

М.А. ПИЛИНСКАЯ, С.С. ДЫБСКИЙ,

Е.Б. ДЫБСКАЯ, Л.И. ШВАЙКО

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины

НАМН Украины», Киев

E-mail: pww@ukr.net

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХРОСОМ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКИХ К ТЕСТИРУЮЩЕМУ МУТАГЕННОМУ ДЕЙСТВИЮ БЛЕОМИЦИНА *IN VITRO* В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ



С помощью модифицированного теста «*G₂-bleomycin sensitivity assay*» определили сверхфоновый цитогенетический эффект, величина которого является маркером скрытой хромосомной нестабильности (СХН), в трех группах наблюдения: участники ликвидации последствий Чернобыльской аварии – УЛПА (профессиональная группа 1); пациенты, больные раком легких, отрицавшие сознательный контакт с ионизирующей радиацией (группа сравнения); УЛПА, больные раком легких (профессиональная группа 2). Во всех группах выявили существенные межиндивидуальные колебания индуцированного блеомицином цитогенетического эффекта и отсутствие положительной корреляции между фоновыми и сверхфоновыми частотами хромосомных aberrаций. Установили, что наиболееотягощенной группой по величине сверхфоновое цитогенетического эффекта и, соответственно, числом лиц со скрытой хромосомной нестабильностью была профессиональная группа 2. Полученные данные позволили предположить существование ассоциации между радиационно-индуцированным повышением индивидуальной чувствительности к тестирующему мутагенному воздействию и реализацией онкологической патологии у облученных лиц. Результаты работы показали целесообразность использования теста «*G₂-bleomycin sensitivity assay*» при обследовании облученных контингентов для определения СХН как одного из информативных маркеров предрасположенности к онкологическим заболеваниям.

© М.А. ПИЛИНСКАЯ, С.С. ДЫБСКИЙ, Е.Б. ДЫБСКАЯ, Л.И. ШВАЙКО, 2012

Введение. К приоритетным проблемам радиационной генетики, интенсивно разрабатываемым в последнее десятилетие, относится оценка вклада так называемых немишеневых (nontargeted) генетических эффектов ионизирующей радиации (в частности, геномной нестабильности) в реализацию отдаленных медицинских последствий облучения человека – стохастической и некоторых форм нестохастической патологии [1–4]. Одним из проявлений нестабильности генома в соматических клетках человека является скрытая (hidden) хромосомная нестабильность (СХН), маркером которой считается величина сверхспонтанного цитогенетического эффекта, индуцированного *in vitro* эталонными мутагенами (чаще, радиомиметиком блеомицином в тесте «*G₂-bleomycin sensitivity assay*»), степень выраженности которого определяется индивидуальной чувствительностью к тестирующей мутагенной нагрузке [5].

Этот тест был модифицирован нами [6] и использован при цитогенетическом обследовании участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (УЛПА) с различными дозами облучения, в результате чего установлена реальность радиационно-индуцированной модификации генетически обусловленной чувствительности хромосом соматических клеток человека к тестирующему мутагенному действию блеомицина, что в свою очередь приводит к повышению частоты лиц со СХН [7, 8].

Согласно литературным данным, при цитогенетическом обследовании пациентов с реализованной онкопатологией различной локализации установлено, что среди онкологических пациентов частота индивидов со СХН достоверно выше, чем среди здоровых лиц, на основании чего этот тест был рекомендован для определения предрасположенности к индукции или промоции канцерогенеза [9–11], а также для прогнозирования риска неопластической прогрессии [12, 13] и оценки продолжительности выживания онкобольных после радио- и химиотерапии [14].

Для исследования возможной ассоциации между радиационно-индуцированным повышением индивидуальной чувствительности к тестирующей мутагенной нагрузке блеомицином и реализацией онкологической патологии у облученных лиц нами проведено

цитогенетическое обследование двух групп онкологических больных, которые либо отрицали сознательный контакт с радиационным фактором, либо имели профессиональный контакт с ионизирующим излучением при ликвидации последствий Чернобыльской аварии. Результаты этого исследования представлены в настоящей работе.

Согласно многочисленным литературным данным, к одному из наиболее распространенных злокачественных новообразований у человека относится рак легких (РЛ), который является ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний у мужчин и занимает второе место (после рака молочной железы) у женщин [15]. Считается, что 80–90 % случаев РЛ вызвано курением, хотя онкозаболевание этой локализации реализуется только у 10 % курильщиков [16], что позволяет предположить существование других экзогенных и эндогенных факторов риска его возникновения. К экзогенным факторам риска, увеличивающим заболеваемость РЛ, относят профессиональные контакты с некоторыми химическими веществами (асбест, мышьяк, хром и др.) и физическими канцерогенами, особенно с ионизирующей радиацией, которая индуцирует так называемый «радиогенный» профессиональный РЛ [16–19]. Среди эндогенных факторов риска выделяют генетическую предрасположенность, обусловленную различными онко-ассоциированными генными полиморфизмами [20], а при контакте с ионизирующим излучением – еще и индивидуальной радиочувствительностью [21].

Исходя из цели наших исследований, при формировании группы онкологических пациентов, не имевших контакта с ионизирующей радиацией (как группы сравнения) и онкобольных УЛПА, мы остановились на пациентах с диагнозом РЛ. Согласно литературным данным, хронические заболевания бронхолегочной системы занимают значительное место в структуре патологии у УЛПА [22, 23]. В ряде случаев наблюдалась малигнизация процесса [24], в частности, у реконвалесцентов острой лучевой болезни [25], что на основании результатов мониторинга состояния бронхолегочной системы

лиц, подвергшихся воздействию радионуклидов аварийного и природного происхождения, позволило включить их в группу повышенного риска онкопульмонологических заболеваний [26].

Материал и методика. Для добровольного цитогенетического обследования сформировали следующие группы наблюдения.

Группа сравнения – онкологические пациенты (15 человек с диагнозом РЛ, установленным в отделении пульмонологии отдела терапии радиационных последствий Института клинической радиологии ННЦРМ НАМН Украины), отрицавшие сознательный контакт с известными или потенциальными мутагенами (включая ионизирующую радиацию и противоопухолевые цитостатики); все пациенты мужского пола в возрасте 51–73 лет, средний возраст – 60 лет; 9 из них – курящие, 6 – отрицали табакокурение.

Профессиональная группа 1 – 30 УЛПА в 1986–1987 гг. (хроническое радиационное воздействие малой интенсивности; преимущественно внешнее облучение); все лица мужского пола в возрасте 24–58 лет, средний возраст – 41 год. Индивидуальные официальные дозы облучения в этой группе колебались от 24,3 до 240,0 мГр, составляя в среднем 59,8 мГр.

Профессиональная группа 2 – онкологические пациенты (15 УЛПА в 1986–1987 гг. с диагнозом РЛ, установленным в отделении пульмонологии отдела терапии радиационных последствий Института клинической радиологии ННЦРМ НАМН Украины), которые были цитогенетически обследованы нами до проведения радио- и/или химиотерапии; все пациенты мужского пола в возрасте 45–82 лет, средний возраст – 58 лет; из них 9 – курящие, 6 – отрицали табакокурение. Индивидуальные официальные дозы облучения в этой группе колебались от 24,2 до 180,4 мГр, составляя в среднем 57,8 мГр.

Цельную кровь культивировали полумикрометодом в нашей модификации. Условия культивирования лимфоцитов, приготовления и равномерной окраски препаратов метафазных хромосом, принципы проведения цитогенетического анализа и учета хромосомных aberrаций, алгоритм теста «G₂-bleo-

mycin sensitivity assay» и идентификации лиц, гиперчувствительных к действию блеомицина, подробно изложены в наших предыдущих публикациях [6–8].

Цитогенетическими маркерами радиационного воздействия считали обменные аберрации хромосомного типа – нестабильные (дидцентрические и кольцевые хромосомы) и стабильные (аномальные моноцентрики, которые формируются за счет полных и неполных транслокаций, инверсий, инсерций), индикаторами скрытой хромосомной нестабильности – одиночные и свободные парные ацентрические фрагменты.

У обследованных лиц определяли фоновые и индуцированные блеомицином (в концентрациях 0,05 и 5,00 мкг/мл) частоты хромосомных аберраций в культуре лимфоцитов периферической крови. Фоновый цитогенетический эффект в интактных культурах рассценивали как показатель факта и интенсивности радиационного воздействия *in vivo* по частоте нестабильных и стабильных аберраций хромосомного типа [28]. Критерием

индивидуальной чувствительности к кластогенному действию блеомицина считали добавку к фоновой частоте хромосомных аберраций (сверхфоновый, с. сверхспонтанный цитогенетический эффект) [29].

От каждого обследованного анализировали от 300 до 500 метафаз, отвечающих стандартным требованиям [28]. Всего проанализировали 57 330 метафаз.

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты «фоновых» цитогенетического обследования групп наблюдения представлены в табл. 1. Для сравнения приведены результаты проведенного нами ранее цитогенетического обследования условно здоровых доноров (контрольная группа) [8].

Как видно из данных, представленных в табл. 1, фоновая среднегрупповая частота всего спектра хромосомных аберраций в обследованных группах не превышала верхней границы среднепопуляционного контроля (3,00 на 100 метафаз) [30] и составляла $1,23 \pm 0,20$; $1,92 \pm 0,11$; $2,54 \pm 0,20$; $2,96 \pm 0,20$ на 100 метафаз соответственно.

Таблица 1

Сравнение среднегрупповых результатов цитогенетического обследования лиц из групп наблюдения

M ± m	Аберрантные клетки, %	Хромосомные аберрации на 100 клеток	Частота аберраций хромосом на 100 клеток								
			Хроматидного типа			Хромосомного типа					
			одиночные фрагменты	обмены	сумма	парные фрагменты	дидцентрики	центрические кольца	аномальные кольца	ацентрические кольца	сумма
Контрольная группа [8]											
M	1,12	1,23	0,58	0,00	0,58	0,39	0,11	0,00	0,11	0,03	0,64
m	0,19	0,20	0,14	0,00	0,14	0,11	0,06	0,00	0,06	0,03	0,15
Профессиональная группа 1 (УЛПА)											
M	1,88	1,92	1,21	0,01	1,22	0,45	0,06	0,01	0,10	0,09	0,70
m	0,11	0,11	0,09	0,01	0,09	0,06	0,02	0,01	0,03	0,02	0,70
Группа сравнения (пациенты с диагнозом РЛ без радиационного воздействия)											
M	2,51	2,54	1,58	0,03	1,61	0,63	0,11	0,00	0,08	0,11	0,93
m	0,20	0,20	0,16	0,02	0,16	0,10	0,04	0,00	0,03	0,04	0,12
Профессиональная группа 2 (УЛПА с диагнозом РЛ)											
M	2,67	2,96	1,39	0,03	1,42	0,95	0,27	0,07	0,17	0,10	1,55
m	0,19	0,20	0,14	0,02	0,14	0,12	0,06	0,03	0,05	0,04	0,15

Среди повреждений хромосом доминировали простые аберрации – одиночные и свободные парные фрагменты со среднегрупповыми частотами, которые не превышали популяционного уровня, характерного для спонтанного хромосомного мутагенеза в лимфоцитах периферической крови человека [30].

Во всех обследованных группах выявлены лица с нестабильными и/или стабильными обменными аберрациями хромосомного типа, частоты которых характеризовались значи-

тельным межиндивидуальным варьированием. Максимальная встречаемость индивидов (10 из 15 обследованных) с повышенной частотой цитогенетических маркеров облучения (0,20–3,60 на 100 метафаз) установлена в профессиональной группе 2 (УЛПА, больные РЛ), что подтверждает их контакт с радиационным фактором, скорее всего, в результате участия в ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986–1987 гг. Среднегрупповые частоты нестабильных и ста-

Таблица 2
Индивидуальные значения коэффициентов скрытой хромосомной нестабильности ($K_{СХН}$) в обследованных группах

№	Контрольная группа (условно здоровые доноры) [8]		Профессиональная группа 1 (УЛПА)		Группа сравнения (онкологические больные без радиационного воздействия)		Профессиональная группа 2 (онкологические больные УЛПА)	
	0,05 мкг/мл	5,00 мкг/мл	0,05 мкг/мл	5,00 мкг/мл	0,05 мкг/мл	5,00 мкг/мл	0,05 мкг/мл	5,00 мкг/мл
1	0,77	0,64	0,28	0,80	2,32	1,78	0,99	1,21
2	0,77	0,84	0,44	0,47	0,21	0,65	2,17	1,20
3	3,09	2,25	0,37	0,47	0,17	0,41	0,39	0,94
4	0,87	0,77	1,19	1,20	1,32	1,18	0,81	0,64
5	0,87	1,03	0,81	0,44	0,34	1,15	0,39	0,54
6	1,19	0,61	0,32	0,32	0,85	0,98	1,55	0,88
7	0,82	2,19	0,19	0,46	0,74	0,93	1,33	0,77
8	0,29	0,32	2,22	1,14	0,81	1,22	0,80	1,03
9	0,34	0,34	0,74	1,13	1,33	1,08	1,26	1,14
10			0,24	0,08	1,59	1,11	1,03	0,90
11			0,46	0,22	1,79	0,83	0,37	0,64
12			0,45	0,60	0,89	0,88	1,72	3,13
13			0,24	0,23	0,36	0,81	0,61	1,23
14			0,30	0,42	1,69	1,31	0,99	1,83
15			0,50	0,52	0,59	0,67	0,92	0,90
16			0,30	0,52				
17			2,04	1,78				
18			1,48	1,24				
19			1,31	1,50				
20			1,41	1,55				
21			0,30	0,43				
22			2,17	1,79				
23			0,90	0,51				
24			0,82	2,01				
25			1,72	1,83				
26			1,20	1,60				
27			3,63	2,16				
28			2,52	0,72				
29			0,94	3,44				
30			0,51	0,50				

бильных aberrаций хромосомного типа в этой группе составляли $0,34 \pm 0,07$ и $0,17 \pm 0,05$ на 100 метафаз соответственно, что достоверно ($p < 0,05$) превышало уровни, установленные как в контрольной группе ($0,11 \pm 0,06$ и $0,11 \pm 0,06$ на 100 метафаз соответственно), так и в профессиональной группе 1 УЛПА ($0,07 \pm 0,02$ и $0,10 \pm 0,03$ на 100 метафаз соответственно), а также в «непрофессиональной» группе сравнения у лиц, больных РЛ ($0,11 \pm 0,04$ и $0,08 \pm 0,03$ на 100 метафаз соответственно).

Наличие цитогенетических маркеров радиационного воздействия у некоторых онкобольных, не имевших профессионального контакта с ионизирующей радиацией, может быть связано с диагностическими рентгенологическими обследованиями легких [27], которые неоднократно проводились при постановке соответствующего диагноза [26].

Существенный межиндивидуальный разброс частоты хромосомных обменов в обеих профессиональных группах УЛПА свидетельствует о неоднородности этих групп по радиационным нагрузкам и согласуется с данными официальной дозиметрии по факту облучения, но ставит под сомнение корректность величин индивидуальных доз радиации, особенно в профессиональной груп-

пе 2, что устанавливалось нами и ранее при использовании метода FISH-WCP для реконструкции и верификации документированных официальных доз радиации у УЛПА [31].

При использовании теста «G₂-bleomycin sensitivity assay» для обследованных контингентов установили достоверное повышение цитогенетического эффекта как у отдельных лиц, так и по группам в среднем, которое было обусловлено ростом частоты ацентрических фрагментов (преимущественно хроматидного типа), считавшихся цитогенетическими маркерами хромосомной нестабильности.

Обнаружили значительные межиндивидуальные колебания цитогенетического эффекта при тестирующей нагрузке блеомицином и, главное, отсутствие положительной корреляции между фоновыми и индуцированными частотами хромосомных aberrаций, что определялось нами и ранее [7, 8] и, вероятно, обусловлено индивидуальной чувствительностью к действию мутагена-провокатора *in vitro*.

Для сравнительной оценки межиндивидуальной и межгрупповой реакции хромосомного аппарата обследованных лиц на действие блеомицина в зависимости от радиационного воздействия и состояния здоровья (наличие или отсутствие онкологической патологии) использовали два интегральных критерия – выявляемость лиц, гиперчувствительных к действию блеомицина, определенная по величине коэффициента скрытой хромосомной нестабильности (K_{СХН}, который при повышенной чувствительности к мутагенам-провокаторам превышает 1), и значение среднегрупповой добавки к фоновому цитогенетическому эффекту (сверхспонтанный уровень) в тесте «G₂-bleomycin sensitivity assay».

Индивидуальные значения K_{СХН} во всех обследованных группах представлены в табл. 2.

На основании величин K_{СХН} рассчитали, что частота индивидов со скрытой хромосомной нестабильностью составила:

- 33,3 % в группе условно здоровых доноров, что соответствует среднепопуляционным данным и считается генетически детерминированным феноменом [32];
- 46,7 % в группе УЛПА, что еще раз под-

Таблица 3
Сравнение среднегрупповых результатов цитогенетического обследования

Обследованные группы	Гиперчувствительные индивиды, %	Добавка к фоновой частоте aberrаций, на 100 клеток, мкг/мл	
		0,05	5,00
Контрольная группа [7]	33,3	9,14	14,31
Профессиональная группа 1 (УЛПА)	46,7	25,08	42,38
Группа сравнения (онкобольные без радиационного воздействия)	53,3	44,59	53,41
Профессиональная группа 2 (онкобольные УЛПА)	66,6	43,87	77,32

тверждает установленную нами ранее возможность модификации генетически обусловленной чувствительности хромосом соматических клеток человека к мутагенной нагрузке *in vitro* в результате воздействия ионизирующего излучения *in vivo* [7, 8];

- 53,3 % в группе больных раком легких, что подтверждает литературные данные о повышении индивидуальной чувствительности пациентов с реализованной онкологической патологией к действию мутагенов-провокаторов *in vitro* [9–11] и соответствует выводам авторов работы [15] о «вероятной ассоциации повышенной частоты хромосомных разрывов, индуцированных блеомицином *in vitro*, с повышенным риском возникновения РЛ»;

- 66,6 % в группе УЛПА, больных раком легких, что позволяет предположить отягощение прогноза по реализации онкопатологии у гиперчувствительных к действию блеомицина лиц вследствие индукции хромосомной нестабильности предыдущим радиационным воздействием *in vivo*.

Аналогичные выводы можно сделать и на основании анализа величин сверхфонового цитогенетического эффекта (добавки к фоновому уровню хромосомных аберраций), индуцированного блеомицином в обследованных группах.

Объединенные результаты по выявляемости лиц со скрытой хромосомной нестабильностью и среднегрупповых значений сверхспонтанных уровней хромосомных аберраций в каждой из обследованных групп приведены в табл. 3, из которой видно, что максимальное количество лиц со скрытой хромосомной нестабильностью (66,6 %), как и максимальная прибавка к среднегрупповой частоте аберраций хромосом (77,32 на 100 метафаз при концентрации блеомицина 5,00 мкг/мл) обнаружена в профессиональной группе 2 – у УЛПА с диагнозом РЛ.

Полученные результаты не только подтвердили установленную нами ранее [8] возможность радиационно-индуцированной модификации генетически детерминированной чувствительности хромосом соматических клеток человека к тестирующей мутагенной нагрузке блеомицином, но и позволили предположить существование ассоциации

между радиационно-индуцированным повышением индивидуальной чувствительности к тестирующему мутагенному действию блеомицина и реализацией онкологической патологии у облученных лиц.

Выводы. С использованием теста «G₂-bleomycin sensitivity assay» провели цитогенетическое обследование индивидов из трех групп наблюдения: УЛПА (профессиональная группа 1); больные с диагнозом РЛ, отрицавшие сознательный контакт с ионизирующей радиацией (группа сравнения); УЛПА с диагнозом РЛ (профессиональная группа 2). Установили существенную межиндивидуальную вариабельность индуцированного блеомицином цитогенетического эффекта и отсутствие положительной корреляции между фоновыми и сверхфоновыми частотами хромосомных аберраций, что, вероятно, обусловлено индивидуальной чувствительностью к мутагенному действию. Наиболее отягощенной группой по величине сверхфонового цитогенетического эффекта и, соответственно, числа лиц со СХН была профессиональная группа 2. Подтвердили ассоциацию между радиационно-индуцированным повышением генетически обусловленной индивидуальной чувствительности к тестирующему мутагенному действию блеомицина и реализацией онкологической патологии у облученных лиц, что подтверждает целесообразность использования теста «G₂-bleomycin sensitivity assay» при обследовании облученных контингентов для определения СХН как одного из информативных маркеров предрасположенности к онкологическим заболеваниям.

*M.A. Pilinskaya, S.S. Dibskiy,
Ye.B. Dibskaya, L.I. Shvaiko*

RADIATION-INDUCED MODIFICATION OF HUMAN SOMATIC CELL CHROMOSOMES SENSITIVITY TO THE TESTING MUTAGENIC EXPOSURE OF BLEOMYCIN IN VITRO IN LUNG CANCER PATIENTS IN DELAYED TERMS FOLLOWING CHERNOBYL ACCIDENT

By using modified «G₂-bleomycin sensitivity assay» above background level of cytogenetic effect considered as a marker of hidden chromosome instability (HCI) has been investigated in 3 groups – liquidators of Chernobyl accident (occupational group 1), pa-

tients with lung cancer who denied conscious contact with ionizing radiation (group of comparison), liquidators with lung cancer (occupational group 2). Significant interindividual variations of cytogenetic effects induced with bleomycin and the lack of positive correlation between background and above background frequencies of chromosome aberrations have been shown in all observed groups. It had been established that occupational group 2 was the most burdened group by expression of the above background cytogenetic effect and, accordingly, number of persons with HCl. The data obtained permit to suggest the existence of the association between radiation-induced increase of individual sensitivity to testing mutagenic exposure and the realization of cancer in persons exposed to ionizing radiation. The results show acceptability of «G₂-bleomycin sensitivity assay» under the cytogenetic examination of irradiated contingents for determining HCl as one of informative markers of predisposition to oncopathology.

М.А. Пілінська, С.С. Дибський,
О.Б. Дибська, Л.І. Швайко

РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНА МОДИФІКАЦІЯ
ЧУТЛИВОСТІ ХРОСОМ СОМАТИЧНИХ
КЛІТИН ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІВ
ДО ТЕСТУЮЧОЇ МУТАГЕННОЇ ДІЇ
БЛЕОМІЦИНУ *IN VITRO* У ВІДДАЛЕНІ
СТРОКИ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

За допомогою модифікованого тесту «G₂-bleomycin sensitivity assay» визначили надфоновий цитогенетичний ефект, величина якого є маркером прихованої хромосомної нестабільності (ПХН), в трьох групах спостереження – учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії – УЛНА (професійна група 1); пацієнтів, хворих на рак легенів, які заперечували свідомий контакт з іонізуючою радіацією (група порівняння); УЛНА, хворих на рак легенів (професійна група 2). В усіх групах виявили істотні міжіндивідуальні коливання індукованого блеомицином цитогенетичного ефекту і відсутність позитивної кореляції між фоновими та надфоновими частотами хромосомних аберацій. Встановили, що найбільш обтяженою групою за величиною надфонового цитогенетичного ефекту і, відповідно, кількістю осіб з ПХН була професійна група 2. Отримані дані дозволили припустити існування асоціації між радіаційно-індукованим підвищенням індивідуальної чутливості до тестуючого мутагенного впливу і реалізацією онкологічної патології у опромінених осіб. Результати роботи показали доцільність використання тесту «G₂-bleomycin sensitivity assay» при цитогенетичному обстеженні опромінених контингентів для

визначення ПХН як одного з інформативних маркерів схильності до онкологічних захворювань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wright E.G. Radiation-induced genomic instability: manifestation and mechanisms // Eur. Radiat. Res. 2006: Abstr. of the 35th Annual Meet. Eur. Radiat. Res. Soc. – К. : Чорнобильінтерінформ, 2006. – Р. 22.
2. NOTE (Nontargeted effects of ionizing radiation). Integrated project 2006–2010. – Режим доступу: <http://www.note-ip.org>.
3. Morgan W.F. Nontargeted effects of ionizing radiation. Режим доступу: <http://www.nea.fr/html/rp/helsinki08/presentations>.
4. Atkinson M. Individual sensitivity. Режим доступу: <http://www.nea.fr/html/rp/helsinki08/presentations>.
5. Au W.W. Mutagen sensitivity assays in population studies // Mutat. Res. – 2003. – 544, № 2/3. – Р. 273–277.
6. Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р. Цитогенетичний спосіб визначення прихованої хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини за допомогою тесту G₂-bleomycin sensitivity assay : Метод. рекомендації. – К., 2008. – 23 с.
7. Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р., Пілінська М.А. Виявлення прихованої хромосомної нестабільності у осіб, постраждалих від дії факторів Чорнобильської аварії, за допомогою удосконаленого тесту «G₂-bleomycin sensitivity assay» // Докл. АН України. – 2009. – № 11. – С. 191–195.
8. Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р., Пілінська М.А. Радіаційно-індукована модифікація чутливості хромосом соматичних клітин людини до тестуючої мутагенної дії блеомицину *in vitro* // Цитология и генетика. – 2010. – 44, № 2. – С. 58–64.
9. Szekely G., Remenar E., Kasler M. et al. Does the bleomycin sensitivity assay express cancer phenotype? // Mutagenesis. – 2003. – 18, № 1. – Р. 59–63.
10. Spitz M. Mutagen sensitivity as a marker of cancer susceptibility // Cancer Detect. Prev. – 2005. – 19, № 1. – Р. 35.
11. Wu X., Gu J., Spitz R.M. Mutagen sensitivity : A genetic predisposition factor for cancer // Cancer Res. – 2007. – 67, № 8. – Р. 3493–3495.
12. Chao D.L., Maley C.C., Wu X. et al. Mutagen sensitivity and neoplastic progression in patients with barrett's esophagus : A prospective analysis // Cancer Epidem. Biomark. Prev. – 2006. – 15, № 10. – Р. 1935–1940.
13. Sigurdson A.J., Jones I.M., Wei Q. et al. Prospective analysis of DNA damage and repair markers of lung cancer risk from the Prostate, Lung, Colorectal and

- Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial // *Carcinogenesis*. – 2011. – **32**, № 1. – P. 69–73.
14. *Chang R., Komaki R., Sasaki Z. et al.* High mutagen sensitivity in peripheral blood lymphocytes predicts poor overall and disease-specific survival in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with radiotherapy and chemotherapy // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – **11**, № 8. – P. 2894–2898.
 15. *Zheng Y.L., Loffredo C.A., Yu Z. et al.* Bleomycin-induced chromosome breaks as a risk marker for lung cancer: a case-control study with population and hospital controls // *Carcinogenesis*. – 2003. – **24**, № 2. – P. 269–274.
 16. *Leuraud K., Schnelzer M., Tomasek L. et al.* A combined analysis of three European studies on the joint effects of radon exposure and smoking on lung cancer risk among uranium miners // *Proc. 3rd Eur. IRPA Congr.* (14–18 June 2010). – Helsinki, 2010. – S01–07, P. 16.
 17. *Koshurnikova N.A., Bolotnikova M.G. et al.* Lung cancer risk due to exposure to incorporated plutonium // *Radiat. Res.* – 1998. – **149**. – P. 366–371.
 18. *Сокольников М.Э., Кошурникова Н.А.* Риск смерти от радиогенного рака легкого, обусловленного альфа-излучением от инкорпорированного плутония : Материалы Рос. нац. комиссии по радиац. защите. – М., 2005. – 45 с.
 19. *Pakholkina O., Zhukovsky M., Yarmoshenko I. et al.* Case-control study of lung cancer incidence under combine occupational and domestic radon exposure // *Proc. 3rd Eur. IRPA Congr.* (14–18 June 2010). – Helsinki, 2010. – P01–23, P. 33.
 20. *Суворова И.К.* Полиморфизм генов CYP1A1, GSTM1 и CYP2E1 у больных раком легкого (РЛ) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 21 с.
 21. *Фрейдін М.Б., Васильева Е.О., Скобельская Е.В. и др.* Частота и спектр хромосомных аберацій у работников Сибирского химического комбината // *Бюл. сиб. медицины*. – 2005. – № 2. – С. 68.
 22. *Фещенко Ю.І., Сушко В.О., Рекалова О.М., Чернушенко К.Ф.* Хронічні бронхолегеневі захворювання в осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (20 років досліджень) // *Журн. АМН України*. – 2006. – **12**, № 1. – С. 134–147.
 23. *Сушко В.О., Терещенко В.П., Швайко Л.І.* Хронічні обструктивні захворювання легень у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи // *Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешка, Д.А. Базики*. – К., 2007. – С. 287.
 24. *Shvayko L., Sushko V., Fedirko P., Prysyzhnyuk A.* Lung malignancy in clean up workers of Chernobyl NPP accident (case control study) : *Abstr. 17th ERS Ann. Eur. Resp. Cong.* (Stockholm, 2007) // *Eur. Resp. J.* – 2007. – **28**. – P. 151.
 25. *Belyi D., Kovalenko A., Bebesheko V.* Malignant blood diseases and tumors in acute radiation sickness survivors following the Chernobyl accident // *Proc. 3rd Eur. IRPA Congr.* – Helsinki, 2010. – P. 29.
 26. *Сушко В.О., Швайко Л.І., Базики К.Д. та ін.* Моніторинг стану бронхолегеневої системи осіб, які зазнали впливу радіонуклідів аварійного та природного походження і включені до груп підвищеного ризику онкопульмонологічних захворювань // *Наукові засади Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації»* : Зб. наук. пр. – К., 2009. – Вип. 2. – С. 267–289.
 27. *Bhatti P., Yong L.C., Doody M.M. et al.* Increased chromosome translocations are associated with ionizing radiation from diagnostic X-ray examinations: a pooled analysis of three studies // *Radiat. and Environmental. Biophys.* (published online 7/20/10); DOI 10.1007/s00411-010-0307-z.
 28. *Деміна Э.А., Пилинская М.А., Петунин Ю.И., Ключин Д.А.* Радиационная цитогенетика : Русско-английский словарь-справочник – К.: Здоров'я, 2009. – 367 с.
 29. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р.* Цитогенетичний спосіб визначення прихованої хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини за допомогою теста «G₂-bleomycin sensitivity assay» : *Метод. рекомендації*. – К., 2008. – 25 с.
 30. *Чеботарев А.Н.* Закономерности хромосомной изменчивости соматических клеток человека // *Вестн. РАМН*. – 2001. – **37**, № 10. – С. 64–69.
 31. *Пилинская М.А., Дыбский С.С., Скалецкий Ю.Н. и др.* Опыт использования метода FISH для реконструкции индивидуальных доз облучения у ликвидаторов Чернобыльской аварии в рамках Украинско-Американского проекта «Лейкемия» // *Цитология и генетика*. – 2006. – **40**, № 3. – С. 34–39.
 32. *Wu X., Spitz M.R., Amos C.I. et al.* Mutagen sensitivity has high heritability : Evidence from a twin study // *Cancer Res.* – 2006. – **66**, № 12. – P. 5993–5996.

Поступила 06.02.12