

## Обзорные статьи

УДК 616.831-006.484:576.312.32.38:575.615.15:616.155.32

И.В. БОЛТИНА

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя,  
МОЗ Украины, Киев  
E-mail: ivb@medved.kiev.ua

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ «ЧАСТОТА АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ» ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ГРУПП РИСКА ОТНОСИТЕЛЬНО ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



*Учитывая, что нестабильность хромосом отображает мутагенные процессы воздействия факторов внешней среды и то, что хромосомные aberrации могут быть маркерами генных изменений (в том числе и онкологических), а также отсутствие однозначного ответа на возрастную зависимость от частоты aberrаций хромосом обследованных лиц, повышенный уровень этого показателя у онкологических больных, делаем вывод: на основании определения показателя «частота aberrаций хромосом» можно формировать группы повышенного риска, в том числе и онкологические, для более углубленного изучения другими методами.*

© И.В. БОЛТИНА, 2007

66

Изучение интенсивности мутагенеза является достаточно важным и актуальным заданием. Мутационный процесс — это источник, генератор новых случаев наследственных заболеваний, врожденных пороков развития и злокачественных заболеваний. Частота возникновения мутаций относится к количественным характеристикам и отображает интенсивность изменений наследственности. Для определения любой количественной характеристики должно быть средство измерения. Для оценки мутагенеза в качестве такого средства принято использовать частоту спонтанного мутагенеза [1, 2]. Предполагалось, что эта величина обусловлена исключительно внутренними причинами и не связана с действием внешних факторов. Однако, во-первых, практически невозможно найти ситуацию, при которой бы полностью отсутствовало действие каких-либо внешних реагентов. Разный тип питания, экологическая обстановка, употребление лекарств, разнообразные вредные привычки, производственные условия могут влиять на интенсивность процесса мутагенеза. Во-вторых, даже если удастся гипотетически обезвредить все внешние влияния, то особенность внутренних причин, которые связаны с разнообразием набора генов, не позволяет высчитать стандартный показатель спонтанного мутагенеза, т.е. спектр непрерывной изменчивости показателя мутирования обусловлен внутренними наследственными причинами, поэтому с этой точки зрения невозможно установить эталон показателя спонтанного мутагенеза. Но спонтанный уровень мутагенеза является достаточно важной количественной характеристикой мутационного процесса, подходить к его оценке следует с учетом всех вариаций и, что особенно важно, использовать понятие «условно контрольных зон» [3, 4].

Как правило, для оценки показателя спонтанного мутагенеза у человека на хромосомном уровне используют лимфоциты периферической крови. Они равномерно распределены и находятся в одной фазе клеточного цикла ( $G_0$ ), долгое время не делятся, сохраняя все перестройки, которые могли возникнуть во время действия разных факторов. Кроме того, не следует забывать, что контроль специфических структурных характеристик внутренней среды осуществляется именно иммунной сис-

ISSN 0564-3783. Цитология и генетика. 2007. № 1

темой, которая при взаимодействии с другими системами организма обеспечивает его гомеостаз [5].

Уровень повреждений генетического материала клеток дает возможность различать три типа мутаций: генные — изменения структуры гена; хромосомные — изменения структуры хромосом (aberrации хромосом); геномные — изменения числа хромосом (анеу- и полиплоидия). В процессе индуцированного мутагенеза между ними есть позитивная корреляция. Поскольку мутации являются результатом сложных взаимодействий между репликацией, рекомбинацией и случайными ошибками в работе репарационных систем, нестабильность хромосом в определенной мере отображает мутагенные процессы под воздействием факторов внешней среды.

Нестабильность хромосом человека изучается с помощью хромосомного анализа (мета- и анафазного), микроядерного теста, определения частоты сестринских хромосомных обменов (СХО). Наиболее информативным является метод изучения хромосом на стадии метафазы, поскольку он позволяет исследовать весь спектр структурных и количественных нарушений хромосом. Кроме того, это один из наиболее отработанных, стандартизированных и широко распространенных методов, который дает возможность достаточно объективно сравнивать полученные результаты с данными других авторов.

Данные относительно спонтанного уровня aberrаций хромосом в ЛПК взрослого населения стран СНГ (славянской популяции) с 1970 по 2005 гг. приведены в табл. 1, из которых

Таблица 1

Спонтанный уровень частоты метафаз с aberrациями хромосом в ЛПК практически здоровых лиц

Регион	Количество обследованных	Частота метафаз с aberrациями %	Год исследований	Авторы	
Россия	1200	2,13	1970—2000	Бочков Н.П.	
	47	1,28	1981—1985	Бочков Н.П.	
	110	1,5	1986—1990	Бочков Н.П.	
	1172	2,13	1971—1999	Чеботарев А.Н.	
	437	1,2	1982	Захаров А.Ф.	
	74	1,15	1989	Седова К.С.	
	67	0,28	1989—1998	Севаньякаев А.В.	
	42	0,79	1993	Петрушова Н.А.	
	102	1,57	1989—1993	Фролов А.К.	
	70	1,3	1993	Фролов А.К.	
	19	0,93	1994	Снигирева Г.П.	
	35	3,37	2000	Дружинин В.Г.	
	Украина	149	1,43	1967—1986	Пилинская М.А.
		55	1,74—2,12	1986	
25		1,78	1987	Мазник Н.А.	
15		0,67	До 1986	Ганина К.П.	
12		0,86	1990	Ганина К.П.	
25		1,77	1994	Ганина К.П.	
10		2,7	1994	Гулеюк Н.Л.	
84		1,19—3,16	1990—1994	Кравчук А.П.	
10		1,38	1995—1996	Шеметун Е.В.	
25		1,7	1995—2002	Болтина И.В.	
Азербайджан	680	1,44	2002	Илющенко В.Г.	
	75	2,85—3,05	1986—2002	Козовой Р.В.	
	55	4,45—7,35	1986	Пилинская М.А.	
	46	1,26—1,85	1990—1994	Кравчук А.П.	
Узбекистан	10	2,1	1989	Шарипов И.К.	
	26	2,2	1990	Бигалиев А.Б.	
Казахстан	70	1,56	1998	Бердина Л.М.	

можно сделать вывод о том, что спонтанный уровень клеток с абберациями хромосом в ЛПК практически здоровых лиц находится в диапазоне значений от 0,28 до 3,37 % и составляет в среднем 1,68 %. По России среднее значение спонтанного уровня составляет 1,5 %, по Украине — 1,83 %. Следует отметить, что в некоторых регионах спонтанный уровень превышает 3 %, что не может не настораживать, так как эти исследования могут указывать, во-первых, на опасную экологическую ситуацию, которая сложилась в регионах, а во-вторых [12], это неблагоприятный признак с точки зрения возникновения патологии с генетической компонентой в плане как индивидуальных, так и популяционных прогнозов.

Обнаруженная значимая вариабельность частоты спонтанных хромосомных аббераций со всей очевидностью свидетельствует о том, что невозможно установить общий генеральный контрольный уровень. Вот почему при анализе влияния на частоту хромосомных аббераций любых факторов необходимо обязательно проводить исследование в адекватно подобранной контрольной выборке.

Большой объем исследований (на протяжении 30 лет) был проведен Бочковым с соавт. [5]. Ими установлено, что нет изменений относительно общего количества абберантных метафаз в зависимости от пола и возраста человека, однако при значительном увеличении

возраста (после 80 лет) количество фрагментов растет, а количество хроматидных обменов уменьшается, что подтверждается и данными Чеботарева [4]. Авторы связывают это с более эффективным ходом репарационных процессов в молодом возрасте.

Согласно мнению Зайнулина и др. [26], в основе процессов клеточного старения лежит возрастная реорганизация генома, вызванная сокращением теломер, что, по мнению Vaziri et al. [27], приводит к формированию дицентриков и запускает реакцию на повреждение ДНК белком p53 — клетка перестает делиться и стареет. Подобная генетическая нестабильность соматических клеток обуславливает глубокое влияние на генную экспрессию, которая, в свою очередь, приводит к генетическим и эпигенетическим изменениям и «включает» дегенерацию и атрофию клеток и тканей. Последнее, в свою очередь, является причиной старения организма в целом.

Данные о возрастной зависимости частоты абберантных метафаз отображены в табл. 2.

Следовательно, однозначного мнения относительно возрастной зависимости цитогенетических показателей нет, а потому вопрос требует дополнительного исследования. Не исключено, что эти противоречия можно объяснить некоторыми факторами: во-первых, разницей между мутагенной нагрузкой в регионах, во-вторых, социальной неоднородностью выборок и, кроме

Таблица 2

Зависимость цитогенетических показателей в лимфоцитах периферической крови с увеличением возраста

Уровень абберантных метафаз	Количество				Авторы
	фрагментов	обменов	транслокаций	анеуплоидных клеток	
Не изменяется	Повышается	Снижается		Не изменяется	Бочков Н.П. Чеботарев А.Н. Бигалиев А.Б. Журков В.С. Дружинин В.Г. Болтина И.В.
				Повышается	
Нет данных	Повышается	Повышается			Мазник Н.А.
Повышается			Повышается Повышается	Повышается	Воробцова И.Е. Пилинская М.А. Ильинских Н.Н. Олиници К.Д. Фролов А.К. Илющенко В.Г. Ганина К.П.
	Повышается	Снижается			

того, несовпадением биологического и физического возраста обследованных, что, возможно, является основной причиной противоречия.

Достаточно интересным оказался анализ вопроса относительно сопоставления результатов анализа при дифференциальной и рутинной окрасках хромосом. Пономарева с соавт. [33] при обследовании 23 лиц, живущих в Ямало-Ненецком автономном округе, показала, что частота и спектр хромосомных нарушений, обнаруженных с помощью рутинной и дифференциальной (GTG) окрасках хромосом, практически одинаковы и составляют при рутинной окраске  $3,35 \pm 0,79 \%$ , а при GTG-окраске —  $3,30 \pm 0,78 \%$ . Нугис [34] в своем обзоре отметил, что А.А. Чирков с соавторами при обследовании детей из загрязненных районов Брянской области показали малое количество стабильных перестроек с помощью G-окраски. Согласно данным Шеметун [35], при цитогенетическом обследовании 10 практически здоровых жителей города Киева среднегрупповая частота aberrантных

клеток на рутинно окрашенных препаратах составляла  $1,38 \pm 0,17 \%$ , а при GTG-окраске —  $3,71 \pm 0,75 \%$ . Это подтверждается и исследованиями Пилинской [36].

В наше время проблема онкозаболеваний приобретает все больший вес. Онкопатология входит в число наиболее распространенных причин смерти населения всех возрастных групп. Некоторыми авторами доказано, что опухолевым заболеваниям предшествуют повреждения генетических структур в соматических клетках, т.е. природа этих заболеваний — генетическая [37–39].

Данные цитогенетических исследований лимфоцитов периферической крови могут быть одним из критериев при формировании групп повышенного риска возникновения разных заболеваний, в том числе и онкологических [14, 38, 40, 41]. Bonassi et al. [42] при обследовании 1455 пациентов обнаружили значительное увеличение коэффициента риска развития рака у пациентов, в лимфоцитах которых было среднее и высокое количество

Таблица 3

Частота aberrаций хромосом в ЛПК больных с новообразованиями разной локализации (согласно литературным данным)

Диагноз	Процент aberrаций	Автор
Рак эндометрия		Запорожан В.Н.
дифференциальная окраска	20–25	
больные со здоровыми родственниками	$5,2 \pm 0,5$ $4,26 \pm 0,21$	Несина И.П.
больные с родственниками со злокачественной патологией	$6,63 \pm 0,51$	Полищук Л.М.
Пациенты с диспластическими невусами	$6,0 \pm 1,4$	Ганина К.П.
Пациенты со злокачественной меланомой	$9,04 \pm 2,6$	
Рак молочной железы	$3,72 \pm 0,58$ 7,36	Якимова Т.П. Barrios L.
Рак мочевого пузыря	10,64	
Рак желудка	8–22	Lernia R.
Рак тела матки	$5,8 \pm 0,49$	
Рак легких	$4,0 \pm 0,9$	Демина Э.А.
Рак молочной железы	$3,0 \pm 1,1$ 5,3	Демина Э.А. Barrios L.
Лимфогранулематоз	13,4 $8,0 \pm 0,5$	Демина Э.А.
Рак щитовидной железы	$4,0 \pm 1,3$ $2,1 \pm 0,7$ $5,1 \pm 0,4$	Гриневич Ю.А., Демина Э.А.
Глиомы головного мозга		
доброкачественные	$3,4 \pm 0,4$	Болтина И.В.
злокачественные	$4,5 \pm 0,3$	

хромосомных aberrаций. При цитогенетическом анализе культур ЛПК 70 больных злокачественными лимфомами Деминой [43] обнаружено достоверное повышение уровня aberrаций хромосом (в 2 раза и больше) по сравнению со среднепопуляционным уровнем.

Рост уровня aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови установлен также у больных с новообразованиями разной локализации и представлен в табл. 3, из которой видно, что почти у всех больных (кроме больных раком щитовидной железы из относительно «чистых» районов) частота aberrаций хромосом превышает 3 %. Следовательно лица, у которых установлено увеличение частоты aberrаций хромосом в соматических клетках, можно отнести к группе риска относительно возникновения онкопатологии.

Особенное внимание в последние годы уделяют роли лимфоцитов во взаимодействии с опухолевыми клетками. Доказано, что у больных злокачественными новообразованиями снижается общее количество лимфоцитов [9, 44, 53—55].

Некоторыми исследователями установлена связь между изменениями в функционировании лимфоцитов и нестабильностью их генома. Есть два мнения относительно этой связи: 1) при иммунодепрессивных состояниях может нарушаться способность иммунной системы элиминировать мутантно измененные клетки [56]; 2) высокий уровень хромосомных aberrаций в иммунокомпетентных клетках, возникающий в результате нарушений в системе репарации, в свою очередь приводит к ухудшению иммунодепрессивного состояния организма [30, 57].

Появление хромосомных нарушений на уровне клеточной популяции является источником непрерывной и самообновляющейся изменчивости, которая оказывается потенциально онкогенной, т.е. изменения хромосомного баланса могут предшествовать развитию опухолевого процесса в организме [58—62].

Известно, что хромосомные поломки и перестройки (реципрокные транслокации, транспозиции, делеции, инверсии, инсерции), нерасхождения хромосом в метафазе, эндоредупликация, слияние ядер лежат в основе иницирующей стадии канцерогенеза [63].

Хромосомные изменения являются индивидуальными сигнальными генетическими проявлениями изменчивости клеток, и их частота в опухоли отображает сложность одновременных изменений многих структурных и функциональных особенностей генов. Исходя из этого, делается вывод, что хромосомные aberrации — это маркеры генных изменений, а рак — результат мутации генов. При этом существует мнение, что хромосомные перестройки в индукции канцерогенеза играют более важную роль, чем генные мутации. Это основано на свойствах некоторых канцерогенов не вызывать генных мутаций [64].

Согласно статистическим данным при кариотипировании опухолей, наибольший процент специфических изменений хромосом составляют делеции и транслокации, в результате чего может возникать потеря генов — супрессоров опухолей или, наоборот, онкогены, репрессированные в норме, могут активироваться.

Например, онкоген MYCN при делеции одного аллеля хромосомы 1 в локусе p32 экспрессируется и в соединении с другими перестройками генов может содействовать развитию рака легких [65]; мутация в онкогене *ras* способствует неконтролируемой пролиферации [66]; мутации в супрессоре Rb приводят к изменениям в контроле клеточного цикла [66]; мутации ряда генов, контролирующих стабильность генома (p53, BRCA, ATM), приводят к дестабилизации генома, увеличению скорости мутаций, уменьшению способности к репарации [66].

С позиции генетической нестабильности раковых клеток оценивают в наше время и качественно новые степени развития опухоли, связанные с ее прогрессией. Показано, что биологическая прогрессия опухоли и приобретение ею новых клинических качеств, таких как агрессивность и большая злокачественность, является отображением увеличения генетических нарушений в субпопуляциях клеток с переменными характеристиками. Нестабильность генома соматических клеток, индуцируемая влиянием мутагенных факторов, является одной из причин канцерогенеза. Дополнительные поражения генетического аппарата в результате длительного радиационно-

го влияния на фоне значительного снижения естественной резистентности организма могут быть «пусковым» механизмом в этиопатогенезе любых злокачественных новообразований [67].

German [68] проводит параллель между синдромом нестабильности хромосом и раком, вызванным ионизирующей радиацией, которая в свою очередь приводит к появлению aberrаций хромосом в соматических клетках.

Последовательность событий, которые могут привести к появлению опухоли (любой): 1) радиация приводит к появлению мутаций в геноме некоторых клеток; 2) наступает латентный период (от нескольких месяцев до нескольких лет); 3) клинически проявляется рак.

Если лица уже имеют врожденную нестабильность хромосом, последовательность может быть следующей: 1) мутация генетического материала имеет место во всех клетках организма; 2) латентный период, который может продолжаться годы; 3) клиническое проявление рака.

В обеих группах нельзя исключить присоединение эндо- или экзогенной вирусной инфекции, которая действует на мутантные клетки. Гипотеза German [68] подтверждается гипотезой Knudson [69], согласно которой все опухоли, как врожденные, так и приобретенные, являются следствием процесса, проходящего в два этапа.

Первый этап обязательно мутационный, причем в этот срок укладывается очень широкое содержание. Он включает в себя круг изменений генома (точечные мутации, делеции, дупликации, перестройки и наличие в геноме вирусов). События, характерные для этого этапа, проходят в половых или эмбриональных клетках, если опухоль врожденная, и в соматических — если опухоль индуцируется факторами внешней среды.

Второй этап, вероятнее всего, также мутационный, имеет место в соматических клетках, которые вступают на путь малигнизации. Поскольку клетки лиц, имеющих эмбриональные мутации, уже находятся на первом этапе малигнизации, статистическая достоверность возникновения новой мутации в них значительно выше, чем в общей популяции, где клетки требуют для этого двух последовательных мутаций, которые идут одна за другой.

Выявление хромосомных aberrаций разного типа в клетках злокачественных опухолей свидетельствует о разной степени нестабильности и может опять-таки служить дополнительным критерием при оценке степени злокачественности. Не следует забывать, что при изучении опухолей человека мы имеем дело с фиксацией событий на данном этапе, потому найденные изменения кариотипа только частично отображают его эволюцию и должны соотноситься с другими признаками злокачественности опухолей [17].

Повышение уровня цитогенетических изменений в лимфоцитах периферической крови онкологических больных, возникающее в результате нарушений в системе репарации, может приводить или к углублению иммунодепрессивного состояния организма [57], или к нарушению способности иммунной системы элиминировать aberrантные клетки [70].

Таким образом, выявление хромосомных aberrаций разного типа в клетках злокачественных опухолей свидетельствует о разной степени нестабильности генома и может быть дополнительным критерием при оценке степени злокачественности [71].

Следовательно, исходя из изложенного, можно говорить о том, что геном больных с онкологическими заболеваниями находится в шатком состоянии. Лучником [72] была выдвинута гипотеза о хромосомном цикле ДНК, согласно которой в клеточном цикле есть две стадии межмолекулярных проверок ДНК: перед началом синтеза ДНК и по окончании синтеза ДНК.

В свете этой гипотезы полученные результаты могут быть объяснены тем, что в раковых клетках сломан механизм проверки синтеза ДНК, в результате чего в этих клетках снижена достоверность репарации спонтанно возникающих потенциальных повреждений. Не исключено также, что «неполноценная» работа механизма проверки сама по себе может быть источником повреждений, которые при последующем делении клетки проявляются в виде aberrаций хромосом [14, 37, 73].

*SUMMARY.* Taking into account that instability of chromosomes represents the mutagenic influence of environmental factors; that chromosomal aberrations can

be used as the markers of gene changes (including the oncologic ones); that the absence of the well-defined answer for age dependence on frequency of aberrations of the inspected persons; for oncologic patients sum up the promoted level of this index: on the basis of determination of index «frequency of aberrations of chromosomes» it is possible to form groups of the promoted risk, including oncologic for more deep study other methods.

**РЕЗЮМЕ.** Враховуючи, що нестабільність хромосом відображає мутаційні процеси під дією факторів навколишнього середовища і що хромосомні аберації можуть бути маркерами генних змін (включаючи і онкологічні), а також відсутність однозначної відповіді відносно вікової залежності від частоти аберацій хромосом обстежених осіб, підвищений рівень цього показника у онкологічних хворих, робимо висновок: на основі визначення показника «частота аберацій хромосом» можна формувати групи підвищеного ризику, в тому числі онкологічні, для більш поглибленого обстеження іншими методами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бигалиев А.Б., Краусс Э.В.* Цитогенетический мониторинг населения из экологически неблагополучных районов // *Цитология и генетика.* — 1992. — 26, № 1. — С. 64—66.
2. *Захаров В.М., Баранов А.С., Борисов А.С. и др.* Здоровье среды: методика оценки // *Экол. экспертиза.* — 2001. — № 5. — С. 103—116.
3. *Бариляк І.Р.* Цитогенетичний моніторинг: проблеми і перспективи // II з'їзд мед. генетиків України: Тези доп. — Львів, 1995. — С. 13—14.
4. *Чеботарев А.Н.* Закономерности хромосомной изменчивости соматических клеток человека // *Вестн. РАМН.* — 2001. — № 10. — С. 64—69.
5. *Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д. и др.* База данных для анализа количественных характеристик частоты абераций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // *Генетика.* — 2001. — 7, № 4. — С. 549—557
6. *Седова К.С.* Оценка суммарной мутагенной активности производственной среды на предприятиях черной металлургии // *Цитология и генетика.* — 1989. — 23, № 2. — С. 16—20.
7. *Севаньяев А.В.* Некоторые итоги цитогенетических исследований в связи с оценкой последствий Чернобыльской аварии // *Радиац. биология. Радиэкология.* — 2000. — 40, № 5. — С. 589—595.
8. *Петрушова Н.А., Зверева Г.И., Косенко М.М. и др.* Цитогенетические исследования у населения в связи со сбросом радиоактивных отходов в реку Теча // *Мед. радиология.* — 1993. — № 2. — С. 35—38.
9. *Фролов А.К., Арцимович Н.Г., Сохин А.А.* Иммуноцитогенетика. — М.: Медицина, 1993. — 239 с.
10. *Снигирева Г.П., Любченко П.Н., Шевченко В.А. и др.* Результаты цитогенетического обследования участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 5 лет // *Гематология и трансфузиология.* — 1994. — 39, № 3. — С. 19—21.
11. *Дружинин В.Г., Минина В.И., Мокрушина Н.В.* Цитогенетические нарушения у рабочих коксохимического производства // *Медицина труда и пром. экология.* — 2000. — № 10. — С. 22—24.
12. *Пилинская М.А.* Генетическая активность фунгицидов цинеба и цирама как один из критериев их гигиенической оценки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.756. / ВНИИ гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс. — Киев, 1971.
13. *Пилинская М.А.* Генетико-гигиеническая оценка пестицидов: Дис. ... д-ра мед. наук. 03.00.15. / ВНИИ гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс. — Киев, 1987.
14. *Мазник Н.А.* Цитогенетические исследования лимфоцитов периферической крови при профессиональном облучении медицинских радиологов // *Цитология и генетика.* — 1987. — 21, № 6. — С. 437—440.
15. *Ганина К.П., Полищук Л.З., Бучинская Л.Г. и др.* Цитогенетическое обследование лиц, подвергшихся радиационному воздействию в некоторых регионах Украины // *Цитология и генетика.* — 1994. — 28, № 3. — С. 32—37.
16. *Ганина К.П., Налескина Л.А., Киреева С.С.* Исследование кариотипа и хроматина лимфоцитов периферической крови больных пигментными новообразованиями кожи // *Цитология и генетика.* — 1990. — 24, № 2. — С. 16—21.
17. *Цитологическая реактивность онкологического больного* / Под ред. К. П. Ганиной. — Киев: Наук. думка, 1995. — 150 с.
18. *Гулеюк Н.Л.* Цитогенетичні особливості у осіб з порушеннями менструальної функції // *Цитология и генетика.* — 1994. — 28, № 3. — С. 75—79.
19. *Кравчук О.П.* Рівень аберацій хромосом в лімфоцитах периферійної крові осіб, що проживають в районах з хімічним (пестициди) та/або радіоактивним забрудненням: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 030015 / УНДІ екогігієни та токсикології. — Київ, 1994. — 28 с.
20. *Шеметун О.В.* Хромосомні маркери дії радіації у віддаленні строки після гострого та при хронічному опроміненні людини: Автореф. ... дис. канд. мед. наук: 03.00.15. / Укр. наук. гігієн. центр. — Київ, 1998.
21. *Болтина И.В., Кравчук О.П., Главацкий О.Я.* Частота аберацій хромосом в лімфоцитах периферійної крові хворих з гліальними пухлинами головного мозку // *Онкологія.* — 2001. — 3, № 1. — С. 23—25.

22. *Илющенко В.Г.* Классификация спонтанной генотипической клеточной адаптации // Цитология и генетика. — 2002. — 36, № 5. — С. 34—42.
23. *Козовий Р.В.* Комплексне оцінювання генетичних наслідків забруднення навколишнього середовища і шляхи їхнього попередження : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 030015 / Держ. мед. академія. — Ів-Франк., 2005. — 20 с.
24. *Шарипов И.К., Вишневецкая С.С., Мергембаева Х.С.* Аберрации хромосом у работников теплиц, контактирующих с пестицидами // Цитология и генетика. — 1990. — 23, № 5. — С. 60—63.
25. *Бердина Л.М., Викторова Т.В., Аскарлова З.Ф. и др.* Исследование цитогенетической нестабильности хромосом при воздействии неблагоприятных внешнесредовых факторов // Медицина труда. — 2001. — № 3. — С. 40—42.
26. *Зайнуллин В.Г., Москалев А.А.* Роль генетической нестабильности (ГН) в старении клетки // Генетика. — 2000. — 36, № 8. — С. 1013—1016.
27. *Vaziri H., Benchimol S.* Recombination of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span // *Curr. Biol.* — 1998. — 8, № 5. — P. 279—282.
28. *Журков В.С.* Методические основы и принципы оценки мутагенных эффектов химических факторов окружающей среды : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988.
29. *Воробцова И.Е., Тимофеева Н.М., Богомазова А.Н. и др.* Возрастная зависимость частоты стабильных хромосомных aberrаций, определяемых методом FISH, в лимфоцитах здоровых доноров и лиц, подвергшихся неконтролируемому облучению в малых дозах // Усп. геронтологии. — 1999. — Вып. 3. — С. 233—239.
30. *Ильинских Н.Н.* Биологические факторы мутагенеза // [www/biometrika.tomsk.ru/ftp/medicine](http://www/biometrika.tomsk.ru/ftp/medicine).
31. *Олиници К.Д.* Хромосомы при раке : Пер. с рум. — М.: Медицина, 1982. — 232 с.
32. *Пілінська М.А., Дибський С.С.* Спонтанний рівень aberrаций хромосом, встановлений в лімфоцитах периферичної крові осіб різного віку за допомогою методу FISH // Цитология и генетика. — 2004. — 38, № 4. — С. 62—66.
33. *Пономарева А.В., Матвеева В.Г., Осипова Л.П.* Спектр хромосомных aberrаций человека при рутинном и дифференциальном (GTG) окрашиваниях // Цитология и генетика. — 2001. — 35, № 6. — С. 38—42.
34. *Нугис В.Ю.* Методология оценки доз по aberrациям хромосом в лимфоцитах периферической крови при хроническом радиационном воздействии // Мед. радиология и радиац. безопасность. — 1996. — 41, № 3. — С. 63—67.
35. *Шеметун О.В., Пілінська М.А.* Виявлення стабільних та нестабільних маркерів радіаційної дії у осіб, що зазнають хронічного опромінення, за допомогою методів рутинного та диференційного забарвлення метафазних хромосом // Цитология и генетика. — 1998. — 32, № 1. — С. 32—37.
36. *Пилинская М.А., Дыбский С.С., Халявка И.Г.* Использование метода FISH для цитогенетического обследования лиц, перенесших острую лучевую болезнь в связи с аварией на Чернобыльской АЭС // Цитология и генетика. — 1998. — 32, № 1. — С. 22—32.
37. *Мазник Н.О., Вінніков В.А., Міхановський О.А. та ін.* Цитогенетичні ефекти у хворих з онкогінєкологічними захворюваннями в процесі променевого лікування // [www.impr.kharkov.ua/journal/1-2002/p](http://www.impr.kharkov.ua/journal/1-2002/p).
38. *Полищук Л.З.* Наследственный рак, онкогенетические синдромы и принципы генетической профилактики злокачественных новообразований // *Doctor.* — 2003. — № 4. — С. 46—49.
39. *Mitelman F.* Clinical impact of solid tumor cytogenetics // *Int. J. Oncology.* — 1997. — 11. — P. 110.
40. *Ганина К.П., Войкинарас Е.Б., Яковцова И.И.* Частота и клинєко-генеалогический анализ рака яичника в Харьковском регионе // Цитология и генетика. — 1996. — 30, № 5. — С. 3—11.
41. *Монахов А.С., Гуляев А.В.* Цитогенетическое и медико-генетическое исследование в семьях с высокой предрасположенностью к развитию рака в желудочно-кишечном тракте // *Вопр. онкологии.* — 1993. — 39, № 6. — С. 184—188.
42. *Bonassi S., Abbondandolo A., Camurri L. et al.* Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans? Preliminary results of an Italian cohort study // *Cancer Genet. and Cytogenet.* — 1995. — 79. — P. 133—135.
43. *Дьоміна Е.А., Кіндзельський Л.П.* Цитогенетична оцінка стану хромосом периферійних лімфоцитів у хворих на злоякісні лімфоми // II з'їзд мед. генетиків України : Тези доп. — Львів, 1995. — С. 65.
44. *Несіна І.П.* Цитогенетичний аналіз лімфоцитів периферичної крові у хворих на гіперплазію та рак ендометрію : Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Київ, 1993.
45. *Несіна І.П., Воробйова Л.І.* Характеристика хромосомних змін у лімфоцитах периферичної крові хворих на рак ендометрію // II з'їзд мед. генетиків України : Тези доп. — Львів, 1995. — С. 106.
46. *Полищук Л.З., Гриценко А.Ф., Несіна І.П. и др.* Использование методов генетического анализа при обследовании больных раком эндометрия // *Акушерство и гинекология.* — 1990. — № 2. — С. 49—51.
47. *Полищук Л.З., Несіна І.П.* Структурные aberrации хромосом в лимфоцитах периферической крови у больных предраком и раком эндометрия // Цитология и генетика. — 1995. — 29, № 3. — С. 17—24.



48. Якимова Т.П., Самсонова Л.А. Потеря способности лимфоцитов к делению в культуре периферической крови при метастазировании рака молочной железы // *Вопр. онкологии.* — 1988. — 34, № 7. — С. 859—860.
49. Barrios L., Cabalin M.R., Miro R. et al. Cytogenetic effects of radiotherapy- frequency and types of chromosome aberrations // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — 19, № 4. — P. 371—375
50. Lemia R., Magnani I., Doneda L. et al. Cytogenetic instability in a family with gastric cancer recurrence // *Mutat. Res.* — 1987. — 27, № 2. — P. 299—310.
51. Демина Э.А. Аберрации хромосом в лимфоцитах периферической крови онкологических больных // *Клин. онкология.* — 1991. — Вып. 11. — С. 112—114.
52. Гриневич Ю.А., Демина Э.А., Бендюг Г.Д. Влияние тималина на радиочувствительность хромосом лимфоцитов периферической крови больных раком щитовидной железы и доноров // *Онкология.* — 2004. — 6, № 3. — С. 218—221.
53. Монахов А.С., Аксенов А.В., Князев П.Г. и др. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование меланом // *Вопр. онкологии.* — 2002. — 48, № 2. — С. 179—185.
54. Полищук Л.З., Несина И.П. Цитогенетические изменения в лимфоцитах периферической крови онкологических больных // *Цитология и генетика.* — 1990. — 24, № 6. — С. 46—56.
55. Худолей В.В., Мизгирев И.В. Пути развития и перспективы экологической онкологии // *Вопр. онкологии.* — 1997. — 43, № 1. — С. 116—119.
56. Полищук Л.З., Несина И.П. Структурные аберрации хромосом в лимфоцитах периферической крови у больных предраком и раком эндометрия // *Цитология и генетика.* — 1995. — 29, № 3. — С. 17—24.
57. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. — Новосибирск, 1986. — 255 с.
58. Монахов А.С. Раннее выявление опухолевых заболеваний по цитогенетическим критериям, определяемым в лимфоцитах периферической крови (на примере рака желудочно-кишечного тракта у человека) // *Вопр. онкологии.* — 2001. — 47, № 4. — С. 401—407.
59. Полищук Л.З., Несина И.П., Новак Е.Е. Рак яичника: генетические изменения и их связь с клиническими особенностями опухолевого процесса // *Онкология.* — 2002. — 4, № 1. — С. 9—14.
60. Crose C.M. Chromosome translocations and human cancer // *Cancer Res.* — 1996. — 46. — P. 6019—6023.
61. Heimers A. Chromosome aberration analysis in Concorde pilots // *Mutat. Res.* — 2000. — 467. — P. 169—176.
62. Mitelman F., Heim S. Chromosome abnormalities in cancer // *Cancer Detect. Prevent.* — 1990. — 14. — P. 527—537.
63. Андреев С.Г., Эйдельман Ю.А. Глобулярная модель интерфазной хромосомы и внутривитриальные обменные аберрации // *Радиационная биология. Радиоэкология.* — 1999. — 39, № 1. — С. 10—20.
64. Appley A.J., Fitzgibbons P.L., Chandrasoma P.T. et al. Multiparameter flow cytometric analysis of neoplasms of the central nervous system // *Neurosurgery.* — 1990. — 27. — P. 83—96.
65. Ramesh K.H., Bhargava M.K. Cytogenetic damage of peripheral blood lymphocytes of cancer patients prior to radiotherapy // *Cancer. Genet. Cytogenet.* — 1992. — 60, № 1. — P. 86—88.
66. Свердлов Е.Д. Некоторые принципы организации сигнальных систем клетки: геном — инструктор или исполнитель // *Вестн. РАМН.* — 2001. — № 10. — С. 8—17.
67. Виленчик М.М. Нестабильность генома и отдельные последствия воздействия излучений — М.: Энергоиздат, 1987. — 192 с.
68. German J. Chromosomes and cancer / Ed. J. Wiley and Song. — New York etc., 1974. — P. 601.
69. Knudson A.G. Hereditary cancer of man // *Cancer Invest.* — 1983. — 1, № 2. — P. 187—194.
70. Скорова С.В. Влияние иммунологических реакций организма на частоту структурных мутаций хромосом : Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Новосибирск, 1982. — 24 с.
71. Барияк І.Р., Дьоміна Е.А. Біологічна індикація та дозиметрія за частотою нестабільних аберацій хромосом у лімфоцитах людини // *Цитология и генетика.* — 2004. — 38, № 1. — С. 72—85.
72. Лучник Н.В. Хромосомный цикл ДНК // *Радиационная биология. Радиоэкология.* — 1996. — 36, вып. 6. — С. 774—779.
73. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф. О некоторых молекулярных механизмах основных радиобиологических последствий действия ионизирующих излучений на организм млекопитающих // *Радиационная биология. Радиоэкология.* — 1999. — 39, № 1. — С. 86—96.

Поступила 20.02.06