

УДК 615.849:575.22

DOI: 10.15587/2519-8025.2018.133392

РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНІ АБЕРАЦІЇ ХРОМОСОМ У ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ТА ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ НА ЛІНІЙНОМУ ПРИСКОРЮВАЧІ

© Н. О. Мазник, Т. С. Сипко, Н. Д. Пшенічна, В. П. Старенький, І. М. Кругова

Мета: Оцінка перебігу радіаційно-індукованих аберацій хромосом у лімфоцитах онкогінекологічних хворих та хворих з пухлинами голови та шиї впродовж променевої терапії на лінійному прискорювачі в залежності від локалізації пухлини.

Методи: Обстежено 16 онкогінекологічних хворих та 12 пацієнтів з пухлинами голови та шиї при променевому лікуванні на лінійному прискорювачі. Лімфоцити культивували за стандартною методикою. Обстеження проводили до початку лікування, в середині курсу та наприкінці променевої терапії по отриманні сумарної осередкової дози у 40–44 Гр.

Результати дослідження: Визначено особливості виходу та спектру радіаційно-індукованих цитогенетичних пошкоджень у лімфоцитах хворих під час мегавольтної променевої терапії. Монотонне зростання рівня аберацій хромосомного типу спостерігалось від початку до закінчення лікування в обох групах, темпи росту були різними в залежності від локалізації пухлин. Темпи зростання сумарної частоти аберацій хромосомного типу та окремих їх видів для онкогінекологічної групи були вищими за показники у групі хворих з пухлинами голови та шиї. Спектр клітин з абераціями розширювався в процесі променевої терапії. В середині курсу спостерігали клітини з 1–4 пошкодженнями для хворих з пухлинами голови та шиї та з 1–7 пошкодженнями – для онкогінекологічних хворих. В кінці курсу кількість аберацій на аберантну клітину дорівнювала 1–8 для обох груп. Розподіли частот аберацій хромосомного типу були наддисперсними відносно статистики Пуассона впродовж всього курсу променевого лікування в обох групах.

Висновки: Дослідження перебігу радіаційно-індукованих аберацій виявило відмінності в характері накопичення цитогенетичних пошкоджень за дії мегавольтного випромінювання від лінійного прискорювача в залежності від локалізації пухлини і, відповідно, від опроміненої фракції тіла. Отримані данні доповняють уявлення про наслідки фракціонованого терапевтичного мегавольтного опромінення для непухлинних тканин пацієнтів

Ключові слова: радіаційно-індуковані аберації хромосом, лімфоцити, онкологічні хворі, мегавольтна променева терапія

1. Вступ

Променева терапія є одним з основних методів лікування онкологічних захворювань, який динамічно розвивається останнім часом [1]. Відомо, що із клітинами пухлини пошкоджуючого впливу радіації водночас зазнають і клітини здорових тканин, які безпосередньо знаходяться в зоні опромінення. Це може спричинити променеві реакції різного ступеню важкості і, як наслідок, на фоні незапланованих перерв у лікуванні погіршувати ефективність променевого лікування [2]. Зазначені складнощі сприяли удосконаленню лікування онкологічних хворих та пошуку нових технологій, зокрема у радіотерапії, які б дозволяли звести подібні явища до мінімуму. Це спричинило появу нових апаратів, нових джерел терапевтичного опромінення та зміну режимів опромінення. Тому постає важлива задача з вивчення ефектів променевої терапії із застосування сучасних підходів лікування.

2. Літературний огляд

Поряд з традиційною ^{60}Co гамма-терапією все частіше використовується більш сучасна терапія на лінійному прискорювачі і вже існують дані з вивчення радіобіологічних ефектів, у тому числі цитогенетичних, при цьому режимі променевого лікування онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин [3]. Як і результати досліджень із застосуванням ^{60}Co га-

мма-терапії [4], так і дані робіт з вивчення наслідків мегавольтного променевого лікування на лінійному прискорювачі [5], підтверджують кореляцію між виходом радіаційно-індукованих аберацій хромосом та розміром поля і потужністю опромінення. Також автори відмічають вплив розташування ділянок тіла, які опромінюються, на розподіл дицентриків по клітинах, що відбувається на рахунок нерівномірного розподілу опромінених лімфоцитів в організмі. Однак доволі часто виникає проблема, пов'язана із складнощами співставлення результатів різних досліджень або порівняння показників в рамках одного дослідження. Це обумовлено тим, що і досі не створено уніфікованих підходів досліджень. Так багато досліджень проводилось серед подібних за діагнозом груп пацієнтів, які отримували променевого лікування від різних джерел іонізуючої радіації [6]. Тому на сьогодні існує брак саме комплексних досліджень, в яких би відстежували динаміку цитогенетичних пошкоджень впродовж всього курсу терапії на лінійному прискорювачі із урахуванням режиму опромінення та локалізації пухлин і, відповідно, обсягу опромінення.

3. Мета та задачі дослідження

Метою даної роботи є оцінка перебігу радіаційно-індукованих аберацій хромосом у онкогінекологічних хворих та хворих з пухлинами голови та шиї при променевій терапії на лінійному прискорювачі.

Для реалізації зазначеної мети в ході виконання дослідження було заплановано вирішити наступні задачі:

1. Визначити особливості реалізації цитогенетичних ефектів на етапах мегавольтної променевої терапії на лінійному прискорювачі у онкогінекологічних хворих.

2. Визначити особливості реалізації цитогенетичних ефектів на етапах мегавольтної променевої терапії на лінійному прискорювачі у хворих з пухлиною голови та шиї.

3. Провести порівняння цитогенетичних показників у лімфоцитах онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин в ході променевого лікування на лінійному прискорювачі в залежності від обсягу опромінення.

4. Матеріали та методи

Цитогенетичне дослідження проведено 30 онкологічним хворим з раком тіла та шийки матки та з пухлинами голови та шиї, які отримували дистанційне променеве лікування на лінійному прискорювачі (енергія фотонного випромінювання 6 MeV).

Група онкогінекологічних хворих складалась з 16 пацієнтів віком 43–77 років, в середньому 59,8 років, які лікувались комбінованим методом: з проведенням хірургічного втручання в об'ємі екстирпація матки з додатками та біопсія сальника. Рак тіла матки діагностовано у 14 пацієнтів, рак шийки матки – у 2 пацієнтів. Післяопераційний курс променевої терапії проводили в статичному режимі, використовуючи класичне фракціонування на ділянку таза фракціями по РОД (разова осередкова доза) 2 Гр, СОД (сумарна осередкова доза) складала 44 Гр.

Група хворих з пухлинами голови та шиї складалась з 12 пацієнтів (10 чоловіків та 2 жінки) на I–IV стадіях злоякісних новоутворень ($T_{1-4}N_{0-1}M_0$). Вік хворих варіював в діапазоні 44–84 років (середній вік – 63,0 роки). Застосовували класичне фракціонування (РОД – 1,8–2,0 Гр). Цитогенетичне обстеження завершували по досягненні СОД 40 Гр наприкінці першого курсу опромінення, перед запланованою перервою.

Для проведення цитогенетичного дослідження у пацієнтів кожної з груп, сформованих в залежності від локалізації пухлини, здійснювали забір крові на кількох етапах променевої терапії: до проведення першого сеансу терапевтичного опромінення, в середині циклу опромінення (СОД 20–22 Гр) та наприкінці (СОД 40–44 Гр), по отриманні пацієнтом повної терапевтичної дози. Межі точок обстеження визначали відносно кількості сеансів мегавольтного опромінення на лінійному прискорювачі.

Культивування лімфоцитів периферичної крові проводили за стандартною методикою [7]. Аліквоти цільної гепаринізованої крові по 0,5 мл додавали у культуральну суміш, яка складалась із 4 мл середовища Ігла та RPMI 1640 у співвідношенні 1:1, бромдезоксиридину у масовій концентрації 0,5 мкг/мл, 1 мл сироватки великої рогатої худоби та фітогемаглютиніну у концентрації, рекомендованій фірмою-виробником. Культури витримували в термостаті при температурі 37,5 °С. Культивування клітин здійснювали протягом 50–53 год. За 4 год до завершення ку-

льтивування вносили розчин колхіцину або колцеміду у кінцевій концентрації 0,1 мкг/мл. Після гіпотонічної обробки розчином КСІ проводили фіксацію клітин у суміші метанолу і крижаної оцтової кислоти (3:1). Суспензію клітин наносили на предметне скло, висушували при кімнатній температурі та фарбували за технікою Гімза- або флуоресцентного-плюс-Гімза (FPG) забарвлення [8].

Аналіз кодованих препаратів проводили під світловими мікроскопами Axioskop, Micros MC300X та Olympus BX43 з масляною імерсією, а також із застосуванням системи пошуку зображень. Розпізнання цитогенетичних порушень та контроль клітинного циклу проводили з використанням загальноприйнятих критеріїв [9]. При аналізі реєстрували весь спектр аберацій хромосом, які розпізнавалися в аберантних клітинах. У даній роботі наведено результати дослідження для радіаційно-індукованих аберацій хромосом.

Рівень цитогенетичних пошкоджень на 100 клітин аналізували у перших мітозах, а також в поєднаній групі клітин незалежно від номеру мітозу (так званий Гімза-еквівалент). У попередніх наших дослідженнях FPG- та Гімза-методи забарвлення були однаково інформативні для груп онкологічних хворих [10], тому для підвищення виходу проаналізованих метафаз в роботі представлено результати Гімза-еквівалент.

При статистичній обробці визначали середні рівні (\bar{Y}) аберантних клітин, кожного виду аберацій хромосом чи їх комбінацій у розрахунку на 100 проаналізованих нормоплоїдних клітин. Стандартні похибки середніх рівнів цитогенетичних пошкоджень (SE) обчислювали виходячи з дисперсії поклітинних розподілів аберацій (σ^2) в об'єднаних вибірках метафаз. Відповідність розподілу структурних аберацій хромосом по клітинах статистиці Пуассона і рандомізованість розподілу частот цитогенетичних пошкоджень у групі з декількох експериментів оцінювали за відношенням дисперсії до середнього (σ^2/\bar{Y}) та за u -тестом Папворта (u) [11]. Вірогідність різниці між середніми значеннями цитогенетичних показників визначали за t -критерієм Стьюдента для нез'язаних явищ [12].

5. Результати досліджень та їх обговорення

Картину змін цитогенетичних показників та окремих видів нестабільних аберацій у онкогінекологічних хворих на різних етапах променевого лікування на лінійному прискорювачі наведено у табл. 1.

Раніше нами було показано, що рівень аберацій хромосом у групах онкогінекологічних пацієток здебільшого перевищує спонтанний [13], тому вивчення змін показників в процесі променевого лікування проводили у співставленні не з лабораторним контролем, а з результатами обстежень до першого сеансу опромінення. Середня частота нестабільних аберацій хромосомного типу збільшувалась від початку до закінчення курсу мегавольтної променевої терапії (МПТ), вірогідність зберігалась також при співставленні даного показника в середині та наприкінці курсу ($t=34,73$ та $t=7,63$; $p<0,001$, відповідно). Розподіли суми нестабільних аберацій по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона ($\sigma^2/\bar{Y}=1,78$, $u=26,32$ для середини МПТ; $\sigma^2/\bar{Y}=1,94$, $u=24,80$ для кінця МПТ).

Таблиця 1

Аберации хромосомного типу у хворих на рак тіла матки на різних етапах МПТ на лінійному прискорювачі Clinac 600С

Етап обстеження	Проаналізовано нормоплоїдних клітин	Y ± SE на 100 клітин		
		A Xc _{unst}	Диц	Ац Фр
До МПТ	2976	2,35±0,28	0,27±0,10	2,02±0,26
Середина МПТ	2260	32,96±1,21	17,61±0,88	13,50±0,77
Наприкінці МПТ	1380	49,28±1,89	28,33±1,43	16,38±1,09

Примітка: A Xc_{unst} – нестабільні аберации хромосомного типу; Диц – дицентрики з супутніми фрагментами; Ац Фр – вільні ацентричні хромосомні фрагменти.

Зростання сумарної частоти нестабільних абераций від початку до середини курсу МПТ відбувалось за рахунок збільшення рівня як обмінних, так і фрагментних абераций. Так, середній рівень дицентриків вірогідно зростав майже у 65 разів до середини та майже у 105 разів – до закінчення курсу МПТ у порівнянні з показником до початку лікування (t=22,32 та t=28,48; p<0,001, відповідно). При цьому темп зростання середньої частоти цих обмінних абераций був досить монотонним, що призвело до вірогідного збільшення рівня дицентриків в кінці МПТ у порівнянні з точкою спостереження в середині курсу (t=6,74; p<0,001).

Розподіли дицентриків по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона як в середині, так і наприкінці курсу МПТ ($\sigma^2/Y=1,48$, u=16,25 для середини МПТ; $\sigma^2/Y=1,75$, u=19,62 для кінця МПТ). До початку лікування у групі онкогінекологічних хворих розподіл цих абераций по клітинах відповідав статистиці Пуассона. Наддисперсний характер розподілу абераций свідчить про локальний характер радіаційного впливу. Це ще раз підкреслює високу інформативність використання рівня дицентриків для детекції локального характеру опромінення.

Середня частота ацентричних фрагментів теж зростала до середини у 6,5 разів та по закінченню МПТ – більш ніж у 8,0 разів у порівнянні з рівнем до початку лікування (t=15,58 та t=17,21; p<0,001, відповідно).

Як і для дицентриків спостерігали вірогідне збільшення рівня фрагментних абераций в кінці МПТ у порівнянні з серединою курсу (t=2,21; p<0,05). Темпи зростання рівня ацентричних фрагментів були нижчими, ніж для рівня дицентричних хромосом, так відношення середнього рівня дицентриків до ацентричних фрагментів складало до початку МПТ 1:7,5; в середині – 1:0,8; в кінці курсу – 1:0,6.

Спектр клітин із нестабільними аберациями хромосомного типу дещо розширювався в процесі МПТ: в середині курсу спостерігалися метафази з 1–7 хромосомними пошкодженнями, а наприкінці лікування – з 1–8 аберациями.

Динаміку рівня цитогенетичних показників та окремих видів нестабільних абераций у групі хворих з пухлинами голови та шиї на різних етапах променевого лікування на лінійному прискорювачі наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Аберации хромосомного типу у хворих з пухлинами голови та шиї на різних етапах МПТ на лінійному прискорювачі Clinac 600С

Етап обстеження	Проаналізовано нормоплоїдних клітин	Y ± SE на 100 клітин		
		A Xc _{unst}	Диц	Ац Фр
До МПТ	2285	1,66±0,27	0,18±0,09	1,44±0,25
Середина МПТ	1393	14,72±1,03	7,97±0,76	4,95±0,60
Наприкінці МПТ	946	30,66±1,80	17,65±1,37	10,57±1,06

Середня частота нестабільних абераций хромосомного типу збільшувалась від початку до середини курсу МПТ (t=14,94; p<0,001), вірогідність не зникала також при співставленні даного показника в середині та наприкінці курсу (t=8,22; p<0,001), рівень нестабільних абераций залишався вірогідно вищим у порівнянні з рівнем цього показника до початку лікування (t=23,54; p<0,001).

Розподіли суми нестабільних абераций по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона ($\sigma^2/Y=1,57$, u=14,97 для середини МПТ; $\sigma^2/Y=2,31$, u=28,52 для кінця МПТ).

Зростання сумарної частоти нестабільних абераций від початку до середини курсу МПТ відбувалось за рахунок збільшення рівня як обмінних, так і фрагментних абераций. Так, середній рівень дицентриків вірогідно зростав у 47 разів до середини та більш ніж у 100 разів – по закінченню курсу МПТ у

порівнянні з показником до початку лікування (t=12,97 та t=19,66; p<0,001, відповідно). При цьому темп зростання середньої частоти цих обмінних абераций носив монотонний характер, тому спостерігали вірогідне збільшення рівня дицентриків і наприкінці МПТ у порівнянні з точкою спостереження в середині курсу (t=6,67; p<0,001). Розподіли дицентриків по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона як в середині, так і наприкінці курсу МПТ ($\sigma^2/Y=1,46$, u=12,24 для середини та $\sigma^2/Y=1,74$, u=16,04 для кінця МПТ, відповідно).

Середня частота ацентричних фрагментів теж зростала до середини у 3 рази та по закінченню МПТ – у 7 разів у порівнянні з рівнем до початку лікування (t=6,20 та t=11,46; p<0,001, відповідно). В групі хворих з пухлинами голови та шиї, як і в групі онкогінекологічних хворих, спостерігали вірогідне збільшення рівня фрагментних абераций в кінці МПТ

у порівнянні з серединою курсу ($t=4,96$; $p<0,001$). Темпи зростання рівня ацентричних фрагментів були нижчими, ніж для рівня дицентричних хромосом, але тільки до середини курсу, так відношення середнього рівня дицентриків до ацентричних фрагментів складало до початку МПТ 1:8,00; в середині – 1:0,62; в кінці курсу – 1:0,60.

Спектр клітин з нестабільними абераціями хромосомного типу в процесі МПТ значно розширювався: в середині курсу спостерігалися метафази з 1–4 хромосомними пошкодженнями, а наприкінці лікування – з 1–8 абераціями.

Аналіз характеру змін середнього рівня цитогенетичних показників в групах пацієнтів з раком тіла матки та з пухлинами голови та шиї в ході МПТ на лінійному прискорювачі виявив як подібні, так і несхожі риси у змінах рівнів різних видів аберацій хромосом.

Зміни радіаційно-індукованих цитогенетичних показників – суми нестабільних аберацій хромосомного типу та обмінних аберацій – носили майже однаковий характер від початку до закінчення курсу МПТ в групах пацієнтів з раком тіла матки та з пухлинами голови та шиї. Це було досить монотонне підвищення рівня цих показників до кінця терапії, при чому спостерігали вірогідну різницю середнього рівня нестабільних аберацій хромосомного типу як між контрольними значеннями та серединою і кінцем МПТ, так і між термінами обстеження в середині та наприкінці курсу. Такий же характер змін спостерігали і для обмінних аберацій. Відносний приріст в ході МПТ рівня нестабільних аберацій хромосомного типу та частоти дицентриків в групі хворих з пухлинами голови та шиї був меншим, ніж в онкогінекологічних хворих. Так, співвідношення середніх рівнів сумарної частоти нестабільних аберацій хромосомного типу до середини курсу МПТ в групах хворих на рак тіла матки та хворих з пухлинами голови та шиї складало 1:0,45; в кінці курсу – 1:0,62. Співвідношення середніх рівнів частоти дицентриків до середини курсу МПТ в групах онкогінекологічних хворих та хворих з пухлинами голови та шиї складало 1:0,49; в кінці курсу – 1:0,63.

Таким чином, із самого початку променевої терапії відзначається зростання частоти аберацій за рахунок появи клітин з більше ніж одним хромосомним пошкодженням. При цьому для поклітинних розподілів аберацій хромосомного типу характерна суттєва наддисперсність відносно статистики Пуассона [14, 15]. Наддисперсний розподіл по клітинах аберацій хромосомного типу загалом та дицентриків зокрема, спостерігали в обох групах обстежених в середині, наприкінці курсу мегавольтної променевої терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600С.

Низкою досліджень встановлено, що наддисперсний характер розподілу аберацій хромосом по клітинах за дії іонізуючого випромінювання з низькою лінійною передачею енергії обумовлено нерівномірністю розподілу дози у біологічному об'єкті [7, 16]. Наддисперсний розподіл аберацій хромосом по клітинах за дії локального фракціонованого терапевтичного опромінення хворих з онкопатологією є прикладом нерівномірності опромінення. Але у випадку

променевої терапії характер розподілу аберацій, який ми спостерігали, обумовлено не тільки одночасною наявністю опроміненої та неопроміненої фракції лімфоцитів, він є відображенням більш складної картини наявності у організмі поряд з неопроміненою декількох опромінених у різних дозах фракцій лімфоцитів.

Дослідження перебігу рівня радіаційно-індукованих аберацій в ході променевої терапії виявило якісні та кількісні відмінності характеру змін аберацій хромосомного типу у пацієнтів при дії мегавольтного випромінювання від лінійного прискорювача в залежності від локалізації пухлин і, відповідно, від обсягів опромінення. Підвищений рівень хромосомних пошкоджень у хворих на спостерігали також деякі інші автори, що є у відповідності до наших даних. Слід відзначити, що для груп пацієнтів з пухлинами голови та шиї в процесі променевої терапії відмічали також збільшення рівня інших цитогенетичних показників, таких як гама-фокуси та мікроядра [17, 18]. Наші данні з частоти хромосомних аберацій доповнюють картину змін пошкоджень геному соматичних клітин в процесі променевого лікування. Отримані результати розширяють уявлення в галузі фундаментальної радіобіології та радіобіологічних основ променевої терапії про наслідки фракціонованого терапевтичного локального опромінення пацієнтів.

6. Висновки

1. При дії мегавольтного випромінювання на лінійному прискорювачі на лімфоцити периферичної крові у хворих з обох досліджених груп відбувалося зростання частоти аберацій хромосом. Накопичення цитогенетичних пошкоджень проходило здебільшого за рахунок перебудов хромосомного типу, серед яких кількісно переважали хромосомні обміни.

2. Аналіз нестабільних аберацій хромосомного типу виявив відмінності у характері змін цитогенетичних показників в ході МПТ на лінійному прискорювачі Clinac 600С в залежності від локалізації пухлини, а значить і опроміненої фракції тіла. Найбільш виражений приріст в ході МПТ рівня нестабільних аберацій хромосомного типу та сумарної частоти дицентриків відзначали для онкогінекологічної групи. Темпи зростання рівня ацентричних фрагментів були дещо нижчими, ніж для рівня дицентриків в обох групах пацієнтів. При цьому рівень фрагментних аберацій, як і дицентричних хромосом, при проведенні МПТ вірогідно зростав від середини до кінця курсу в обох обстежених групах.

3. Спектр клітин з нестабільними абераціями хромосомного типу розширювався в процесі МПТ в обох обстежених групах. В середині курсу МПТ спостерігали клітини з 1–4 пошкодженнями для групи хворих з пухлинами голови та шиї та з 1–7 пошкодженнями – для хворих на рак тіла матки. В кінці курсу максимальна кількість аберацій на аберагентну клітину дорівнювала 1–8 для обох груп. Розподіли частот нестабільних хромосомних обмінів, а також нестабільних аберацій хромосомного типу були наддисперсними відносно статистики Пуассона як в середині, так і наприкінці курсу променевого лікування для обох досліджених груп.

Література

1. Гудков І. М. Радіобіологія: підручник. Київ: НУБіП України, 2016. 485 с.
2. Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration / Skladowski K. et. al. // *Radiotherapy and Oncology*. 1994. Vol. 30, Issue 2. P. 109–120. doi: [http://doi.org/10.1016/0167-8140\(94\)90039-6](http://doi.org/10.1016/0167-8140(94)90039-6)
3. Spontaneous and radiation-induced chromosomal instability and persistence of chromosome aberrations after radiotherapy in lymphocytes from prostate cancer patients / Hille A. et. al. // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2009. Vol. 49, Issue 1. P. 27–37. doi: <http://doi.org/10.1007/s00411-009-0244-x>
4. Chromosome Aberration Analysis in Radiotherapy Patients and Simulated Partial Body Exposures: Biological Dosimetry for Non-uniform Exposures / Sreedevi V. et. al. // *Radiation Protection Dosimetry*. 2001. Vol. 94, Issue 4. P. 317–322. doi: <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006505>
5. Chromosomal Aberration in Peripheral Lymphocytes and Doses to the Active Bone Marrow in Radiotherapy of Prostate Cancer / Gershkevitch E. et. al. // *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2002. Vol. 178, Issue 1. P. 36–42. doi: <http://doi.org/10.1007/s00066-002-0886-y>
6. Cytogenetic assessment of heterogeneous radiation doses in cancer patients treated with fractionated radiotherapy / Roch-Lefevre S. et. al. // *British Journal of Radiology*. 2010. Vol. 83, Issue 993. P. 759–766. doi: <http://doi.org/10.1259/bjr/21022597>
7. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2011. 229 p.
8. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: A manual // IAEA Technical Reports Series. No. 405. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2001. 127 p.
9. Хромосоми человека. Атлас. АМН СССР / Захаров А. Ф. и др. Москва: Медицина, 1982. 264 с.
10. Сипко Т. С., Пшенічна Н. Д., Мазник Н. О. Мітотична активність культур лімфоцитів крові онкологічних хворих на різних етапах променевої терапії на лінійному прискорювачі // *Матеріали VI з'їзду радіобіологічного товариства України*. Київ, 2015. С. 118–119.
11. Edwards A. A., Lloyd D. C., Purrott R. J. Radiation induced chromosome aberrations and the poisson distribution // *Radiation and Environmental Biophysics*. 1979. Vol. 16, Issue 2. P. 89–100. doi: <http://doi.org/10.1007/bf01323216>
12. Лакин Г. Ф. Биометрия: уч. пос. Москва: Высшая школа, 1973. 343 с.
13. Цитогенетичні ефекти в осіб з онкогінекологічними захворюваннями в процесі променевого лікування / Мазник Н. О. та ін. // *Український Радіологічний Журнал*. 2002. Т. 10, № 1. С. 32–36.
14. Intercellular distribution of cytogenetic changes detected by chromosome painting in irradiated blood lymphocytes of cancer patients / Arutyunyan R. et. al. // *Experimental Oncology*. 1998. Vol. 20, Issue 3. P. 223–228.
15. Chromosomal aberrations, DNA strand breaks and gene mutations in nasopharyngeal cancer patients undergoing radiation therapy / Cao J. et. al. // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002. Vol. 504, Issue 1-2. P. 85–90. doi: [http://doi.org/10.1016/s0027-5107\(02\)00082-9](http://doi.org/10.1016/s0027-5107(02)00082-9)
16. Lloyd D. C., Edwards A. A. Chromosome aberrations in human lymphocytes: effect of radiation quality, dose, and dose rate // *Radiation-induced chromosome damage in man* / ed. by Ishihara T., Sasaki M. New York: A. R. Liss, 1983. P. 23–49.
17. The Impact of Individual In Vivo Repair of DNA Double-Strand Breaks on Oral Mucositis in Adjuvant Radiotherapy of Head-and-Neck Cancer / Fleckenstein J. et. al. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011. Vol. 81, Issue 5. P. 1465–1472. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.004>
18. Cytogenetic damage in circulating lymphocytes and buccal mucosa cells of head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy / Minicucci E. M. et. al. // *Journal of Radiation Research*. 2005. Vol. 46, Issue 2. P. 135–142. doi: <http://doi.org/10.1269/jrr.46.135>

Дата надходження рукопису 03.05.2018

Мазник Наталія Олександрівна, доктор біологічних наук, завідувач лабораторії, Лабораторія радіаційної цитогенетики, Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024

Сипко Тетяна Сергіївна, науковий співробітник, Лабораторія радіаційної цитогенетики, Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024

Пшенічна Наталія Дмитрівна, молодший науковий співробітник, Лабораторія радіаційної цитогенетики, Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024

Старенький Віктор Петрович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення, Відділення променевої терапії, Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024

Кругова Ірина Миколаївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Відділення онкогінекології, Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024