-Aldrich) according to the manufacturer's instructions [31]. Counting the number of live cells was performed with supravital staining with trypan blue (Sigma) [32].

Determination of protein in blood plasma was carried out by the Greenberg spectrophotometric method at a wavelength of 590 nm on an Agilent 8453 spectrophotometer (USA) [33]. To build a calibration curve, we used a standard protein solution of the AGAT-calibrator «Total protein» (Agate-med) intended for use in medical laboratories.

Determination of malondialdehyde (MDA). The intensity of the lipid peroxidation (LP) in the blood was estimated by the content of MDA in the plasma. Measurement of staining in the reaction with 2-thio-barbituric acid [34] was carried out on an Agilent 8453 spectrophotometer (USA). The wavelength is 532 nm, the cuvette width is 1 cm. When performing calculations, we used the molar extinction coefficient of MDA ($\epsilon = 1.56 \cdot 10^5 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$) and recalculated its content to the amount of protein – $\mu\text{mol/g}$.

Determination of the content of sulfhydryl groups of proteins and peptides (-SH) in blood plasma was car-

метричним методом з використанням Ellman's Reagent (5,5-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid), Sigma-Aldrich [35]. Вміст зразка 0,9 мл 0,1 М фосфатного буфера pH 6,8 + 0,1 мл плазми / 0,9 % NaCl (контрольна проба). Реакцію запускали додаванням 0,04 мл 1,0 ммоль Ellman's Reagent у 10 ммоль фосфатному буфері pH 6,8 та інкубували зразки 40 хв за 37 °С. Реакцію зупиняли додаванням 3 мл етилового спирту та видаляли осад центрифугуванням (20 хв при 400 g). Вимірювання проводили за довжини хвилі 412 нм на спектрофотометрі Agilent 8453 (США), ширина кювети 1 см. При проведенні розрахунків використовували молярний коефіцієнт екстинкції ($\epsilon = 1,86 \cdot 10^5 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) та виражали вміст СГ у плазмі у мкмоль 2-нітро-5-тіобензоату/мг білка (мкмоль/мг).

Визначення активності каталази (КАТ). Активність ферменту визначали в гемолізатах крові (кров розведена дистильованою водою в 800 разів) за утворенням кольорового комплексу в реакції молібдату амонію з H_2O_2 [36] у модифікації для вимірювань на рідері для планшетів Sinergy HT (США). Реакцію запускали додаванням 0,04 мл гемолізату до 0,8 мл 30 мМ H_2O_2 та зупиняли через 10 хв внесенням 0,4 мл 4 % молібдату амонію. Вимірювання проводили на довжині хвилі 410 нм. Активність ферменту виражали в мілімоль H_2O_2 на міліграм білка за хвилину (ммоль/мг/хв) згідно з калібрувальною кривою.

Визначення прооксидантно-антиоксидантного співвідношення (ПАС) проводили в гемолізатах крові (кров розведена дистильованою водою у 400 разів) методом індукованої пероксидом водню хемілюмінесценції [37] на люменометрі AutoLumat LB 953 (Germany). Вимірювання хемілюмінесценції проводили упродовж 180 с та виражали в імпульсах за 180 с (імп./180 с).

Визначення інтенсивності генерації супероксидного аніону-радикалу ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Рівень генерації $\text{O}_2^{\cdot-}$ у ЛПК визначали з використанням хемілюмінесцентного методу, який заснований на використанні індикатора люцегініну [38] з деякими модифікаціями [37]. Вимірювання проводили на люменометрі AutoLumat LB 953 (Germany). Результати виражали в імпульсах за 72 с (імп./72 с).

Визначення інтенсивності генерації вільнорадикальних сполук (ВР – активні форми кисню та азоту). Рівень продукції ВР у ЛПК визначали з використанням флюоресцентного барвника 2',7'-Dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA, Sigma-Aldrich), який дозволяє оцінити загальний рівень

ried out by the spectrophotometric method using Ellman's Reagent (5,5-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid), Sigma-Aldrich [35]. Sample content 0.9 ml of 0.1 M phosphate buffer pH 6.8 + 0.1 ml of plasma / 0.9 % NaCl (control sample). The reaction was started by adding 0.04 ml of 1.0 mmol Ellman's Reagent in 10 mM phosphate buffer, pH 6.8, and the samples were incubated for 40 min for 37 °C. The reaction was stopped by adding 3 ml of ethyl alcohol and the precipitate was removed by centrifugation (20 min at 400 g). Measurements were performed at a wavelength of 412 nm on an Agilent 8453 spectrophotometer (USA), cuvette width 1 cm. When performing calculations, we used the molar extinction coefficient ($\epsilon = 1.86 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) and represented the content of -SH in plasma in μmol 2-nitro-5-thiobenzoate/mg protein ($\mu\text{mol}/\text{mg}$).

Catalase activity determination (CAT). Enzyme activity was determined in blood hemolysates (blood diluted 800 times with distilled water) by the formation of a colored complex in the reaction of ammonium molybdate with H_2O_2 [36] in the modification for measurements on the reader for plates Sinergy HT (USA). The reaction was started by adding 0.04 ml of hemolysate to 0.8 ml of 30 mM H_2O_2 and stopped after 10 min by adding 0.4 ml of 4 % ammonium molybdate. Measurements were performed at a wavelength of 410 nm. Enzyme activity was expressed in mmol H_2O_2 per mg of protein per minute (mmol/mg/min) according to the calibration curve.

Determination of the prooxidant-antioxidant ratio (PAR) was carried out in blood hemolysates (blood diluted 400 times with distilled water) by hydrogen peroxide-induced chemoluminescence [37] on the illuminometer AutoLumat LB 953 (Germany). Chemoluminescence measurements were carried out for 180 s and expressed in pulses per 180 s (pulse/180 s).

Determination of the intensity of superoxide anion-radical generation ($\text{O}_2^{\cdot-}$). The level of $\text{O}_2^{\cdot-}$ generation in PBL was determined using a chemoluminescent method based on the use of the indicator lucigenin [38] with some modifications [37]. Measurements were carried out on illuminometer AutoLumat LB 953 (Germany). The results were expressed in pulses per 72 s (pulse/72 s).

Determination of the intensity of generation of free radical compounds (FR – active forms of oxygen and nitrogen). The level of FR production in PBL was determined using a fluorescent dye 2',7'-Dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA, Sigma-Aldrich), which allows to estimate the general level of forma-

утворення реактивних форм кисню та азоту [39, 40] з деякими модифікаціями [37]. Вимірювання флюоресценції ($\lambda_{ex} = 485$ нм, $\lambda_{em} = 528$ нм) проводили на рідері для планшетів Sinergy HT (США). Результати виражали в умовних одиницях на 10^3 клітин за годину (ум. од./ 10^3 кл./год).

Визначення кількості лімфоцитів у стані апоптозу (АП). Частку гіподиплоїдних клітин у ЛПК визначали методом проточної цитометрії [41] з деякими модифікаціями [37]. Флюоресценцію клітин вимірювали на проточному цитофлуориметрі Beckman Coulter EPICS XL (Beckman Coulter, США). Для кількісного аналізу отриманих результатів використовували програму CELLQuest (BD Biosciences Pharmingen, США). Частку ЛПК у стані АП виражали у відсотках.

Статистичний аналіз результатів. За отриманими результатами підраховували стандартні статистичні показники. Достовірність відмінностей між групами визначали з використанням *t*-критерію Student та у непараметричному тесті Mann-Whitney. При кореляційному аналізі визначали рангову кореляцію за Spearman. Різницю вважали достовірною при $p \leq 0,05$ [42]. Обрахунок результатів проводили з використанням програм «MS Excel» та «OriginPro 2019».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У групи обстежених ПР, які при виконанні службових обов'язків контактують із джерелами ІВ, було вивчено зміни показників, що характеризують стан периферичної крові та лімфоцитів. В крові обстежених було визначено вміст МДА, як показник інтенсивності процесів ПОЛ, активність ферменту антиокисного захисту КАТ, вміст вільних СГ та загальний показник ПАС, який характеризує співвідношення між про- та антиокисними процесами. У ЛПК були визначені інтенсивність продукції $O_2 \cdot^-$ і ВР та рівень їх АП. Також були обстежені УЗО, які складала групу контролю (табл. 1).

Показано, що в крові ПР, у порівнянні з обстеженими особами групи контролю, підвищено вміст МДА (у 1,49 разу, $p \leq 0,05$), що свідчить про підвищення інтенсивності процесів ПОЛ. Отримані дані більшою мірою збігаються з результатами інших дослідників [43–46]. Також у нашому дослідженні було показано зниження вмісту СГ (у 1,67 разу, $p \leq 0,05$), що збігається з результатами, отриманими А. М. Gunduz, С. Demir [46].

Однак в ряді досліджень було отримано інші результати. V. B. Campos зі співавт. [47] не знайшли у крові обстежених ПР змін вмісту МДА, а I. M. Ahmad

tion of reactive forms of oxygen and nitrogen [39, 40] with some modifications [37]. Measurement of fluorescence ($\lambda_{ex} = 485$ nm, $\lambda_{em} = 528$ nm) were carried out on the reader for plates Sinergy HT (USA). The results were presented in conventional units per 1000 cells per hour (conv. unit/1000 cell/h).

Determination of the number of lymphocytes at the AP. The content of hypodiploid cells in the PBL was determined by flow cytometry [41] with some modifications [37]. Cell fluorescence was measured by flow cytometry Beckman Coulter EPICS XL (Beckman Coulter, USA). For the quantitative analysis of the obtained results the program CELLQuest (BD Biosciences Pharmingen, USA) was used. The part of PBL in the state of AP was expressed in %.

Statistical analysis of results. Based on the obtained results, standard statistical indicators were calculated. The significance of differences between groups was determined using the Student *t*-test and the nonparametric Mann-Whitney test. Spearman's rank correlation was determined during correlation analysis. The difference was considered reliable when $p \leq 0.05$ [42]. The results were calculated using the programs «MS Excel» and «OriginPro 2019».

RESULTS AND DISCUSSION

Changes in indicators characterizing the state of peripheral blood and lymphocytes in the group of examined PR, which, in the course of their official duties, come into contact with IR sources, were studied. In the blood of the examined, the content of MDA was determined as an indicator of the intensity of LP, the activity of the anti-oxidant enzyme CAT, the content of free -SH and the total PAR index, which characterizes the ratio between pro- and antioxidant processes. In lymphocytes, the intensity of $O_2 \cdot^-$ and FR production and the level of their AP were determined. Were also examined CHI who made up the control group (Table 1).

It was shown that the MDA content in the blood of RP, in comparison with the examined individuals of the control group, increased (by 1.49 times, $p \leq 0.05$), which indicates an increase of the intensity of LP. The obtained data largely coincide with the results of other researchers [43–46]. Also in our study, a decrease in the content of -SH was shown (by 1.67 times, $p \leq 0.05$), which coincides with the results obtained Gunduz A. M. & Demir C. [46].

However, in a number of studies, different results were obtained. Campos V. B. et al. [47] did not find

Таблиця 1

Показники, що характеризують інтенсивність про- і антиоксидантних процесів та рівень АП лімфоцитів в периферичній крові ПР та УЗО

Table 1

Indicators characterizing the intensity of pro- and antioxidant processes and the level of AP of lymphocytes in the peripheral blood of PR and CHI

	ПР / PR		УЗО / CHI	
	n	M ± m	n	M ± m
МДА, мкмоль/г // MDA, μmol/g	44	38,00 ± 2,68*	47	25,51 ± 1,36
СГ, ммоль // -SH, mmol	45	0,237 ± 0,009*	43	0,395 ± 0,013
КАТ, ммоль/мг/хв // CAT, mmol/mg/min	44	0,3863 ± 0,0158	47	0,4104 ± 0,0137
ПАС, імп./180 с // PAR, imp./180 s	44	22317 ± 1135*	47	15024 ± 823
O ₂ ·, імп./72 с // O ₂ ·, imp./72 s	44	1499 ± 173*	46	963 ± 79
ВР, ум. од./10 ³ кл./год // FR, conv. unit/10 ³ cells/h	42	27,55 ± 1,67	47	30,66 ± 2,21
АП, % // AP, %	39	4,549 ± 0,429*	42	6,128 ± 0,448

Примітка. * – достовірна різниця, $p \leq 0,05$.

Note. * – significant difference, $p \leq 0.05$.

зі співавт. [44] – змін концентрації відновленого глутатіону. L. Fang зі співавт. [48] показали, що в осіб, які зазнавали професійного впливу низьких доз рентгенівського випромінювання протягом більш ніж 20 років, спостерігається зниження вмісту МДА у крові.

У обстежених ПР не було виявлено змін активності ферменту антиоксидантного захисту КАТ. Подібні дані було отримано і I. M. Ahmad зі співавт. [44]. Однак, іншими дослідниками було показано, що у ПР, які контактують з джерелами ІВ, активність цього ферменту може бути як зниженою [45], так і підвищеною [46].

У лімфоцитах ПР спостерігався більш високий рівень продукції O₂· (у 1,56 разу, $p \leq 0,05$), ніж у контрольної групи, хоча загальний рівень продукції ВР їхніх ЛПК майже не відрізняється від показника для УЗО. При цьому рівень АП ЛПК у групі ПР був достовірно нижчим (у 1,35 разу, $p \leq 0,05$). Вважаємо, що знижений рівень апоптотичної загибелі лімфоцитів у ПР, які тривалий час зазнають дії малих доз ІВ, може бути однією з причин накопичення в цих клітинах генетичних пошкоджень, рівень яких може значно перевищувати розрахований на основі дозиметрії [49, 50].

Було проаналізовано наявність кореляції між загальним рівнем продукції ВР у ЛПК, інтенсивністю генерації O₂· та відсотком апоптотичних клітин. Для обстежених ПР встановлено наявність достовірної кореляції між рівнями продукції O₂· та ВР у ЛПК ($r = 0,418$, $p \leq 0,05$; рис. 1Б), чого не спостерігалось для УЗО ($r = -0,213$; рис. 1А). Також у ПР з інтенсивністю продукції ВР достовірно корелював рівень АП лімфоцитів ($r = 0,507$, $p \leq 0,05$;

changes in the content of MDA in the blood of the examined PR, and Ahmad I. M. et al. [44] – changes in the concentration of reduced glutathione. Fang L. et al. [48] have shown that people who have been professionally exposed to low doses of X-ray radiation for more than 20 years have a decrease in the content of MDA in the blood.

In the examined PR, no changes in the activity of the antioxidant protection enzyme CAT were found. Similar data was also obtained Ahmad I. M. et al. [44]. However, other researchers have shown that in PRs in contact with IS sources, the activity of this enzyme can be both reduced [45] and increased [46].

In PR lymphocytes, a higher level of O₂· production was observed (1.56 times, $p \leq 0.05$) than in the control group, although the overall level of FR production in their PBL practically does not differ from that for CHI. At the same time, the level of AP in the PBL of the PR group was significantly lower (by 1.35 times, $p \leq 0.05$). We believe that the reduced level of apoptotic death of lymphocytes in PR exposed to low doses of IR for a long time may be one of the reasons for the accumulation of genetic damage in these cells, the level of which may significantly exceed that calculated on the basis of dosimetry [49, 50].

The presence of a correlation between the total level of FR production in the PBL, the intensity of O₂· generation and the percentage of apoptotic cells was analyzed. For the surveyed PR, a significant correlation was found between the levels of O₂· and FR production in the PBL ($r = 0.418$, $p \leq 0.05$; Fig. 1B), which was not observed for CHI ($r = -0.213$; Fig. 1A). Also, for PR, the level of lymphocyte AP significantly correlated with the intensity of FR production

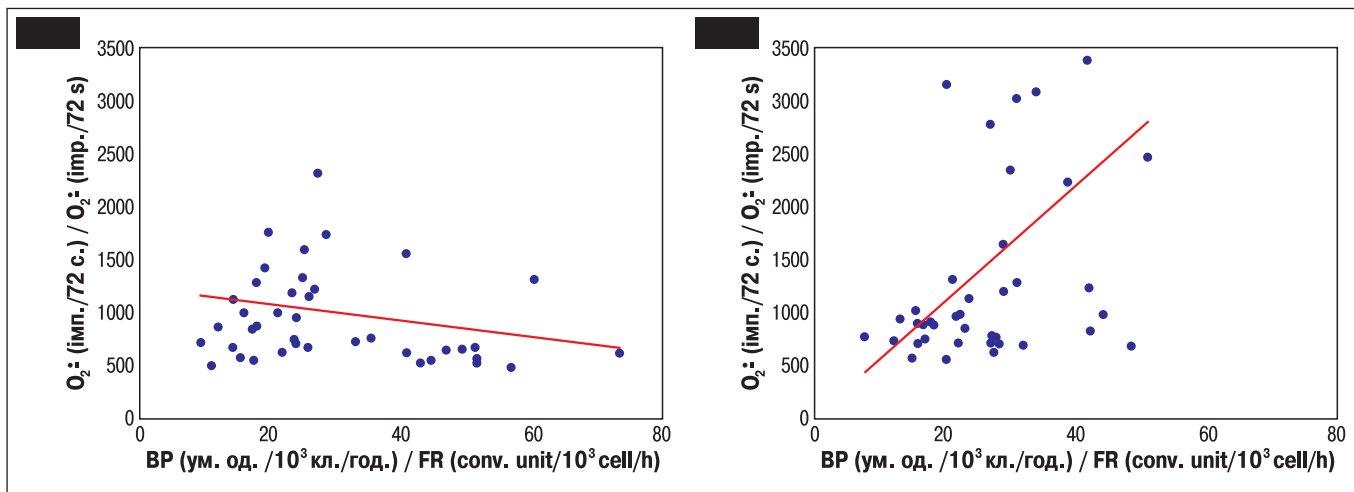


Рисунок 1. Кореляція між рівнями продукції ВР та $O_2\cdot^-$ у ЛПК у обстежених ПР та УЗО

А – УЗО ($r = -0,213$); Б – ПР ($r = 0,418, p \leq 0,05$); ● – індивідуальні показники; — — — лінійний тренд.

Figure 1. Correlation between the levels of FR and $O_2\cdot^-$ production in the PBL in the examined PR and CHI

А – CHI ($r = -0,213$); Б – PR ($r = 0,418, p \leq 0,05$); ● – individual indicators; — — — linear trend.

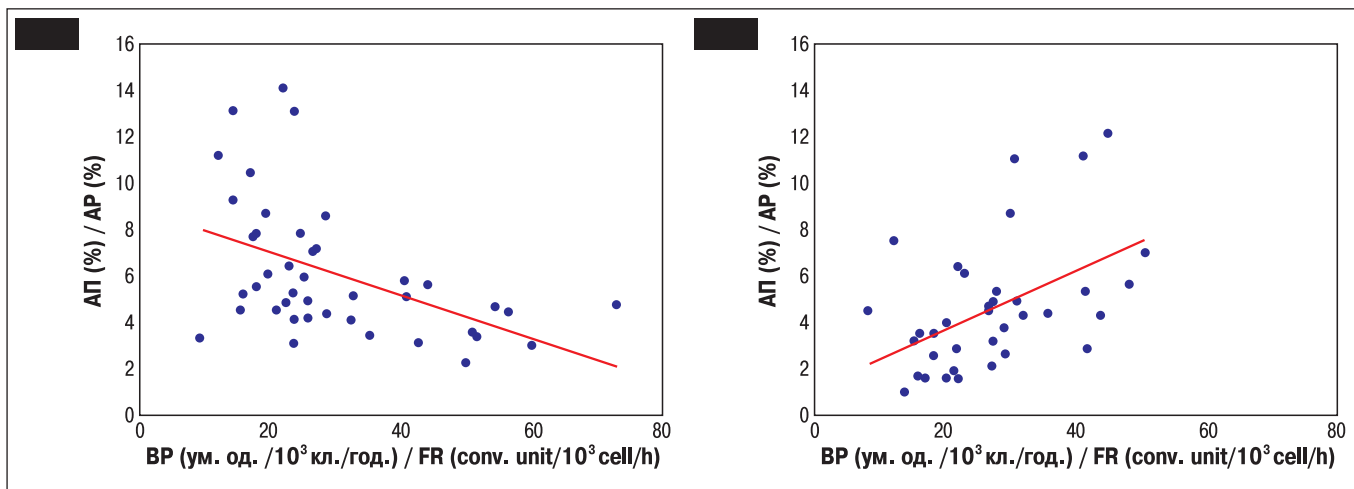


Рисунок 2. Кореляція між рівнями продукції ВР у ЛПК та часткою цих клітин у стані АП у обстежених ПР та УЗО

А – УЗО ($r = -0,126$); Б – ПР ($r = 0,507, p \leq 0,05$); ● – індивідуальні показники; — — — лінійний тренд.

Figure 2. Correlation between the levels of production of FR and apoptotic cells in the PBL of the studied PR

рис. 2Б), чого, також, не було виявлено для осіб контрольної групи ($r = -0,126$; рис. 2А). В той же час, достовірної кореляції між рівнями генерації $O_2\cdot^-$ у ЛПК та їх АП не було як для ПР ($r = 0,186$), так і УЗО ($r = 0,219$).

Таким чином, зміни, що спостерігались у периферичній крові та лімфоцитах обстежених ПР, які тривалий час зазнавали дії малих доз ІВ, свідчать про зсув балансу між про- та антиоксидантними процесами у їхній крові в бік останніх, що підтверджується достовірним ($p \leq 0,05$) зростанням комплексного показника ПАС у їх крові порівняно з контрольною групою, в 1,49 рази. Про такі зміни в ЛПК обстежених ПР опосередковано свідчать

($r = 0,507, p \leq 0,05$; Fig. 2B), which was also not found in the control group ($r = -0,126$; Fig. 2A). At the same time, there was no significant correlation between the levels of $O_2\cdot^-$ generation in the PBL and their AP for both PR ($r = 0,186$) and CHI ($r = 0,219$).

Thus, the changes observed in the peripheral blood and lymphocytes of the examined PRs, which experienced the effects of low doses of IR for a long time, indicate a shift in the balance between antioxidant and prooxidant processes in their blood towards the latter, which is confirmed by a significant ($p \leq 0,05$) increase of the complex indicator of PAR in their blood compared to the control group by 1.49 times. Such changes in the PBL of the examined PR are

значення коефіцієнта кореляції між продукцією ВР та генерацією $O_2 \cdot$ або рівнем АП у цих клітинах. У випадку ПР вони мали позитивне значення, а у разі УЗО негативне. Отримані результати свідчать про необхідність проведення ретельних диспансерних обстежень медичного персоналу, що зазнає впливу ІВ. До таких обстежень доцільно включати визначення SH-груп, ПАС та проведення хромосомних G_0 - і G_2 -тестів з метою запобігання виникненню радіаційно асоційованих захворювань [51]. На думку S. Gaetani зі співавт. [49], особливу увагу слід приділяти тим особам, де зафіксовані випадки виникнення раку у споріднених осіб, оскільки для них характерні більш високий рівень накопичення пошкоджень ДНК у ЛПК та знижений рівень їх репарації.

ВИСНОВКИ

1. У периферичній крові медичних працівників, які тривалий час зазнають дії малих доз ІВ, виявлено зміни, що свідчать про можливість розвитку окисного стресу, а саме: зростання показника ПАС, підвищений вміст МДА і знижена концентрація СГ у крові та підвищений рівень генерації $O_2 \cdot$ у лімфоцитах.
2. Показано зростання частки цитотоксичного $O_2 \cdot$ у загальному пулі продукції ВР для ЛПК медичних працівників, які тривалий час зазнають дії малих доз ІВ.
3. Знижений рівень АП у ЛПК медичних працівників, які зазнають професійного опромінення, та зміни співвідношення між антиоксидантними та прооксидантними процесами у крові у бік останніх свідчать про небезпеку накопичення генетичних пошкоджень в цих клітинах.

Джерела фінансування

Дослідження виконано за рахунок коштів державного замовлення на науково-технічну продукцію Міністерства освіти та науки України за договором ДЗ / 27-2017 від 14.11.2017 в рамках виконання науково-технічної роботи «Радіобіологічне обґрунтування первинної індивідуальної профілактики радіаційно-асоційованого раку».

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

indirectly evidenced by the values of the correlation coefficient between the production of FR and the generation of $O_2 \cdot$ or the level of AP in these cells. In the case of PR, they had a positive value, and in the case of CHI, they had a negative value. The obtained results indicate the need for thorough dispensary of medical personnel exposed to IR. It is advisable to include in such examinations the determination of -SH, PAR, as well as chromosomal G_0 - and G_2 -tests in order to prevent the occurrence of radiation-associated diseases [51]. According to Gaetani S. et al [49], special attention should be paid to those individuals for whom cancer cases have been recorded in relatives, since they are characterized by a higher level of accumulation of DNA damage in the PBL and a reduced level of their repair.

CONCLUSIONS

1. In the peripheral blood of medical workers exposed to low doses of IR for a long time, changes were revealed that indicate the possibility of developing oxidative stress. Namely, an increase in the PAR index, an increased content of MDA and a reduced concentration of -SH in the blood, and an increased level of $O_2 \cdot$ generation in lymphocytes.
2. An increase in the share of cytotoxic $O_2 \cdot$ in the total pool of FR products for the PBL of medical workers exposed to low doses of IR for a long time is shown.
3. The reduced level of AP in the PBL of medical workers, who are professionally exposed to ionizing radiation, and changes in the ratio between antioxidant and prooxidant processes in the blood towards the latter indicate the danger of accumulation of genetic damage in these cells.

Funding

The study was carried out at the expense of the state order for scientific and technical products of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the contract DZ / 27-2017 dated 11.14.2017 as part of the scientific and technical work «Radiobiological substantiation of primary individual prevention of radiation-associated cancer».

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wilczynska U., Szeszenia-Dabrowska N. Wilczynska U. Choroby zawodowe działaniem promieniowania jonizującego w Polsce w latach 1971–2006. *Med. Pr.* 2008. Vol. 59, no. 1. P. 1-8.
2. Oakley P. A., Harrison D. E. Death of the ALARA radiation protection principle as used in the medical sector. *Dose Response.* 2020. Vol. 18, no 2. P. 1559325820921641. doi: 10.1177/1559325820921641.
3. Oakley P. A., Ehsani N. N., Harrison D. E. 5 Reasons why scoliosis X-rays are not harmful. *Dose Response.* 2020. Vol. 18, no. 3. P. 1559325820957797. doi: 10.1177/1559325820957797.
4. Low doses of gamma-radiation induce nonlinear dose responses in mammalian and plant cells / S. I. Zaichkina, O. M. Rozanova, G. F. Aptikaeva et al. *Nonlinearity Biol. Toxicol. Med.* 2004. Vol. 2, no. 3. P. 213-221. doi: 10.1080/15401420490519861.
5. Low dose ionizing radiation effects on the immune system / K. Lumniczky, N. Impens, G. Armengol et al. *Environ. Int.* 2021. Vol. 149. P. 106212. doi: 10.1016/j.envint.2020.106212.
6. Sacks B., Siegel J. A. Preserving the anti-scientific linear no-threshold myth: authority, agnosticism, transparency, and the standard of care. *Dose Response.* 2017. Vol. 15, no. 3. P. 1559325817717839. doi: 10.1177/1559325817717839.
7. Low dose ionizing radiation exposure and risk of thyroid functional alterations in healthcare workers / D. L. Cioffi, L. Fontana, V. Leso et al. *Eur. J. Radiol.* 2020. Vol. 132. P. 109279. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109279.
8. Effect of low-dose ionizing radiation exposure on thyroid function in a medical occupational population / L. Tu, S. L. Wang, Q. Dong et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2018; Vol. 36, no 2. P. 91–94. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.02.003.
9. Occupational radiation exposure of health professionals and cancer risk assessment for Lithuanian nuclear medicine workers / D. Adliene, B. Grieciene, K. Skovorodko et al. *Environ. Res.* 2020. Vol. 183. P. 109144. doi: 10.1016/j.envres.2020.109144.
10. Radiation-induced cerebro-ophthalmic effects in humans / K. N. Loganovsky, D. Marazziti, P. A. Fedirko et al. *Life (Basel).* 2020. Vol. 10, no. 4. P. 41. doi: 10.3390/life10040041.
11. Risk of radiation-induced lens opacities among surgeons and interventional medical staff / L. Coppeta, A. Pietroiusti, A. Neri et al. *Radiol. Phys. Technol.* 2019. Vol. 12, no. 1. P. 26–29. doi: 10.1007/s12194-018-0487-9.
12. Positive association between low-dose ionizing radiation and cataract risk: results from a meta-analysis / F. Wang, Q. Fang, J. Wan et al. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2018. Vol. 11, no. 9. P. 9085–9100.
13. Milacic S. Risk of occupational radiation-induced cataract in medical workers. *Med. Lav.* 2009. Vol. 100, no. 3. P. 178–186.
14. Occupational radiation exposure and excess additive risk of cataract incidence in a cohort of US radiologic technologists / M. P. Little, E. K. Cahoon, C. M. Kitahara et al. *Occup. Environ. Med.* 2020. Vol. 77, no. 1. P. 1-8. doi: 10.1136/oemed-2019-105902.

REFERENCES

1. Wilczynska U, Szeszenia-Dabrowska N. [Occupational diseases caused by ionizing radiation in Poland, 1971–2006]. *Med Pr.* 2008; 59(1):1-8. Polish.
2. Oakley PA, Harrison DE. Death of the ALARA radiation protection principle as used in the medical sector. *Dose Response.* 2020;18(2): 1559325820921641. doi: 10.1177/1559325820921641.
3. Oakley PA, Ehsani NN, Harrison DE. 5 reasons why scoliosis x-rays are not harmful. *Dose Response.* 2020;18(3):1559325820957797. doi: 10.1177/1559325820957797.
4. Zaichkina SI, Rozanova OM, Aptikaeva GF, Achmadieva ACh, Klokov DY. Low doses of gamma-radiation induce nonlinear dose responses in Mammalian and plant cells / *Nonlinearity Biol Toxicol Med.* 2004;2(3):213-221. doi: 10.1080/15401420490519861.
5. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candeias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. *Environ Int.* 2021;149:106212. doi: 10.1016/j.envint.2020.106212.
6. Sacks B, Siegel JA. Preserving the anti-scientific linear no-threshold myth: authority, agnosticism, transparency, and the standard of care. *Dose Response.* 2017;15(3):1559325817717839. doi: 10.1177/1559325817717839.
7. Cioffi DL, Fontana L, Leso V, Dolce P, Vitale R, Vetrani I, et al. Low dose ionizing radiation exposure and risk of thyroid functional alterations in healthcare workers. *Eur J Radiol.* 2020;132:109279. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109279.
8. Tu L, Wang SL, Dong Q., Song HY, Li XT, Tan CP, Dong X. [Effect of low-dose ionizing radiation exposure on thyroid function in a medical occupational population]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2018;36(2):91-94. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.02.003.
9. Adliene D, Grieciene B, Skovorodko K, Laurikaitiene J, Puiso J. Occupational radiation exposure of health professionals and cancer risk assessment for Lithuanian nuclear medicine workers. *Environ Res.* 2020;183:109144. doi: 10.1016/j.envres.2020.109144.
10. Loganovsky KN, Marazziti D, Fedirko PA, Kuts KV, Antypchuk KY, Perchuk IV et al. Radiation-induced cerebro-ophthalmic effects in humans. *Life (Basel).* 2020;10(4):41. doi: 10.3390/life10040041.
11. Coppeta L, Pietroiusti A, Neri A, Spataro A, De Angelis E, Perrone S, Magrini A. Risk of radiation-induced lens opacities among surgeons and interventional medical staff. *Radiol Phys Technol.* 2019;12(1):26-29. doi: 10.1007/s12194-018-0487-9.
12. Wang F, Fang Q, Wan J, Yang X, Zhu B. Positive association between low-dose ionizing radiation and cataract risk: results from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(9):9085-9100.
13. Milacic S. Risk of occupational radiation-induced cataract in medical workers. *Med Lav.* 2009;100(3):178-186.
14. Little MP, Cahoon EK, Kitahara CM, Little MP, Cahoon EK, Kitahara CM et al. Occupational radiation exposure and excess additive risk of cataract incidence in a cohort of US radiologic technologists. *Occup Environ Med.* 2020;77(1):1-8. doi: 10.1136/oemed-2019-105902.

15. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff / M. G. Andreassi, E. Piccaluga, L. Gargani et al. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015. Vol. 8, no. 4. P. 616–627. doi: 10.1016/j.jcin.2014.12.233.
16. Healthcare workers occupationally exposed to ionizing radiation exhibit altered levels of inflammatory cytokines and redox parameters / I. M. Ahmad, M. Y. Abdalla, T. A. Moore et al. *Antioxidants (Basel)*. 2019. Vol. 8, no. 1. P. 12. doi: 10.3390/antiox8010012.
17. Nested case-control study of occupational radiation exposure and breast and esophagus cancer risk among medical diagnostic X ray workers in Jiangsu of China / F. R. Wang, Q. Q. Fang, W. M. Tang et al. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16, no. 11. P. 4699–4704. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.11.4699.
18. Radiation-related occupational cancer and its recognition criteria in South Korea / S. Seo, D. Lee, K. M. Seong et al. *Ann. Occup. Environ. Med.* 2018. Vol. 30, no. 9. doi: 10.1186/s40557-018-0219-y.
19. Analysis of chromosomal aberrations frequency, haematological parameters and received doses by nuclear medicine professionals / J. Djokovic-Davidovic, A. Milovanovic, J. Milovanovic et al. *J. BUON.* 2016. Vol. 21, no. 5. P. 1307-1315.
20. Cytogenetic status of interventional radiology unit workers occupationally exposed to low-dose ionising radiation: A pilot study / M. Geric, J. Popic, G. Gajski, V. Garaj-Vrhovac. *Mutat. Res.* 2019. Vol. 843: P. 46–51. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.10.001.
21. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of hospital staff occupationally exposed to low doses of ionizing radiation / A. Eken, A. Aydin, O. Erdem et al. *Toxicol. Ind. Health.* 2010. Vol. 26, no. 5. P. 273–280. doi: 10.1177/0748233710365693.
22. Genotoxic risk in health-care professionals occupationally exposed to low doses of ionizing radiation / F. M. R. da Silva-Junior, R. A. Tavella, C. L. F. Fernandes et al. *Toxicol. Ind. Health.* 2020. Vol. 35, no. 5. P. 356–370. doi: 10.1177/0748233720932081.
23. Genotoxicity associated with ¹³¹I and ^{99m}Tc exposure in nuclear medicine staff: a physical and biological monitoring study / J. Miszczyk, A. Galas, A. Panek et al. *Cells.* 2022; Vol. 11, no. 10. P. 1655. doi: 10.3390/cells11101655.
24. Cytogenetic monitoring of peripheral blood lymphocytes from medical radiation professionals occupationally exposed to low-dose ionizing radiation / X. L. Tian, X. Lu, T. J. Cai et al. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2021. Vol. 867. P. 503370. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503370.
25. Shrishrimal S., Kosmacek E. A., Oberley-Deegan R. E. Reactive oxygen species drive epigenetic changes in radiation-induced fibrosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. 2019. P. 4278658. doi: 10.1155/2019/4278658.
26. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies / E. Pernot, J. Hall, S. Baatout et al. *Mutat. Res.* 2012. Vol. 751, no. 2. P. 258–286. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.
15. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Fata F et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(4):616-627. doi: 10.1016/j.jcin.2014.12.233.
16. Ahmad IM, Abdalla MY, Moore TA, Bartenhagen L, Case AJ, Zimmerman MC. Healthcare workers occupationally exposed to ionizing radiation exhibit altered levels of inflammatory cytokines and redox parameters. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(1):12. doi: 10.3390/antiox8010012.
17. Wang FR, Fang QQ, Tang WM, Xu XS, Mahapatra T, Mahapatra S et al. Nested case-control study of occupational radiation exposure and breast and esophagus cancer risk among medical diagnostic x ray workers in Jiangsu of China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(11):4699-4704. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.11.4699.
18. Seo S, Lee D, Seong KM, Park S, Kim SG, Won JU, Jin YW. Radiation-related occupational cancer and its recognition criteria in South Korea. *Ann Occup Environ Med.* 2018;30(9). doi: 10.1186/s40557-018-0219-y.
19. Djokovic-Davidovic J, Milovanovic A, Milovanovic J, Antic V, Gajic M. Analysis of chromosomal aberrations frequency, haematological parameters and received doses by nuclear medicine professionals. *J BUON.* 2016;21(5):1307-1315.
20. Geric M, Popic J, Gajski G, Garaj-Vrhovac V. Cytogenetic status of interventional radiology unit workers occupationally exposed to low-dose ionising radiation: A pilot study. *Mutat Res.* 2019;843:46-51. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.10.001.
21. Eken A, Aydin A, Erdem O, Akay C, Sanal HT, Soykut B, et al. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of hospital staff occupationally exposed to low doses of ionizing radiation. *Toxicol Ind Health.* 2010;26(5):273-280. doi: 10.1177/0748233710365693.
22. Silva-Junior FMRD, Tavella RA, Fernandes CLF, Mortola AS, Peraza GG, Garcia EM. Genotoxic risk in health-care professionals occupationally exposed to low doses of ionizing radiation. *Toxicol Ind Health.* 2020;36(5):356-370. doi: 10.1177/0748233720932081.
23. Miszczyk J, Galas A, Panek A, Kowalska A, Kostkiewicz M, Borkowska E, Brudecki K. Genotoxicity associated with ¹³¹I and ^{99m}Tc exposure in nuclear medicine staff: a physical and biological monitoring study. *Cells.* 2022;11(10):1655. doi: 10.3390/cells11101655.
24. Tian XL, Lu X, Cai TJ, Lyu YM, Tian M, Liu QJ. Cytogenetic monitoring of peripheral blood lymphocytes from medical radiation professionals occupationally exposed to low-dose ionizing radiation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2021;867:503370. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503370.
25. Shrishrimal S, Kosmacek EA, Oberley-Deegan RE. Reactive oxygen species drive epigenetic changes in radiation-induced fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4278658. doi: 10.1155/2019/4278658.
26. Pernot E, Hall J, Baatout S, Benotmane MA, Blanchardon E, Bouffler S et al. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epi-

27. Belli M., Tabocchini M.A. Ionizing radiation-induced epigenetic modifications and their relevance to radiation protection. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, no. 17. P. 5993. doi: 10.3390/ijms21175993.
28. The oxidative stress parameters as useful tools in evaluating the dna damage and changes in the complete blood count in hospital workers exposed to low doses of antineoplastic drugs and ionizing radiation / J. Mrdjanovic, S. Solajic, B. Srdenovic-Conic et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, no. 16. P. 8445. doi: 10.3390/ijerph18168445.
29. The Oxidative Stress Parameters as Useful Tools in Evaluating the DNA Damage and Changes in the Complete Blood Count in Hospital Workers Exposed to Low Doses of Antineoplastic Drugs and Ionizing Radiation / J. Mrdjanovic, S. Solajic, B. Srdenovic-Conic et al. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2021. Vol. 18, no. 16: 8445. doi: 10.3390/ijerph18168445.
30. Radiation-induced reactive oxygen species formation prior to oxidative DNA damage in human peripheral T cells / Y. Ogawa, T. Kobayashi, A. Nishioka et al. *Int. J. Mol. Med.* 2003. Vol. 11, no. 2. P. 149–152.
31. Product information Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (H8889). URL: https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/2/h8889pis.pdf.
32. Бокуняева Н. И., Золотницкая Р. П. Справочник по клиническим лабораторным методам исследований. М. : Медицина, 1975. 384 с.
33. Greenberg C. S., Craddock P. R. Rapid single-step membrane protein assay. *Clin. Chem.* 1982. Vol. 28, no. 7. P. 1725-1726.
34. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е. И. Львовская, И. А. Волчегорский, С. Е. Шемяков, Р. И. Лифшиц. *Вопр. мед. хим.* 1991. Т. 37, вып. 4. С. 92-93.
35. Hu M. L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Method. Enzymol.* 1994. Vol. 233. P. 380-385. doi: 10.1016/s0076-6879(94)33044-1.
36. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело.* 1988. № 1. С. 16-19.
37. Метформін як модифікатор окисного стану периферичної крові та життєздатності лімфоцитів людини під дією іонізуючого випромінювання / О. А. Главін, Е. А. Дьоміна, В. М. Михайленко та ін. *Онкологія.* 2020; Т. 22, № 1-2. С. 84-91. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8855.
38. Liochev S. I., Fridovich I. Lucigenin (bis-N-methylacridinium) as a mediator of superoxide anion production. *Arch. Biochem. Biophys.* 1997. Vol. 337, no. 1. P. 115-120. doi: 10.1006/abbi.1997.9766.
39. Electromagnetic noise inhibits radiofrequency radiation-induced DNA damage and reactive oxygen species increase in human lens epithelial cells / K. Yao, W. Wu, K. Wang et al. *Mol. Vis.* 2008. Vol. 19, no. 14. P. 964-969.
40. Tarpey M. M., Wink D. A., Grisham M. B. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo demiological studies. *Mutat Res.* 2012;751(2):258-86. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.
27. Belli M, Tabocchini MA. Ionizing radiation-induced epigenetic modifications and their relevance to radiation protection. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):5993. doi: 10.3390/ijms21175993.
28. Mrdjanovic J, Solajic S, Srdenovic-Conic B, Bogdanovic V, Dea KJ, Kladar N, Jurisic V. The oxidative stress parameters as useful tools in evaluating the dna damage and changes in the complete blood count in hospital workers exposed to low doses of antineoplastic drugs and ionizing radiation. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8445. doi: 10.3390/ijerph18168445.
29. Mrdjanovic J, Solajic S, Srdenovic-Conic B, Bogdanovic V, Dea KJ, Kladar N, Jurisic V. The Oxidative Stress Parameters as Useful Tools in Evaluating the DNA Damage and Changes in the Complete Blood Count in Hospital Workers Exposed to Low Doses of Antineoplastic Drugs and Ionizing Radiation. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (16): 8445. doi: 10.3390/ijerph18168445.
30. Ogawa Y, Kobayashi T, Nishioka A, Kariya S, Hamasato S, Seguchi H, Yoshida S. Radiation-induced reactive oxygen species formation prior to oxidative DNA damage in human peripheral T cells. *Int J Mol Med.* 2003;11(2):149-152.
31. Product information Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (H8889). URL: https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/2/h8889pis.pdf.
32. Bokunyaeva NI, Zolotnitskaya RP. [Handbook of clinical laboratory research methods]. Moscow: Meditsina; 1975. 338 p. Russian.
33. Greenberg CS, Craddock PR. Rapid single-step membrane protein assay. *Clin Chem.* 1982;28(7):1725-1726.
34. Lvovskaya EI, Volchegorsky IA, Shemyakov SE, Lifshitz RI. [Spectrophotometric determination of lipid peroxidation end products]. *Vopr Med Khim.* 1991;37(4):92-93. Russian.
35. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Method Enzymol.* 1994;233:380-385. doi: 10.1016/s0076-6879(94)33044-1.
36. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. [Method for determining catalase activity]. *Laboratornoye delo.* 1988;1:16-19. Russian.
37. Glavin OA, Domina EA, Mikhailenko VM, Makovetska LI, Druzhyna MO, Hrinchenko OO. [Metformin as a modifier of the oxidative state of peripheral blood and the viability of human lymphocytes under the influence of ionizing radiation]. *Oncology.* 2020;22(1-2):84-91. Ukrainian. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8855.
38. Liochev SI, Fridovich I. Lucigenin (bis-N-methylacridinium) as a mediator of superoxide anion production. *Arch Biochem Biophys.* 1997;337(1):115-120. doi: 10.1006/abbi.1997.9766.
39. Yao K, Wu W, Wang K, Ni S, Ye P, Yu Y, et al. Electromagnetic noise inhibits radiofrequency radiation-induced DNA damage and reactive oxygen species increase in human lens epithelial cells. *Mol Vis.* 2008;19(14):964-69.
40. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo consid-

- considerations. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 286. P. R431-444. doi: 10.1152/ajpregu.00361.2003.
41. Riccardi C., Nicoletti I. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *Nat. Protoc.* 2006. Vol. 1, no. 3. P. 1458-1461. doi: 10.1038/nprot.2006.238.
 42. Лакін Г. Ф. Биометрия. 4-е изд. М. : Высшая школа, 1990. 352 с.
 43. Redox status in workers occupationally exposed to long-term low levels of ionizing radiation: A pilot study / I. M. Ahmad, J. B. Temme, M. Y. Abdalla, M. C. Zimmerman. *Redox Rep.* 2016. Vol. 21, no. 3. P. 139-145. doi: 10.1080/13510002.2015.1101891.
 44. Gunduz A. M., Demir C. Evaluation of oxidative stress in angiography workers. *Ann. Med. Res.* 2020. Vol. 27, no. 9. P. 2382-2385. doi: 10.5455/annalsmedres.2020.04.410.
 45. Oxidative stress and glutathione S-transferase genetic polymorphisms in medical staff professionally exposed to ionizing radiation / Doukali H., Salah G. B., Hamdaoui L. et al. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. Vol. 93, no. 7. P. 697-704. doi: 10.1080/09553002.2017.1305132.
 46. Ionizing radiation and redox balance in diagnostic radiology personnel / V. B. Campos, N. P. Raygoza, T. C. Fraga et al. *I.J.T.D.H.* 2017. Vol. 25, no. 4. P. 1-8. doi: 10.9734/IJTDH/2017/35928.
 47. Assessment of genomic instability in medical workers exposed to chronic low-dose X-rays in Northern China / L. Fang, J. Li, W. Li et al. *Dose Response.* 2019. Vol. 17, no. 4. P. 1559325819891378. doi: 10.1177/1559325819891378.
 48. DNA damage response in workers exposed to low-dose ionising radiation / S. Gaetani, F. Monaco, M. Bracci et al. *Occup. Environ. Med.* 2018. Vol. 75, no. 10. P. 724-729. doi: 10.1136/oemed-2018-105094.
 49. Rogue cell-like chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of interventional radiologists: A case study / S. Jang, Y. Lee, S. Seo, Y. W. Jin, W. J. Lee. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2020. Vol. 856-857. P. 503234. doi: 10.1016/j.mrgentox.2020.503234.
 50. Виявлення осіб із високою індивідуальною радіочутливістю для захисту їх геному від дії надфонових доз опромінення / Е. А. Дьоміна, В. М. Михайленко, О. А. Главін, Л. І. Маковецька. Київ : ДІА, 2018. 30 с.
 - erations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286:R431-444. doi: 10.1152/ajpregu.00361.2003.
 41. Riccardi C, Nicoletti I. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *Nat Prot.* 2006;1(3):1458-1461. doi: 10.1038/nprot.2006.238.
 42. Lakin GF. [Biometry]. 4th ed. Moscow: Vyschaya Shkola; 1990. 352 p. Russian.
 43. Ahmad IM, Temme JB, Abdalla MY, Zimmerman MC. Redox status in workers occupationally exposed to long-term low levels of ionizing radiation: A pilot study. *Redox Rep.* 2016;21(3):139-145. doi: 10.1080/13510002.2015.1101891.
 44. Gunduz AM, Demir C. Evaluation of oxidative stress in angiography workers. *Ann Med Res.* 2020;27(9):2382-2385. doi: 10.5455/annalsmedres.2020.04.410.
 45. Doukali H, Ghada BS, Hamdaoui L, Hajjaji M, Tabei M, Ammar-Keskes L et al. Oxidative stress and glutathione S-transferase genetic polymorphisms in medical staff professionally exposed to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 2017;93(7):697-704. doi: 10.1080/09553002.2017.1305132.
 46. Campos VB, Raygoza NP, Fraga TC, Campos MLG, Sandoval SCD, Salazar CS, Aquino MAS. Ionizing radiation and redox balance in diagnostic radiology personnel. *IJTDH.* 2017;25(4):1-8. doi: 10.9734/IJTDH/2017/35928.
 47. Fang L, Li J, Li W, Mao X, Ma Y, Hou D, et al. Assessment of genomic instability in medical workers exposed to chronic low-dose x-rays in Northern China. *Dose Response.* 2019;17(4):1559325819891378. doi: 10.1177/1559325819891378.
 48. Gaetani S, Monaco F, Bracci M, Ciarapica V, Impollonia G, Valentino M, et al. DNA damage response in workers exposed to low-dose ionising radiation. *Occup Environ Med.* 2018; 75 (10):724-729. doi: 10.1136/oemed-2018-105094.
 49. Jang S, Lee Y, Seo S, Jin YW, Lee WJ. Rogue cell-like chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of interventional radiologists: A case study. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2020;856-857:503234. doi: 10.1016/j.mrgentox.2020.503234.
 50. Domina EA, Mikhailenko VM, Glavin OA, Makovetska LI. [Identification of individuals with high individual radiosensitivity to protect their genome from the effects of above background radiation doses]. Kyiv: DIA; 2018. 30 p. Ukrainian.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Главін Олексій Анатолійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-3034-3461

Дьоміна Емілія Анатоліївна – доктор біологічних наук, професор, завідувачка відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Ка-

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oleksiy A. Glavin – PhD of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-3034-3461

Emiliia A. Domina – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department, Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology

вещького Національної академії наук України, Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-9313-8185

Іванкова Валентина Степанівна – доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення радіаційної онкології, ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-0216-3551

Михайленко Віктор Михайлович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-4922-6214

Маковецька Людмила Ігорівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-3444-135x

Хруленко Тетяна Валеріївна – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії, ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-2468-3390

Дружина Микола Олександрович – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна

and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9313-8185

Valentyna S. Ivankova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Radiation Oncology Department, NPO «National Cancer Institute», Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-0216-3551

Victor M. Mikhailenko – PhD of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-4922-6214

Liudmyla I. Makovetska – PhD of Biological Sciences, senior researcher, Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-3444-135x

Tetyana V. Khrulenko – Candidate of Medical Sciences, Radiation Therapist, Department of Clinical Radiooncology with Brachytherapy Unit, NPO «National Cancer Institute», Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-2468-3390

Mykola O. Druzhyna – Doctor of Biological Sciences, senior researcher, Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 05.09.2023

Received: 05.09.2023