

## CITOGENETIKAI VIZSGÁLAT SUGÁRKÁROSODÁS GYANÚJA MIATT ESETISMERTETÉS

### CYTOGENETIC EXAMINATION DUE TO SUSPECTED RADIATION DAMAGE A CASE REPORT

DELI Gábor; EMŐDY Katalin; MÁTYUS Mária; PAPP Sándor; PATAKI Ágnes  
(ORCID: 0000-0003-4483-3138); (ORCID: 0000-0002-3228-1746); (ORCID: 0000-0003-3589-8204);(ORCID: 0000-0002-7634-3072); (ORCID: 0000-0003-0130-8405;

[deli.gabor87@freemail.hu](mailto:deli.gabor87@freemail.hu); [sandor01@caesar.elte.hu](mailto:sandor01@caesar.elte.hu); [matyum@freemail.hu](mailto:matyum@freemail.hu);  
[sandor01@caesar.elte.hu](mailto:sandor01@caesar.elte.hu); [a.p.agnes@freemail.hu](mailto:a.p.agnes@freemail.hu)

#### **Absztrakt**

Az ionizáló sugárzás által kiváltott DNS károsító hatás következményeként évekkel a besugárzás után is keletkezhetnek a sérülteken daganatos megbetegedések. A személyi dozimétert nem viselő személyeknél a sugársérülés mértékét különböző biodozimetriai eljárásokkal tudjuk megbecsülni. Ezekkel a módszerekkel megállapítható a misszióba induló katonák egyéni sugárérékenysége és a kisebb-nagyobb panasszal hazatérők utólagos vizsgálatával, ha sugársérülést sikerül kimutatni, kiválasztható a megfelelő terápia. Jelen közlemény bemutatja két, panaszokkal jelentkező személy vizsgálatát, ahol a sugárkárosodás gyanúja merült fel. A vizsgálatokat az MH EK Tudományos Kutató és Laboratóriumi Intézetében végeztük el mikronukleusz teszt és dicentrikus kromoszóma analízis segítségével. A mikronukleusz teszttel kapott eredmények laborunk referencia értékéhez viszonyítva megemelkedett értékeket mutattak, azonban a specifikusabb dicentrikus kromoszóma analízis nem igazolta a sugárkárosodást.

**Kulcsszavak:** ionizáló sugárzás, biodozimetria, mikronukleusz, dicentrikus kromoszóma

#### **Abstract**

Tumors can develop years after the irradiation due DNA damage caused by ionizing radiation. In cases when affected people didn't wear any personal dosimeter, the received dose can be estimated with different biodosimetry tools. These methods can be used to determine the individual radiosensitivity of the soldiers deploying to mission and with the examinations of returnees with complaints in case of radiation injury the proper therapy can be selected as well. This paper describes an examination of two people with complaints, as radiation damage was suspected. The studies were performed by the HDF Medical Center Scientific Research and Laboratory Institute by micronucleus test and dicentric chromosome analysis. The results obtained with the micronucleus test showed elevated values compared to the reference value of our laboratory, but the later performed more specific dicentric chromosome analysis did not confirm the radiation damage.

**Keywords:** *biodosimetry, micronucleus, dicentric chromosome*

A kézirat benyújtásának dátuma (Date of the submission): 2018.06.04.  
A kézirat elfogadásának dátuma (Date of the acceptance): 2018.12.19.

## BEVEZETÉS

Kismértékű háttérsugárzás folyamatosan éri a szervezetünket, ez a földsugárzásból és a kozmikus sugárzásból tevődik össze. Magyarországon ennek a háttérsugárzásnak az értéke 1,75 mSv/év [1] Ennek sokszorosra érheti a szervezetet katasztrófa helyzetben, például egy nukleáris-, vagy munkahelyi baleset vagy terrortámadás során, nagy volumenű ipari baleset esetén attól akár több ezer kilométer távolságra, akár az érintett ország határain túl is (Csernobil, Fukushima).

Az ionizáló sugárzás közvetlenül, vagy a vízmolekulák hidrolízise révén károsítja a DNS-t. A kettősszalú DNS törésének felismerésére és javítására több párhuzamos reakciót is kialakult az evolúció során. A törést kinázok ismerik fel, általuk végzett foszforilációs lépések a törött végek elmozdulását akadályozzák meg, leállítják a sejtciklust, illetve a javítást végző enzimek toborzását szolgálják. A károsodás jellege alapján eldől, hogy apoptózis történik-e. Az eukarióta sejtekben a homológ rekombináció (HR) és a nem-homológ vég-a-véghez illesztés (NHEJ: Non-homologous end joining) a két fő reakciót a kettős törések javítására. [2] [3]

Ezek a konzervatív javítómechanizmusok nagy pontossággal és gyorsan javítják a kettős DNS lánctöréseket, kis valószínűséggel azonban hiba adódhat, például nem az eredeti láncok kapcsolódnak össze, hanem felcserélődnek.

A kromoszóma típusú károsodások (dicentrikus kromoszómák, centrikus ringek) a sugárzásra jellemzőek, [4] a kromatida típusúak pl. (triradiálisok, quadradiálisok) előfordulnak vegyi anyagok, [5] [6] örökletes betegségek esetében, [7] az úgynevezett minute-k soron kívül átíródott génállomány részletekből alakulnak ki, megfigyelhetőek sugárzás hatására is, de kóros állapotokra is utalhatnak. [8]

## A BIDOZIMETRIA

A biodozimetriai módszerek segítségével olyan változásokat detektálunk, melyek az egyén sejtjeiben, vagy szöveteiben alakulnak ki ionizáló sugárzásnak való kitettség hatására, és amely olyan adatokat szolgáltat, ami az elszennvedett dózisonak tulajdonítható. [9]

Az elérhető biodozimetriai módszerek többsége a sugársérülésre kialakuló közvetlen biológiai választ detektálja. A válasz lehet közvetett is, a „szomszédsági hatás”, vagyis az érintett sejtekből felszabaduló anyagok miatt azoknak a sejteknek is megváltozik a metabolizmusa, amelyeket közvetlenül nem ért sugárzás. [10]

A biológiai alapú módszerek egyik alaptípusa a fehérvérsejtekben bekövetkező változásokat detektálja (citogenetikai módszerek: mikronukleusz teszt (MN), dicentrikus kromoszóma analízis (DIC), fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH), „premature” kromoszóma kondenzáció (PCC)).

A másik alaptípus pedig a DNS-károsodás és repair, génaktiváció, metabolom és proteom biomarkereit vizsgálja. Általában ezek a válaszok magukba foglalnak olyan biológiai rendszereket, melyek normál funkciója a patofiziológiai folyamatokra és fizikai sérülésekre történő válaszadás; ezért ezek nem specifikusak az ionizáló sugárzásra. [9]

A rosszul, vagy ki nem javított DNS károsodások detektálhatók a biodozimetria egyes eljárásaival. Ilyen sérülés következményei például a mikronukleuszok és a dicentrikus kromoszómák.

A legtöbb jelenleg használt biodozimetriai eljárás nem specifikus az ionizáló sugárzásra. Az eredményeket egyéb faktorok is befolyásolják, mint a kor, betegségek, stressz, életmód és a nem. [11] Ez alól kivételt képez a dicentrikus kromoszóma analízis. [12]

A citogenetikai biodozimetriai eljárások közül az MH EK Tudományos Kutató és Laboratóriumi intézetében a mikronukleuszt teszt és a dicentrikus kromoszóma analízis került beállításra, mint vizsgálati eljárás.

A két vizsgálati eljárásban közös, hogy perifériás limfocitákon végezzük őket, melyek a keringésben nem osztódó sejtek. A vizsgált aberrációk azonban csak az osztódás alkalmával válnak detektálhatóvá, a sejteket az ex vivo mintában, az inkubálás alatt fitohemagglutininnal vagy concanavalin A-val kezelve lehet osztódásra bírni. A sejtenyésztési lépés a dicentrikus kromoszóma analízis esetében 2, míg a mikronukleusz teszt esetében 3 napig tart. A különbség oka, hogy a két eljárás során a sejtosztódás más fázisában válnak láthatóvá a vizsgált képletek, a dicentrikus kromoszómák esetében metafázisban állítjuk meg az osztódást colcemid, a mikronukleuszok esetében pedig telofázisban cytochalasin B segítségével. A sejtek tárgylemezre preparálása és láthatóvá tétele nagyon hasonló eljárással történik.

## A dicentrikus kromoszóma analízis

Dicentrikus kromoszómák csaknem kizárólag sugárzás hatására keletkeznek. [2] [12] Ezért ez az a módszer, amit gold standard-nek tartanak. [13]

A két centromer régióval rendelkező, vagyis dicentrikus kromoszómák ionizáló sugárzás hatására alakulnak ki, a javító rendszer fent említett, véletlenszerű hibája következtében. A centromer régió egy befűződés a kromoszómán, ez a húzófonalak tapadási helye. Az itt található kinetokór fehérvék biztosítják a kapcsolatot a DNS és a húzófonalak tubulinja közt a sejtosztódás során. Az ionizáló sugárzás hatására törések keletkeznek a kromoszómákon, ha az eltört végek esetlegesen nem az eredeti helyükre „forrnak vissza”, akkor a két centromer tartalmú rész fúziójából dicentrikus kromoszóma jön létre, azok a darabok, amik nem tartalmaznak centromert acentrikus fragmentként maradnak vissza. Ritkán gyűrű alakú kromoszóma is létrejöhet. Ezek nagyon súlyos rendellenességek, emiatt a sejt további osztódásra általában már nem képes.

A dózistartomány, valamint az időablak megfelelő biodozimetriai vizsgálatokhoz, viszont a vérminta tenyésztését és az osztódás indukcióját is igényli a módszer. A feldolgozás mikroszkóppal történik.

A vizsgálat során olyan kromoszómák számolása történik, melyeknek két centromer régiója van. A mikroszkópos feldolgozás során az acentrikus fragmenteket gyakran könnyebb azonosítani, mint magukat a dicentrikus kromoszómákat.

A dicentrikus kromoszómák frekvenciája keringő limfocitákban tisztán lineáris-kvadrátikus dózis-hatást mutat megközelítőleg 5 Gy-ig, akut sugárzás esetén. Az egészséges populációban meglehetősen alacsony a spontán dicentrikus háttér (~1 dicentrikus/1000 sejt). Ennek az alacsony háttérnek köszönhetően a módszer érzékenysége jó, képes kimutatni ~0,1 Gy egészttest dózist 500–1000 metafázis vizsgálatával. [14] [15] A sok munkaórát igénylő mikroszkópos értékelésen kívül a módszer hátránya, hogy a dicentrikus kromoszómák a limfociták cserélődésével eltűnnek, így a több évvel ezelőtti besugárzások esetén csak mérsékelten használható az eljárás.

## A mikronukleusz teszt

A telofázisban maghártya képződik az utódmagok körül. Az aktin-polimerizációt gátló cytochalasin B meggátolja a leánysejtek szétválását a sejtosztódás után, így a limfocitákból binukleáris sejtek lesznek a folyamat során, azaz olyan sejtek, ahol a citoplazma nem vált ketté, azonban már két sejtmag van jelen. Mikronukleuszok (MN) olyan acentrikus fragmentekből, vagy egész kromoszómákból keletkeznek, melyek nem tudnak a leánysejtekbe vándorolni a sejtosztódás során. [3] Ezek a binukleáris leánysejtek citoplazmájában jól elkülönülő kis szférikus testekként jelennek meg, melyeknek ugyanaz a morfológiája, valamint a festődési tulajdonságai, mint a sejtmagoknak. [16]

A mikronukleuszok megjelenése nem sugárzásspecifikus: a sugárzáson kívül számos klasztogén és aneugén anyag hatására képződhetnek. A mikronukleusz teszt alaposan validált és standardizált eljárás a dózisbecslésre foglalkozási-, orvosi-, és balesetszerűen bekövetkező besugárzások esetén. [17] Akárcsak a dicentrikus kromoszómák, a mikronukleuszok sem stabil citogenetikai aberrációk, melyek a perifériás vér természetes megújulása során idővel eltűnnek a besugárzás után, így a módszer használhatósága limitált a több évvel ezelőtti besugárzások esetén.

A módszer alsó kimutatási határa 0,2–0,3 Gy. [14] A korrall nagymértékben és nagy variabilitással nő a spontán mikronukleusz képződés, különösen a nők esetében. [17]

A mikronukleusz teszt jóval könnyebben számolható, rövidebb mikroszkópos feldolgozást igényel, mint a dicentrikus kromoszóma, de egy nappal hosszabb a tenyésztett vérminták inkubálási ideje. A módszer időablaka és a dózistartománya megfelel dozimetriai célokra.

## A biodozimetria jelentősége

A terrorizmus és különböző balesetek általi fenyegetettség magába hordozza annak a lehetőségét, hogy nagy tömegek legyenek kitéve ionizáló sugárzásnak. Az erre való felkészültség magába foglalja a különböző biodozimetriai módszerek alkalmazását, annak érdekében, hogy a dózist megbecsülhessük az esemény után. A biodozimetria fontos szerepet játszhat radiológiai eseményeknél, mivel a dózis becslése nagyban megkönnyíti a sérültek orvosi szempontból történő besorolását. A biodozimetria segíthet: megbecsülni hány ember szenvedett el olyan dózist, ami nem igényel akut ellátást; segít osztályozni azokat a sérülteket, akiket tovább kell osztályozni az ellátás kategóriáját illetően; irányítani a tényleges kezelést, valamint segíti az ellátó személyzetet és a sérülteket az ionizáló sugárzásnak való kitettség hosszú távú következményeinek kezelésében, mint például a kezelések megtervezése, vagy az esetleges kompenzációk. [18]

A mindennapi életben a Magyar Honvédség katonái nagyobb eséllyel vannak kitéve az ionizáló sugárzásnak, mint a lakosság. Ezekkel a módszerekkel meg lehet határozni a misszióba küldött katonák sugárzási érzékenységét, és a panaszokkal visszaérkező személyek ellenőrzésével sugárzási sérülések esetén kiválasztható a megfelelő terápia.

## MÓDSZER

A két (ötvenes éveikben járó) betegnek, akiknél a vizsgálatot elvégeztük, eredetileg tumoros, ill. véralvadási problémái voltak. Mindkettőjüknek alacsony volt a fehérvérsejt száma, ezért merült fel a sugársérülés gyanúja. Nem kizárható, hogy jártak olyan területen, ahol korábban robbantások, fegyveres összecsapások történtek, és laborunk számára ez jó alkalmat teremtett az újonnan beállított biodozimetriai módszerek alkalmazására valós körülmények között. A mikronukleusz teszt és a dicentrikus kromoszóma analízis egymással párhuzamosan került elindításra. Tekintve hogy a mikronukleusz teszt értékelése egyszerűbb és kevésbé időigényes, ez történt meg hamarabb.

### Szükséges anyagok:

Mikronukleusz teszt - Csövenként: 0,5 ml Li-heparinnal alvadásgátolt vér + 9,5 ml RPMI-1640 Médium (8 ml RPMI-1640 Médium [Sigma], 1 ml FBS [Gibco], Penicillin-Streptomycin [Gibco], Amphotericin B, [Gibco], L-Glutamin [Sigma]) + 220 µl 100%-os phytohaemagglutinin-M [Gibco] + 400 µl 153 µg/ml-re hígított Cytochalasin B [Sigma]

Dicentrikus kromoszóma analízis - Csövenként: 0,5 ml Li-heparinnal alvadásgátolt vér + 4,5 ml RPMI-1640 Médium (4 ml RPMI-1640 Médium [Sigma], 0,5 ml FBS [Gibco], Penicillin-

Streptomycin [Gibco], Amphotericin B [Gibco], L-Glutamin [Sigma]) + 100 µl 100%-os phytohaemagglutinin [Gibco] + 100 µl 10 µg/ml-re hígított Colcemid [Gibco] vagy Demecolcine [Sigma]

A vérmintákat a tápfolyadékban 2 (DIC), illetve 3 (MN) napig tenyésztettük, majd egy több centrifugálási és metanol-ecetsavas (3:1) fixálási lépést tartalmazó protokoll alapján tárgylemezre cseppentettük, majd szárítás után Giemsa-oldattal festettük.

A preparátumok kiértékelése során mindkét módszernél 1000 db sejtet értékeltünk és erre a számra vonatkoztatva adtuk meg a mikronukleuszok, illetve a dicentrikus kromoszómák számát. Az 1. és 2. ábrán a mikronukleusz teszt esetében számolandó binukleáris sejtek láthatóak mikronukleusszal, illetve azok nélkül. A 3. ábrán a számolandó metafázisos kromoszómák láthatóak.

## EREDMÉNYEK

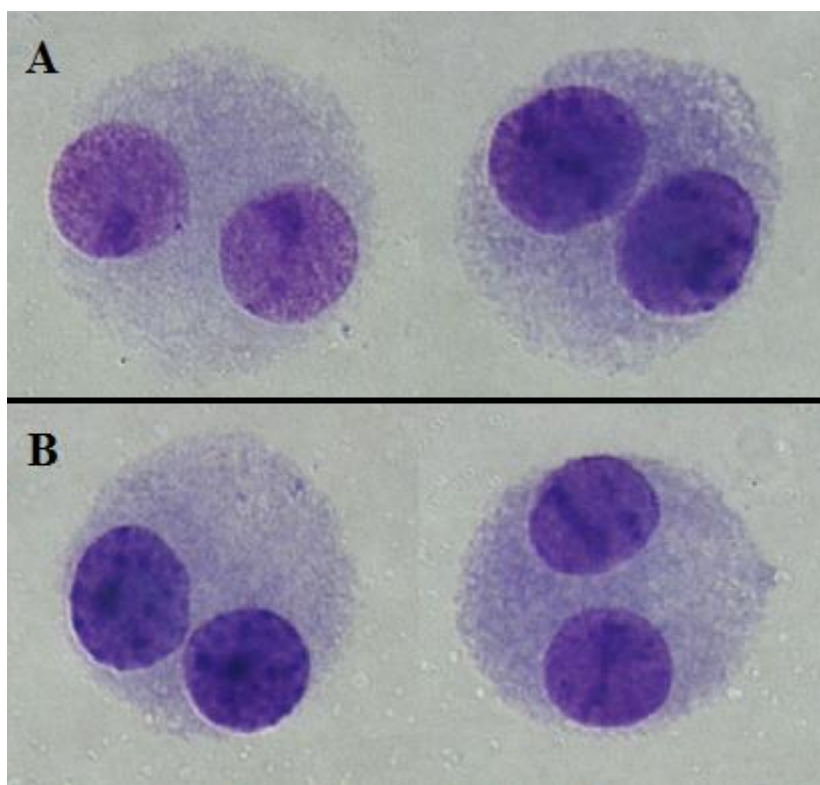
Laborunk mérései alapján a mikronukleusz alapértékek 0,3-2,8 % közé esnek. A kontrollérték a 28-35 éves korosztály (5 fő) vérmintája alapján került meghatározásra.

Mikronukleusz teszt: A két donor MN értékei a következőképpen alakultak:

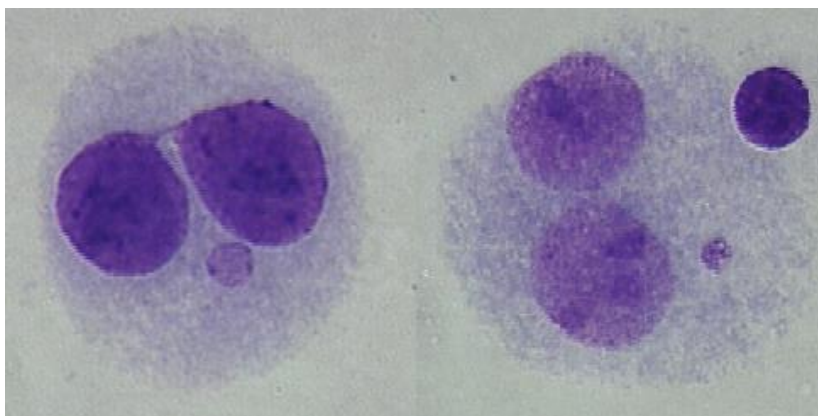
A-donor MN: 7,1 % (71 mikronukleusz /1000 lymphocya),

B-donor MN: 3,2 % (32 mikronukleusz /1000 lymphocya).

Az adatokból kitűnik, hogy a referenciaértékekhez képest a B-donor értékei nem emelkedtek jelentősen, különösen annak tükrében, hogy a referenciaérték ~30 éves korosztályra vonatkoztatott érték, a páciensek pedig ennél idősebbek voltak. A korrallal spontán kialakuló mikronukleuszok magyarázhatják a minimálisan emelkedett értéket. Az A-donor esetében azonban már szignifikánsan emelkedett értékeket kaptunk.

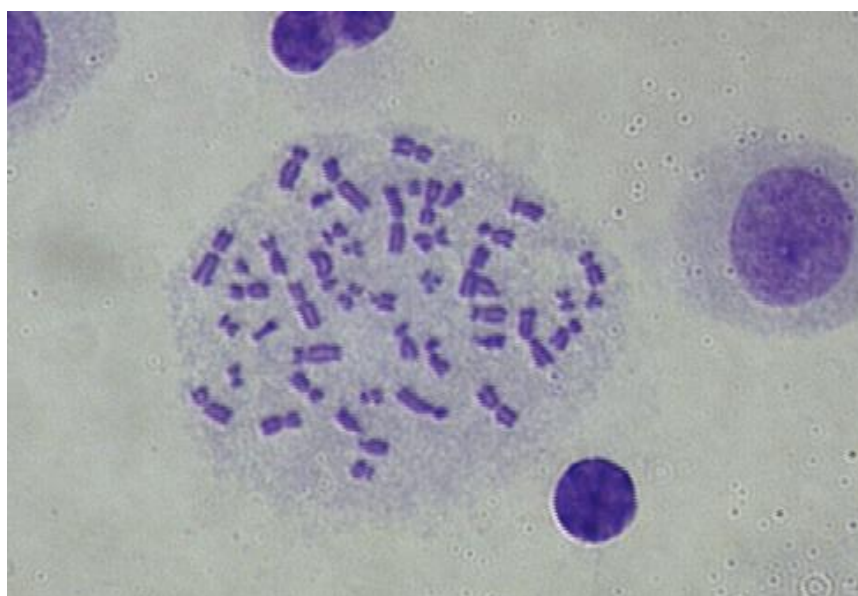


1. ábra A-donor (felső sor) és B-donor (alsó sor) mikronukleusz nélküli binukleáris limfocitái



**2. ábra** A-donor binukleáris limfocitái mikronukleusszal (az első sejten nukleoplazmatikus híd is látható)

Dicentrikus kromoszóma analízis: A fentiek tükrében először az A-donor esetében végeztük el a DIC értékelését. Az IAEA (International Atomic Energy Agency) által megadott referenciaérték 0 ‰ [4], azaz 1000 sejtben 0 darab dicentrikus kromoszóma fordulhat elő ionizáló sugárzásnak való kitettség nélkül (ez megegyezik a laborunk által felvett referenciaértékkel). Az A-donor esetében az eredmény 0 ‰ lett, azaz nem találtunk dicentrikus kromoszómát (ilyen metafázisos kromoszómakészletet látunk a 3. ábrán). két sejtben találtunk „minute” darabokat, ami viszont nem specifikus a sugárzásra.



**3. ábra** A-donor metafázisos, eltérésmentes kromoszómái

Az enyhén emelkedett MN értékek miatt a B-donor esetében is elvégeztük a DIC analízist és 0 db DIC-et találtunk. Minute sem volt.

Az 1. táblázatban a két személy főbb adatait és eredményeit foglaltuk össze.

páciens	nem	betegség	MN eredmény	DIC eredmény	egyéb kromoszóma aberráció
A-donor	nő	tumor	71 ‰	0 ‰	10‰
B-donor	férfi	vérbépzőszervi	32 ‰	0 ‰	-

**1. táblázat** A két személy főbb adatai és eredményei

Az eredmények arra engednek következtetni, hogy egyik páciens sem érte sugárterhelés, azonban az A-donor jelentősen emelkedett mikronukleusz értékei arra utalnak, hogy valamilyen káros hatás (akár betegségből származóan is) érte a szervezetét.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A laboratóriumunkban beállított két klasszikus citogenetikai eljárás közül a mikronukleusz teszt értékelése egyszerűbb és gyorsabb, mint a dicentrikus kromoszóma analízisé. A két eljáráshoz a tenyésztést egyszerre kezdtük meg, azonban, mintegy előszűrőként, mivel hamarabb ad eredményt, a mikronukleusz teszt lemezeit értékeltük először. Mivel a két donor közül az egyiknél jelentős eltérést tapasztaltunk a referenciaértéktől, így a dicentrikus kromoszóma analízis során elkészült lemezek közül csak az ő mintáit értékeltük ki először. A másik donor esetében is kissé emelkedett mikronukleusz értéket kaptunk de fontos megjegyezni, hogy a laborunk által elkészített mikronukleusz dózis-hatás görbéből származó referenciaadatok a ~30 éves korcsoportra vonatkoznak, a donorok pedig az ötvenes éveikben járnak. Tekintve, hogy a mikronukleuszok száma többek között a kor előrehaladtával is nő, így a B donor 3,2%-os értéke a referenciaérték 0,3-2,8%-ához képest csak enyhén emelkedett értéknek tekinthető. Mivel a MN vizsgálat egyik esetben sem zárta ki teljesen a sugárkárosodás lehetőségét, mindkét donornál elvégeztük a DIC vizsgálat kiértékelését.

A DIC vizsgálat mindkét személynél megnyugtató negatív eredménnyel zárult, ez alapján kizárhatjuk a sugársérülés lehetőségét. Az A-donor eredményei azonban arra utalnak, hogy valamiféle károsodást elszenvedett a szervezete, akár külső forrásból, akár tumoros betegsége folytán [19]. A B páciens vérképzőszervi problémái is hozzájárulhattak az – esetében csak enyhe – MN szám növekedéshez, azonban erről a betegséggel még nincsenek MN irodalmi adatok.

A laborunkban ez volt az első ilyen jellegű vizsgálat. Több dologra ráirányította a figyelmünket, ez a vizsgálat hasznos volt ahhoz, hogy a laborunkat felkészítsük hasonló jellegű mérésekre.

Általában nem tudjuk az expozíció óta eltelt időt. Mivel ezek nem in vitro vizsgálatok – mint amit a kaibrációs görbe felvétele során elvégzünk, az élő szervezetben feltehetőleg maga a csontvelő is érintett, a besugárzás után a sejtosztódás már korábban is megtörténhetett, nem csak az általunk adott PHA hatására, és a korábbi osztódást a cytochalasin B már nem állítja meg telofázisban, binukleáris állapotban, ha azon már túlhaladt a folyamat. Ezért megfontolandó, hogy a továbbiakban másképp állítsuk be az értékelést, ne csak a binukleáris sejtekben jelenlevő mikronukleuszokat vegyük számításba. Az in vitro 200 keV röntgensugárzással és Co60 sugárforrással felvett MN és DIC dóziszgörbéket is csak fenntartással tudnánk használni, mivel egy ismeretlen forrás LET értékét nem tudjuk ( A laborunkban használtak: LET-RTG: 9,4 keV/ $\mu\text{m}$ , LET-Co60: 6,9 keV/ $\mu\text{m}$ ). A biodozimetriai eljárások nem alkalmasak arra, hogy számértékileg megmondjuk az elszenvedett sugárzás fizikai paramétereit, arra viszont igen, hogy felmérjük, hogy ez mekkora biológiai károsodást jelent a szervezetében.

Az A-donornál páros „minute”-ket is találtunk, ami az alapbetegségére utalhat [8] A DIC vizsgálat során megfigyelhető nem sugárzásspecifikus aberrációk észlelése támpontot adhat a további vizsgálatokhoz. Ez időmegtakarítást tehet lehetővé a diagnózis felállítására, vagy támogatja azt, azonban a kiértékelés módját még tisztázni kell.

Az in vitro dóziszgörbét fiatal emberek vérével vettük fel, mert a Honvédségnél elsősorban fiatal alanyokra számítottunk. Ezt át kell értékelnünk. Az első két páciensünk mégis az ötvenes korosztályból került ki, ami szükségessé tette a korosztálynak megfelelő MN alapérték megállapítását. Ez a mérési sorozat már folyamatban van

Ha figyelembe vesszük, hogy a mikronukleusz tesztet előszűrő vizsgálatnak szántuk a nehezebben értékelhető dicentrikus kromoszóma analízis előtt, akkor a 2 hetes vizsgálati idő 2 minta esetén hosszadalmasnak tekinthető. Ennek az időnek a lecsökkentésére - különösen nagyobb mintaszám esetén, például katasztrófavédelemben – javasolt lehet molekuláris biológiai/biokémiai módszerek beállítása-fejlesztése, amelyek jelentősen rövidebb időigénnel bírnak a hagyományos citogenetikai vizsgálatoknál, így a jövőben nagyobb mintaszám is feldolgozható lenne jelentősen rövidebb idő alatt.

### FELHASZNÁLT IRODALOM

- [1] KISS E., SÁFRÁNY G., SOLYMOSI J.: *A sugárérzékenység vizsgálatának katasztrófavédelmi jelentősége*, Hadmérnök VIII. Évfolyam 4. szám, 104-112. o.
- [2] PESZNYÁK CS., SÁFRÁNY G.: *Sugárbiológia*. Budapest: Typotex Kiadó, 2016.
- [3] TURAI I., KÖTELES GY. (szerk.): *Sugáregészségtan*. Budapest: Medicina Kiadó, 2014.
- [4] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies*, Vienna, September 2011
- [5] SATOH, T. HATANAKA, M., YAMAMOTO, K., KURO-O, M., SOFUNI T.: *Application of mFISH for the analysis of chemically-induced chromosomal aberrations: a model for the formation of triradial chromosomes*, Mutation Research 504 (2002) 57–65
- [6] POIRIER, V., PAPADOPOULOU, D.: *Chromosomal aberrations induced by ethylene oxide in a human amniotic cell line in vitro*, Mutation Research, 104 (1982) 255-260
- [7] KUHN, E.M., THERMAN, E.: *Origin of symmetrical triradial chromosomes in human cells*, Chromosoma. 1982;86(5):673-81.
- [8] GEBHART, E.: *Double minutes, cytogenetic equivalents of gene amplification, in human neoplasia – a review*, Clin. Transl. Oncol. 2005;7(11):477-85
- [9] FLOOD, A.B., ALI, A.N., BOYLE, H.K., DU, G., SATINSKY, V.A., SWARTS, S.G., WILLIAMS, B.B., DEMIDENKO, E., SCHREIBER, W., SWARTZ H.M.: *Evaluating the Special Needs of the Military for Radiation Biodosimetry for Tactical Warfare against Deployed Troops: Comparing Military to Civilian Needs for Biodosimetry Methods*, Health Physics, Vol. 111, No. 2 (2016), 169–182.
- [10] DR. SOMOSY Z., DR. GALÁNTAI R.T., DR. HORVÁTH GY., DR. GACHÁLYI A.: *A szomszédsági hatás és lehetséges szerepe az arterioszklerotikus folyamatokban*. Honvéddorvos, 64. évf (2012.) 3-4. szám, 185-201.
- [11] SULLIVAN, J.M., PRASANNA P.G.S., GRACE, M.B., WATHEN, L., WALLACE, R.L., KOERNER, J.F., COLEMAN, C.N.: *Assessment of Biodosimetry Methods for a Mass-Casualty Radiological Incident: Medical Response and Management Considerations*, Health Physics, Vol. 105, No. 6 (2013), 540-54.
- [12] HOFFMANN, W., SCHMITZ-FEUERHAKE, I.: *How radiation-specific is the dicentric assay?*, Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology (1999) 2, 113–133
- [13] VOISIN, P.: *Standards in biological dosimetry: A requirement to perform an appropriate dose assessment*, Mutation Research, Vol 793 (2015), 115–122



- [14] ROMM, H., OESTREICHER, U., KULKA, U.: *Cytogenetic damage analysed by the dicentric assay*, Ann. Ist. Super. Sanita, Vol. 45, No. 3 (2009), 251-259.
- [15] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: *Cytogenetic analysis for radiation dose assessment. A manual*, IAEA Technical Report Series 405 (2001).
- [16] AINSBURY, E.A., BAKHANOVA, E., BARQUINERO, J.F., BRAI M., CHUMAK V., CORRECHER V., DARROUDI, F., FATTIBENE P., GRUEL G., GUCLU I., HORN, S., JAWORSKA A., KULKA, U., LINDHOLM, C., LLOYD, D., LONGO, A., MARRALE, M., MONTEIRO GIL, O., OESTREICHER, U., PAJIC, J., RAKIC, B., ROMM, H., TROMPIER, F., VERONESE, I., VOISIN, P., VRAL, A., WHITEHOUSE, C.A., WIESER, A., WODA, C., WOJCIK, A., ROTHKAMM, K.: *Review of retrospective dosimetry techniques for external ionising radiation exposure*, Radiation Protection Dosimetry, Vol. 147, No. 4 (2011), 573–592.
- [17] FENECH, M: *The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations*, Mutation Research, Vol. 285, No. 1 (1993), 35–44.
- [18] SWARTZ, H.M., FLOOD, A.B., GOUGELET R.M., REA, M.E., NICOLALDE, R.J., WILLIAMS, B.B.: *A critical assessment of biodosimetry methods for large-scale incidents*, Health Physics, Vol. 98, No. 2 (2010), 95–108.
- [19] MILOSEVIĆ-DJORDJEVIĆ, O., GRUJICIĆ D, VASKOVIĆ Z, MARINKOVIĆ D.: *High micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes of untreated cancer patients irrespective of gender, smoking and cancer sites*, Tohoku J. Exp. Med. 2010 Feb;220(2):115-20.