

Kopytina Nadezhda, Senior Researcher, PhD, Institute of Marine Biology National Academy of Scientist of Ukraine, Pushkinskaya str., 37, Odessa, Ukraine, 65011
E-mail: kopytina_n@mail.ru

Kurilov Alexander, Head of Laboratory, PhD, Institute of Marine Biology National Academy of Scientist of Ukraine, Pushkinskaya str., 37, Odessa, Ukraine, 65011
E-mail: akur@ukr.net

Nidzvetska Lydia, Leading Engineer, Institute of Marine Biology National Academy of Scientist of Ukraine, Pushkinskaya str., 37, Odessa, Ukraine, 65011

Nikonova Svetlana, Junior Researcher, Institute of Marine Biology National Academy of Scientist of Ukraine, Pushkinskaya str., 37, Odessa, Ukraine, 65011
E-mail: niconova_s@mail.ru

Tropivska Anna, Leading engineer, Institute of Marine Biology National Academy of Scientist of Ukraine, Pushkinskaya str., 37, Odessa, Ukraine, 65011
E-mail: anna.pavlova99@gmail.com

Serbinova Irina, Leading engineer, Institute of Marine Biology National Academy of Scientist of Ukraine, Pushkinskaya str., 37, Odessa, Ukraine, 65011

УДК: 616-006:612.014.48:576.316

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ПЕРВИЧНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПОСЛЕЧЕРНОБЫЛЬСКОМ ПЕРИОДЕ

© Э. А. Дёмина

Выполнено цитогенетическое обследование онкологических больных до начала противоопухолевой терапии с целью профилактики злокачественной трансформации предопухолевых форм патологии. В отличие от здорового контроля, у больных раком грудной железы регистрировался повышенный уровень хромосомных обменов (1,2/100 метафаз). У больных лимфогранулематозом также обнаружен повышенный уровень aberrаций хромосом за счет обменов (4/100 метафаз), являющихся лучевыми маркерами

Ключевые слова: радиация, предопухолевая патология, рак грудной железы, лимфогранулематоз, лимфоциты крови, хромосомные aberrации

This study conducted a cytogenetic examination of cancer patients prior to anti-tumor therapy in order to prevent malignant transformation of precancerous pathologies. In contrast to the control of healthy patients, a higher level of chromosomal exchanges (1.2/100 metaphases) has been registered in patients with breast cancer. It was found that the patients with Hodgkin lymphoma have elevated levels of chromosome aberrations by exchanges (4/100 metaphases), which are radiation markers

Keywords: radiation, precancerous pathology, breast cancer, Hodgkin lymphoma, lymphocytes of blood, aberrations of chromosome

1. Введение

Ионизирующие излучения (ИИ) являются одним из этиологических факторов развития рака грудной железы (РГЖ), заболеваемость которым занимает ведущее место в мире в структуре онкопатологии среди женского населения. Особенную остроту эта проблема приобрела в связи с Чернобыльской катастрофой и не утратила ее вследствие масштабности радиоактивного загрязнения территорий, в первую очередь, Украины. Возникла беспрецедентная ситуация, когда значительная часть населения Украины продолжает жить и работать в условиях длительного воздействия низких уровней ИИ [1]. Определяющую роль в инициации канцерогенеза играет нестабильность генома, что подтверждается сходством цитогенетических эффектов и онкогенной трансформации

клеток в области действия низких доз радиации. Исследование стабильности генома и механизмов его дестабилизации у больных с пред- и опухолевой патологией грудной железы заслуживает самого пристального внимания радиобиологов и онкологов. Радиобиология располагает неоспоримыми доказательствами в пользу того, что индуцированные под влиянием облучения aberrации хромосом, образование которых связано с изменением структуры и активности онкогенов, принимают участие в злокачественной трансформации клеток. Поэтому актуальным и новым в теоретическом и практическом плане являются цитогенетические исследования, направленные на изучение стабильности генома в сравнительном

аспекте: здоровый контроль (женщины репродуктивного возраста) → большие предопухолевого патологией РГЖ → первичные большие РГЖ.

2. Литературный обзор

Прошло более 30 лет со дня глобальной аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), которая определила длительный экологический кризис на обширных территориях Украины, обусловив повышение частоты онкологических заболеваний радиационного генеза. В настоящее время на территориях этих стран с радионуклидным загрязнением, по официальным данным, постоянно проживают около десяти миллионов человек; в 30-км зоне отчуждения ЧАЭС, на атомных электростанциях и на предприятиях ядерного цикла в условиях повышенной радиационной опасности работают десятки тысяч человек [1, 2]. Наряду с окончанием периода влияния на здоровье населения короткоживущих радионуклидов, в последние годы установлен ряд новых процессов, которые усложняют радиоэкологическую обстановку. Особого внимания заслуживают долгоживущие радионуклиды трансураниевых элементов (^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Am), воздействие которых будет определять радиоэкологическую ситуацию на сотни лет [3]. Широкое внедрение ядерных технологий в промышленности, сельском хозяйстве, медицине, науке неминуемо ведет к дополнительному облучению профессионалов и, таким образом, повышению канцерогенного риска. Расчеты показали, что влияние ионизирующей радиации в дозе 1 мЗв на 100 тыс. населения на протяжении жизни одного поколения может обусловить дополнительно развитие около 5 % злокачественных новообразований радиационного генеза. Полагаем, что с учетом индивидуальной радиационной чувствительности (по оценке специалистов, свыше 20 % популяции составляют лица с высокой чувствительностью к воздействию ионизирующих излучений) и в условиях радиоэкологического кризиса вследствие Чернобыльской катастрофы этот показатель онкологической заболеваемости может быть гораздо выше [4]. Медицинские рентгенологические исследования вносят наибольший вклад в надфоновое облучение населения, значительная часть которого подлежит обследованию с целью диагностики основного заболевания, динамического наблюдения за пациентом в ходе лечения, поиска сопутствующих заболеваний, профилактических обследований и т. д. В этой связи облучение населения в результате использования источников ионизирующего излучения (ИИ) в диагностических целях занимает особое место в общей программе радиационной безопасности населения, так как связано с наибольшим риском развития негативных отдаленных последствий, в том числе канцерогенных.

Ведущее место в структуре онкологической патологии женского населения большинства экономически развитых стран мира занимает рак молочной железы (РГЖ). Отмечается повышение уровня заболеваемости РГЖ, ежегодный прирост составляет 1–2 %. По данным [5] уровень заболеваемости РГЖ среди женского населения Украины в 2007 г. соста-

вил 61,2 на 100 тыс. женского населения, а в 2009 г. – зарегистрировано 65,6 на 100 тыс. женского населения [6]. Наибольший риск возникновения этого заболевания отмечается в возрастной группе 55–65 лет и только 10 % – моложе 30 лет.

Только 5 % всех случаев возникновения РГЖ можно аргументировать генами предрасположенности *BRCA1* и *BRCA2*. В соответствии с классическим законом Менделя у женщины, унаследовавшей аллель предрасположенности в локусе *BRCA1* либо в локусе *BRCA2*, с вероятностью ~90 % в течение жизни будет диагностирован РГЖ и также у 50 % ее дочерей [7]. Развитию данной патологии способствуют мутации генов-супрессоров *BRCA1* (в 17-й хромосоме) и *BRCA2* (в 13-й хромосоме), участвующих в репарации двунитевых разрывов ДНК, а также гена-супрессора *p53* – в задержке клеточного цикла. У носителей мутантных аллелей *BRCA1* или *BRCA2* повышен также риск развития рака яичника, хотя выражен менее значимо, чем РГЖ. Мутации *BRCA2* повышают риск возникновения РГЖ у 5 % мужчин [8]. Согласно данным [9] экспрессия *BRCA1* повышает канцерогенный риск на 50–80 %, а экспрессия *BRCA2* – на 40–70 %, соответственно.

Риск развития РГЖ радиационного генеза повышается при облучении в возрасте 15–18 лет; радиационное воздействие в дозе 10сГр повышает риск возникновения РГЖ в 3 раза. Терапевтическое облучение больных лимфомами Ходжкина также повышает риск заболеваемости РГЖ, особенно у женщин с тенденцией к билатеральному поражению лимфатического аппарата [5]. В результате крупномасштабного эпидемиологического исследования [10] сделан вывод о том, что уровень заболеваемости РГЖ у женщин-ликвидаторов 1986–1987 гг. существенно выше национальных показателей. По данным [2] заболеваемость РГЖ увеличилась за 30 лет (1980–2010 гг.) по всей Украине на 48 % и треть этого прироста пришлось на первое пятилетие после Чернобыльской катастрофы. Частота заболеваний РГЖ у женщин, проживающих на более загрязненных радионуклидами территориях, выросла, за период 1990–2004 гг., по сравнению с наблюдаемой на менее загрязненных территориях [11].

Ранее в Шотландии обследовано 243 женщины, неоднократно повергавшихся в процессе лечения туберкулеза рентгеноскопическому исследованию органов грудной клетки. Величина поглощенной дозы на грудную железу за один сеанс составляла в среднем 7,5 сГр, время между сеансами – дни или недели. При этом суммарная поглощенная доза для грудной железы составляла примерно 85 сГр. Частота возникновения РГЖ в этой группе превысила ожидаемую более, чем в 6 раз [12]. Представлены данные обследования британских рабочих, наносивших люминесцирующий состав (радий-226) на циферблаты измерительных приборов. Суммарная доза на грудные железы работниц составляла 0,5 сГр за неделю, а суммарная поглощенная доза – 40 сГр. Среди женщин, возраст которых к началу выполнения работ составлял 20 лет, в последующем РГЖ наблюдался в 2 раза чаще ожидаемой частоты [13, 14].

Вышеизложенные факты свидетельствуют о том, что в этиологии возникновения РГЖ определенное место занимает радиационная компонента.

Согласно современным воззрениям на механизмы радиационного канцерогенеза, индуцированные aberrации хромосом, образование которых связано с изменением структуры и активности онкогенов, принимают участие в злокачественной трансформации клеток. Практически даже при самых низких дозах ИИ (1 мГр и менее) при проведении рентгенологических исследований органов грудной клетки (ОГК), пищевода, желудка в лимфоцитах периферической крови (ЛПК) обследуемых лиц регистрировали повышенный уровень aberrаций хромосом [15]. Спустя десятилетия после диагностического облучения в лимфоцитах крови пациентов анализировали aberrации хромосом, в том числе лучевые маркеры, частота которых превышала спонтанный уровень [16]. Радиационно-индуцированная хромосомная нестабильность в клетках облучаемых тканях, по убеждению авторов [17, 18] может предопределить в будущем их онкогенную трансформацию, то есть развитие радиогенного рака.

Выявляемость РГЖ, в том числе радиогенного генеза во время профилактических осмотров населения в Украине остается низкой, а показатель запущенности (IIIБ–IV ст.), который является основным критерием качества диагностики, наоборот, высоким [5]. При этом «золотым стандартом» выявления РГЖ остается рентгеновская маммография, что позволяет визуализировать опухоли диаметром от 0,3 см. При маммографическом скрининге существует риск развития радиационно-индуцированной нестабильности генома в клетках грудной железы, что является актуальной проблемой при обследовании женского населения Украины, проживающего на радиационно-загрязненных территориях. Повторное радиационное воздействие для этих клеток может служить промотором канцерогенеза [19].

Установлена прямая связь между мутационными изменениями в геноме соматических клеток человека и их злокачественной трансформацией [20]. Подтверждением этого являются также результаты популяционно-генетических исследований группы авторов из скандинавских стран, которые выявили достоверную корреляцию между риском возникновения опухолей и частотой aberrаций хромосом в соматических клетках человека [21]. Накопление хромосомных aberrаций в клеточных популяциях инициирует непрерывную и самоподдерживающуюся изменчивость, являющуюся не только потенциальным фактором радиационного канцерогенеза, но и неблагоприятного прогноза. В этой связи актуальным продолжает оставаться исследование уровня и спектра хромосомных изменений в иммунокомпетентных высоко радиочувствительных клетках – Т-лимфоцитах периферической крови первичных онкологических больных (спонтанный уровень).

3. Цель и задачи исследования

Исследовать цитогенетические показатели лимфоцитов крови первичных больных РГЖ до начала

противоопухолевой терапии с целью аргументации профилактики злокачественной трансформации предопухолевой патологии этого органа.

Задачи исследования:

– исследовать частоту и спектр aberrаций хромосом в ЛПК больных РГЖ до начала противоопухолевой терапии;

– в сравнительном аспекте исследовать частоту и спектр aberrаций хромосом в ЛПК больных лимфогранулематозом (ЛГМ) до начала противоопухолевой терапии.

4. Материалы и методы исследования

Хромосомные aberrации лимфоцитов периферической крови – модель соматических клеток человека для изучения механизмов развития, ранней диагностики и прогноза злокачественных новообразований [22]. Настоящая работа выполнена с использованием тест-системы культуры ЛПК 22 первичных онкологических больных: 14 – РГЖ, 8 – ЛГМ и последующим метафазным анализом aberrаций хромосом. В работе руководствовались положением Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2008), которая предусматривает информированное согласие доноров на участие в исследовании. Цитогенетическое обследование больных проводили до начала противоопухолевого лечения. Культивирование ЛПК осуществляли полумикрометодом в соответствии со стандартным протоколом [23].

Культуральная смесь включала 0,5 мл цельной гепаринизированной венозной крови, 4,5 мл питательной среды RPMI 1640 (“Biowest”, Франция), 0,5 мл эмбриональной телячьей сыворотки (“PPA”, Австрия), 10 мкл гентамицина (“Здоровье”, Украина) и 0,1 мл фитогемагглютинаина (форма М “Gibco-Invitrogen”, США) для стимуляции Т-зависимых лимфоцитов. Флаконы с культурой ЛПК содержали в термостате при температуре 37,0 °С в течение 52 ч., что позволило анализировать клетки в первом постлучевом митозе. Последние 3 ч. клетки культивировали с колленидом (“Biowest”, Франция) в концентрации 0,5 мкг/мл культуральной среды. После окончания инкубации клеток проводили их гипотоническую обработку приготовленным *ex tempore* 0,075 М раствором КС1 в течение 10 мин. при 37 °С. Далее клеточную суспензию обрабатывали охлажденным фиксатором, приготовленным *ex tempore* из этанола и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1. Для цитогенетического анализа препараты окрашивали 2 % раствором красителя Гимза (“Gibco”, США) в течение 10 минут.

Метафазный анализ полученных препаратов хромосом проводили соответственно общепринятым международным требованиям [24]. Учитывали все типы aberrаций хромосом, распознаваемых с элементами частичного кариотипирования. Из aberrаций хромосомного типа учитывали ацентрические фрагменты (парные и точковые), центрические кольца и дицентрические хромосомы. Метод метафазного анализа при равномерной окраске хромосом позволяет регистрировать определенную часть стабильных aberrаций – реципрокные транслокации (примерно

20 % от их общего количества). Из aberrаций хроматидного типа учитывали ацентрические фрагменты и обменные aberrации. На каждое наблюдение анализировали в среднем 200–300 метафаз.

5. Результаты исследования

Представлены данные цитогенетического обследования первичных больных РГЖ до начала противоопухолевого лечения (табл. 1).

Таблица 1

Статистические параметры цитогенетических показателей лимфоцитов крови обследованной группы больных РГЖ

Цитогенетический показатель/100 клеток	Среднее значение	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение (SD)	Стандартная ошибка (SE)
Аберрантные метафазы, %	5,71	2,8	13	2,41	0,7
Общая частота aberrаций хромосом	7,81	2,8	15	3,01	0,89
Частота aberrаций хроматидного типа	4,0	1,8	10	2,04	0,71
Хроматидные фрагменты	3,6	1,2	10	2,50	0,75
Изоделеции	0,1	0	3	0,6	0,22
Хроматидные обмены	0,3	0	3	0,4	0,19
Частота aberrаций хромосомного типа	3,81	0,81	11	1,11	0,33
Парные фрагменты	2,4	0,1	3,6	0,78	0,31
Дицентрические хромосомы	1,0	0	4,0	2,40	0,72
Кольцевые хромосомы	0,1	0	2,1	0,2	0,11
Ацентрические кольца и интерстициальные делеции	0,2	0	3,0	1,1	0,25
Аномальные хромосомы	0,11	0	1,9	0,3	0,13

Средняя частота клеток с aberrациями хромосом в лимфоцитах крови обследованных больных составляла $5,71 \pm 0,7$ % и превышала почти в два раза верхнюю границу среднепопуляционного уровня. Общая частота aberrаций хромосом в группе онкологических больных составляла $7,81 \pm 0,89$ на 100 клеток, то есть 1,36 aberrаций на aberrантную клетку, что превышало значение этого показателя в контрольной группе.

Среди выявленных нарушений хромосомного аппарата 51,2 % было представлено aberrациями хроматидного типа. Соотношение частоты aberrаций хроматидного и хромосомного типа составляет 1,04. Aberrации хроматидного типа в основном (90,6 %) были представлены хроматидными фрагментами, уровень которых составлял $3,6 \pm 0,75/100$ клеток.

Следует отметить, что в отличие от здорового контроля, особенностью спектра спонтанных aberrаций, выявленных в ЛПК онкологических больных, было появление нестабильных aberrаций обменного типа (у 55 % обследованных больных), а именно дицентрических (1,0/100 клеток), кольцевых (0,1/100 клеток) и аномальных хромосом (0,11/100 клеток).

Для сравнения выполнено цитогенетическое обследование первичных больных лимфогранулематозом (ЛГМ) (Hodgkin lymphoma). Это особая форма опухоли лимфоидной ткани с наличием в очаге поражения гигантских многоядерных клеток Березовского-Штернберга, возникающая из зрелых В-клеток [25]. При этом заболевании также обнаружено достоверное повышение частоты aberrаций хромосом ($8,0 \pm 0,5$ на 100 метафаз) над среднепопуляционным уровнем за счет aberrаций хромосомного обменного типа ($4,0 \pm 0,3$ на 100 метафаз). Ранее высказано предположение [26], что ЛГМ может рассматриваться как

редкое последствие вирусной инфекции, контакт с которой в детстве может обусловить предрасположенность к возникновению ЛГМ в зрелом возрасте. С этих позиций обнаруженное нами повышение генетических изменений в лимфоцитах больных ЛГМ можно рассматривать как результат воздействия вирусных агентов на многие внутриклеточные процессы, в том числе репарационные, благодаря чему спонтанно-индуцированные повреждения в значительной степени не восстанавливаются. Нельзя также исключить в прошлом контакт пациентов с источниками ИИ, действие которых индуцирует в лимфоцитах крови облученных лиц длительно существующие перестройки хромосом. Отметим, что по данным литературы [27] смена лимфоцитов происходит в течение нескольких месяцев и только часть их могут находиться в циркулирующей крови годами, десятилетиями. В нашем исследовании большинство лимфоцитов с дицентриками не содержали сопровождающих парных фрагментов, что свидетельствует об их утере в процессе митоза. Поддержание пула aberrантных лимфоцитов с наибольшей вероятностью обусловлено продукцией их стволовыми костномозговыми клетками, в коде ДНК которых заложены радиационные повреждения. То есть, большинство хромосомных обменов встречалось без сопровождающих парных фрагментов, что можно рассматривать как результат воспроизводства их дискредитированными стволовыми клетками.

Отметим, что разработанные подходы для раннего выявления опухолей в основном базируются на изучении изменения уровня экспрессии генов в клетках злокачественных новообразований после их удаления либо используются маркеры, характерные уже для развитых опухолей [6]. Мы же, в свою очередь, предлагаем использовать цитогенетические показате-

тели немалигнизированных (лимфоцитов крови) клеток с целью профилактики развития злокачественных новообразований. Полученные данные целесообразно использовать для сравнительного изучения цитогенетических показателей ЛПК у больных с предопухоловой патологией грудной железы.

6. Выводы

1. Выявлена повышенная частота аберраций хромосом ($7,81 \pm 0,89/100$ клеток) в лимфоцитах крови больных РГЖ, что более, чем в 2 раза превышает среднепопуляционные показатели.

2. Особенности спектра хромосомных аберраций в ЛПК больных РГЖ заключаются в появлении нестабильных аберраций хромосомного типа (1,2 обмен/100 клеток), являющихся маркерами радиационного воздействия.

3. Цитогенетическое обследование больных ЛГМ выявило повышение частоты аберраций хромосом ($8,0 \pm 0,5/клеток$), что также превышает более, чем в 2 раза, среднепопуляционные показатели, за счет лучевых маркеров ($4,0 \pm 0,5/100$ клеток).

4. Результаты выполненного цитогенетического обследования свидетельствуют о вкладе радиационной компоненты в этиологию заболеваний РГЖ и ЛГМ, что может быть ассоциировано с последствиями Чернобыльской катастрофы.

5. Полученные данные являются обоснованием для сравнительного изучения генетических изменений в лимфоцитах крови больных предопухоловой патологией грудной железы.

Практическая направленность работы – профилактика озлокачествления предопухоловых состояний грудной железы на основе анализа цитогенетических изменений в лимфоцитах крови.

Литература

1. Двадцять п'ять років Чернобыльської катастрофи: Безпека майбутнього [Текст] / за ред. В. І. Балогі // Національна доповідь України. – К.: КІМ, 2011. – 356 с.

2. Яблоков, А. В. Чернобыль: последствия Катастрофы для человека и природы [Текст] / А. В. Яблоков, В. Б. Нестеренко, А. В. Нестеренко, Н. Е. Преображенская. – М.: Тов-во научных знаний КМК, 2016. – 826 с.

3. Бончук, Ю. В. Зона особливої радіаційної небезпеки ЧАЕС: радіаційно-гігієнічне обґрунтування існуючих розмірів, сучасний стан та перспективи [Текст]: міжнар. наук. конф. / Ю. В. Бончук, В. Б. Берковський, Г. Г. Ратія // Радіологічні та медичні наслідки Чернобыльської катастрофи – тридцять років потому. – Київ, 2016. – С. 185.

4. Дьоміна, Е. А. Індивідуальна радіочутливість людини [Текст] / Е. А. Дьоміна, М. О. Дружина, Н. М. Рябченко. – К.: Логос, 2006. – 126 с.

5. Справочник по онкологии [Текст] / под ред. С. А. Шалимова, Ю. А. Гриневица, Д. В. Мясоєдова. – К.: Здоров'я, 2008. – 576 с.

6. Гриневиц, Ю. А. Маркеры опухолевого роста [Текст] / Ю. А. Гриневиц, Л. Г. Югринова. – К.: «Здоров'я», 2015. – 200 с.

7. Макконки, Э. Геном человека [Текст] / Э. Макконки. – М.: Техносфера, 2008. – 288 с.

8. Сомпайрак, Л. Что такое рак? [Текст] / Л. Сомпайрак. – М.: Техносфера, 2006. – 232 с.

9. Rassi, H. Practical aspects in breast cancer tumors for mutation detection [Text]: abstract / H. Rassi, M. Haushmand, N. G. Gorovenko // 17th International Congress on Anti_Cancer Treatment. – Paris: ESMO, 2006. – P. 184.

10. Присяжнюк, А. Є. Результати 30-річних досліджень онкологічних наслідків Чернобыльської катастрофи в Україні у рамках національних та міжнародних проектів [Текст]: матер. міжнар. наук. конф. / Присяжнюк, А. Є. та ін. // Радіологічні та медичні наслідки Чернобыльської катастрофи – тридцять років потому. – Київ, 2016. – С. 264.

11. Pryszyzhnyuk, A. Ye. Solid cancer incidence in various group of the population affected by the Chernobyl accident [Text] / A. Ye. Pryszyzhnyuk, V. G. Grishchenko, Z. P. Fedorenko et. al // The Health Effects Chernobyl accident. The Health Effects of the Human Victims of the Chernobyl Catastrophe. – Amsterdam, GreenOpese Int., 2007. – P. 127–134.

12. Boice, J. D. Estimation of breast doses and breast cancer risk associated with repeated fluoroscopic chest examination of women with tuberculosis [Text] / J. D. Boice, M. Rosenstein, E. D. Trout // Radiation Research. – 1978. – Vol. 73, Issue 2. – P. 373. doi: 10.2307/3574828

13. Baverstock, K. F. Risk of radiation at low dose rates [Text] / K. F. Baverstock, D. Papworth, J. Vennart // The Lancet. – 1981. – Vol. 317, Issue 8217. – P. 430–433. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91804-3

14. Baverstock, K. F. A note on radium body content and breast cancer in UK. Radium luminescence [Text] / K. F. Baverstock, L. Vennart // Health. Physics. – 1983. – Vol. 44. – P. 575–577.

15. Ставицкий, Р. В. Радиационная защита в медицинской радиологии [Текст] / Р. В. Ставицкий, М. М. Блинов, И. Х. Рабкин, Л. А. Лебедев. – М.: Кабур, 1994. – 272 с.

16. Шевченко, В. А. Использование метода биологической дозиметрии в условиях аварии на ЧАЭС [Текст] / В. А. Шевченко, Э. А. Акаева, И. М. Елисеєв и др. // Проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 1990. – Вып. 12. – С. 69–90.

17. Демин, В. Т. Цитогенетическая индикация лучевого воздействия на ткани молочной железы при проведении скрининговых рентгенологических обследований женщин [Текст] / В. Т. Демин, Э. А. Демина // Злоякісні новоутворення. – 2002. – № 2. – С. 43–44.

18. Демина, Э. А. Радиогенный рак: эпидемиология и первичная профилактика [Текст] / Э. А. Демина. – К.: Наукова думка, 2016. – 196 с.

19. Демина, Э. А. Лучевая диагностика и канцерогенный риск (взгляд радиобиолога) [Текст] / Э. А. Демина // Променева діагностика, променева терапія. – 2015. – № 1. – С. 72–77.

20. Djomina, E. A. Medical and Genetic Consequences of Radiation Catastrophes [Text] / E. A. Djomina, I. R. Barilyak // Cytology and Genetics. – 2010. – Vol. 44, Issue 3. – P. 186–193. doi: 10.3103/s0095452710030102

21. Hagmar, L. Impact of Types of Lymphocyte Chromosomal Aberrations on Human Cancer Risk: Results from Nordic and Italian Cohorts [Text] / L. Hagmar // Cancer Research. – 2004. – Vol. 64, Issue 6. – P. 2258–2263. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3360

22. Монахов, А. С. Раннее выявление опухолевых заболеваний по цитогенетическим критериям, определяемым в лимфоцитах периферической крови [Текст] / А. С. Монахов // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 401–407.

23. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies [Text]. – International Atomic Energy Agency Vienna, 2011. – 232 p.

24. International System of Cytogenetic Nomenclature for Acquired Chromosome Aberrations [Text] / F. Mitlman (Ed.). – Basel, 1995. – 120 p.

25. Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания [Текст] / под ред. В. Ф. Чехуна, Д. Ф. Глузмана. – Киев: «ДИА», 2016. – 282 с.

26. Киндзельский, Л. П. Семейные случаи лимфогранулематоза [Текст] / Л. П. Киндзельский, В. Д. Усатенко, А. А. Губарева // Экспер. Онкология. – 1990. – Т. 12, № 1. – С. 61–63.

27. Гриневич, Ю. А. Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоизирующих излучений [Текст] / Ю. А. Гриневич, Э. А. Дёмина; под ред. А. А. Ярилина. – Київ: «Здоров'я», 2006. – 200 с.

References

1. Baloga, V. I. (Ed.) (2011). Dvadcjat' p'jat' rokov Chornobyl's'koi' katastrofy: Bezpeka majbutn'ogo. Nacional'na dopovid' Ukrainy. Kyiv: KiM, 356.

2. Jablov, A. V., Nesterenko, V. B., Nesterenko, A. V., Preobrazhenskaja, N. E. (2016). Chernobyl': posledstviya Katastrofy dlja cheloveka i prirody. Moscow: Tov-vo nauchnyh znaniy KMK, 826.

3. Bonchuk, Ju. V., Berkovs'kyj, V. B., Raty, G. G. (2016). Zona osoblyvoi' radiacijnoi' nebezpeky ChAES: radiacijno-gigijenične obruntuvannja isnujuchyh rozmiriv, suchasnyj stan ta perspektyvy. Radiologichni ta medychni naslidky Chornobyl's'koi' katastrofy – trydcjat' rokov potomu. Kyiv, 185.

4. D'omina, E. A., Druzhyna, M. O., Rjabchenko, N. M. (2006). Indyvidual'na radiochutlyvist' ljudyny. Kyiv: Logos, 126.

5. Shalimov, S. A., Grinevich, Ju. A., Mjasoedov, D. V. (Eds.) (2008). Spravochnik po onkologii. Kyiv: Zdorov'ja, 576.

6. Grinevich, Ju. A., Jugrinova, L. G. (2015). Markery opuholevogo rosta. Kyiv: «Zdorov'ja», 200.

7. Makkonki, Je. (2008). Genom cheloveka. Moscow: Tehnosfera, 288.

8. Sompajrak, L. (2006). Chto takoe rak? Moscow: Tehnosfera, 232.

9. Rassi, H., Haushmand, M., Gorovenko, N. G. (2006). Practical aspects in breast cancer tumors for mutation detection. 17th International Congress on Anti_Cancer Treatment. Paris: ESMO, 184.

10. Prysazhnyuk, A. Je. et. al (2016). Rezultaty 30-rychnyh doslidzen' onkologichnyh naslidkiv Chornobyl's'koi' katastrofy v Ukraini u ramkah nacional'nih ta mizhnarodnyh proektiv. Radiologichni ta medychni naslidky Chornobyl's'koi' katastrofy – trydcjat' rokov potomu. Kyiv, 264.

11. Prysazhnyuk, A. Ye., Grishchenko, V. G., Fedorenko, Z. P. et. al (2007). Solid cancer incidence in various group of the population affected by the Chernobyl accident. The Health Effects Chernobyl accident. The Health Effects of the Human Victims of the Chernobyl Catastrophe. Amsterdam, GreenOpen Int., 127–134.

12. Boice, J. D., Rosenstein, M., Trout, E. D. (1978). Estimation of Breast Doses and Breast Cancer Risk Associated with Repeated Fluoroscopic Chest Examinations of Women with Tuberculosis. Radiation Research, 73 (2), 373. doi: 10.2307/3574828

13. Baverstock, K. F., Papworth, D., Vennart, J. (1981). Risks of radiation at low dose rates. The Lancet, 317 (8217), 430–433. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91804-3

14. Baverstock, K. F., Vennart, L. (1983). A note on radium body content and breast cancer in UK. Radium luminescence. Health. Physics, 44, 575–577.

15. Stavickij, R. V., Blinov, M. M., Rabkin, I. H., Lebedev, L. A. (1994). Radiacionnaja zashhita v medicinskoj radiologii. Moscow: Kabur, 272.

16. Shevchenko, V. A., Akaeva, Je. A., Eliseev, I. M. et. al (1990). Ispol'zovanie metoda biologicheskoy dozimetrii v uslovijah avarii na ChAJeS. Problemy bezopasnosti v chrezvyčajnyh situacijah, 12, 69–90.

17. Demin, V. T., Demina, Je. A. (2002). Citogeneticheskaja indikacija luchevego vozdejstvija na tkani molochnoj zhelezy pri provedenii skringingovyh rentgenologicheskikh obsledovanij zhenshhin. Zlojakisni novoutvorennja, 2, 43–44.

18. Djomina, Je. A. (2016). Radiogennyj rak: jepidemiologija i pervichnaja profilaktika. Kyiv: Naukova dumka, 196.

19. Djomina, Je. A. (2015). Luchevaja diagnostika i kancerogennyj risk (vzgljad radiobiologa). Promeneva diagnostika, promeneva terapija, 1, 72–77.

20. Djomina, E. A., Barilyak, I. R. (2010). Medical and genetic consequences of radiation catastrophes (Review). Cytology and Genetics, 44 (3), 186–193. doi: 10.3103/s0095452710030102

21. Hagmar, L. (2004). Impact of Types of Lymphocyte Chromosomal Aberrations on Human Cancer Risk: Results from Nordic and Italian Cohorts. Cancer Research, 64 (6), 2258–2263. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3360

22. Monahov, A. S. (2001). Rannee vyjavlenie opuholevyh zabolevanij po citogeneticheskim kriterijam, opredeljaemym v limfocitah perifericheskoy krovi. Voprosy onkologii, 47 (4), 401–407.

23. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies (2011). International Atomic Energy Agency Vienna, 232.

24. Mitlman, F. (Ed.) (1995). International System of Cytogenetic Nomenclature for Acquired Chromosome Aberrations. Basel, 120.

25. Chehun, V. F., Gluzman, D. F. (Eds.) (2016). Ionizirujushhaja radiacija i onkogematologicheskie zabolevanija. Kiev: «DIA», 282.

26. Kindzel'skij, L. P., Usatenko, V. D., Gubareva, A. A. (1990). Semejnye sluchai limfogramulematoza. Jeksp. Onkologija, 12 (1), 61–63.

27. Grinevich, Ju. A., Djomina, Je. A.; Jarilin, A. A. (Ed.) (2006). Immunnye i citogeneticheskie jeffekty plotno- i redkoionizirujushhijh izluchenij. Kyiv: «Zdorov'ja», 200.

Дата надходження рукопису 12.05.2016

Дёмина Эмилия Анатольевна, доктор биологических наук, заместитель заведующего отделом, отдел биологических эффектов ионизирующих и неионизирующих излучений, институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого Национальной Академии Наук Украины, ул. Васильковская, 45, г. Киев, Украина, 03022
E-mail: edjomina@ukr.net