

и не связано с лучевой терапией. У пациентов, перенесших лучевую болезнь, в отдаленном периоде экспрессия *RhoA* достоверно снижалась.

// Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50, № 2. С. 128–133.

Библиографический список

1. Yarnold J., Brotnjns M–C.V. Patogenetic mechanisms in radiation fibrosis // *Radiotherapy Oncology*. 2010. Vol. 97. P. 49–161.
2. Antittransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation / M. S. Anscher, B. Thrasher, Z. Rabbani, B. Teicher // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 65. P. 876–881.
3. Pravastatin Inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats / V. Haydont [et al.] // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. P. 5331–5340.
4. Recombinant soluble transforming growth factor beta type II receptor ameliorates radiation enteropathy in mice / H. Zheng, J. Wang, V.E. Koteliensky, P. J. Gotwals // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 1286–1296.
5. Global gene expression profiles reveal an increase in mRNA levels of collagens, MMPs, and TIMPs in late radiation enteritis / C. Strup-Perrot, D. MatheLinard [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287, № 4. P. 875–885.
6. Gene expression profile in human late radiation enteritis obtained by high-density cDNA array hybridization / M. C. Vozenin-Brottons, F. Milliat, C. Linard [et. al.] // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 161, № 3. P. 299–311.
7. Михайлов В. Ф., Ушенкова Л. Н., Шагирова Ж. М., Шулина Л. В. Исследование мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей как подход к изысканию способов индивидуального прогноза отдаленных последствий облучения

Translit

1. Yarnold J., Brotnjns M–C.V. Patogenetic mechanisms in radiation fibrosis // *Radiotherapy Oncology*. 2010. Vol. 97. P. 49–161.
2. Antittransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation / M. S. Anscher, V. Thrasher, Z. Rabbani, B. Teicher // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 65. P. 876–881.
3. Pravastatin Inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats / V. Haydont [et al.] // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. P. 5331–5340.
4. Recombinant soluble transforming growth factor beta type II receptor ameliorates radiation enteropathy in mice / H. Zheng, J. Wang, V.E. Koteliensky, P. J. Gotwals // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 1286–1296.
5. Global gene expression profiles reveal an increase in mRNA levels of collagens, MMPs, and TIMPs in late radiation enteritis / C. Strup-Perrot, D. MatheLinard [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287, № 4. P. 875–885.
6. Gene expression profile in human late radiation enteritis obtained by high-density cDNA array hybridization / M. C. Vozenin-Brottons, F. Milliat, C. Linard [et. al.] // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 161, № 3. P. 299–311.
7. Mihajlov B. F., Ushenkova L. N., Shagirowa Zh. M., Shulena L. V. Issledovanie mutacij v onkogenah i genah-supressorah opuholej kak podhod k izyskaniju sposobov individual'nogo prognoza otдалennyh posledstvij oblučenija // *Radiacionnaja biologija. Radioekologija*. 2010. Т. 50, № 2. С. 128–133.

УДК [57+61]:575.224.232:616–00

Обзор

ЧАСТОТА АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ В ЛИМФОЦИТАХ И РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)

В. Ю. Нугис — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», заведующий лабораторией, доктор биологических наук; **М. Г. Козлова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», научный сотрудник.

CHROMOSOME ABERRATION FREQUENCY IN LYMPHOCYTES AND THE DEVELOPMENT RISK OF DISEASES (REVIEW)

V. Yu. Nugis — State Scientific Research Center n.a. A. I. Burnazyan — Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of laboratory, Doctor of biological sciences; **M. G. Kozlova** — State Scientific Research Center n.a. A. I. Burnazyan — Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, research assistant.

Дата поступления — 10.12.2013 г.

Дата принятия в печать — 16.12.2013 г.

Нугис В. Ю., Козлова М. Г. Частота aberrаций хромосом в лимфоцитах и риск развития заболеваний (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013. Т. 9, № 4. С. 783–787.

Представлен анализ опубликованных данных по проблеме прогноза риска развития заболеваний по частоте aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови человека. В последнее двадцатилетие появились данные, свидетельствующие о возможности такого прогноза в отношении злокачественных болезней, когда в целом цитогенетические показатели не превышают контрольные значения. Однако имеются существенные неопределенности и сложности, обусловленные межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью и различием aberrаций хромосом, индуцированных внешне средовыми воздействиями и обусловленных внутренними процессами, происходящими в организме.

Ключевые слова: культура лимфоцитов периферической крови, aberrации хромосом, риск развития заболеваний, радиация.

Nugis V. Yu., Kozlova M. G. Chromosome aberration frequency in lymphocytes and the development risk of diseases (review) // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013. Vol. 9, № 4. P. 783–787.

This article presents an analysis of the data published in connection with the problem of forecast of the development risk of diseases by chromosome aberration frequencies in cultures of human peripheral blood lymphocytes. In the last twenty years evidence of the possibility of such forecast for malignant disease was appeared when in the whole cytogenetic indices did not exceed control values. At the same time there are significant uncertainties due to interindividual and intraindividual variability. In addition there are significant difficulties of distinction of chromosome aberrations induced by environmental influences and caused by internal processes in the body.

Key words: peripheral blood lymphocyte culture, chromosome aberrations, risk of disease development, radiation.

Вопрос о возможной связи уровней аберраций хромосом, обнаруживаемых в культурах лимфоцитов периферической крови, с риском развития злокачественных и незлокачественных заболеваний возник с момента получения самой возможности производить цитогенетические исследования без нанесения существенного повреждения живым людям (60-е гг. XX столетия). Этим способом пытались (и пытаются) оценить риск развития различных (в основном канцерогенных) заболеваний по ткани, которая в общем случае не являлась источником возникающей конкретной патологии.

Существенно положительные данные впервые были получены только в последнее 20-летие. Это было связано с опубликованными в 1990 [1, 2] и 1994 [3] гг. результатами объединенного цитогенетического исследования 4 шведских, 2 финских, 2 норвежских и 1 датской лабораторий. При этом сами цитогенетические исследования культур лимфоцитов периферической крови были осуществлены в 1970–1988 гг. с использованием крови работников вредных производств (каких — не указано) или контрольных по отношению к ним лиц. Доля первых в разных лабораториях варьировала от 11 до 83%, составляя в целом 48%. Ни у кого из обследуемых в тот момент не было злокачественных заболеваний. Из общего контингента 3182 индивидуума у 1984 были исследованы аберрации хромосом, у 2019 — сестринские хроматидные обмены (СХО) и у 760 — микроядра. Среднее время между тем или иным цитогенетическим анализом и датой постановки диагноза злокачественного заболевания варьировало в разных когортах от 2,2 до 7,9 года. Всего было выявлено 84 случая, относящихся к 28 различным нозологиям, с колебанием от 1 до 11 на каждую.

Более подробно рассмотрим результаты подсчета аберраций хромосом. Среди людей, вошедших в это исследование, было обнаружено 66 случаев со злокачественными новообразованиями. В связи с имевшейся межлабораторной вариабельностью отдельные группы данных по каждой лаборатории были разбиты на три подгруппы в зависимости от того, был ли обнаружен низкий, средний или высокий уровень аберраций хромосом. Хотя в статье [3] не представлены верхние границы диапазона с самой высокой частотой аберраций хромосом, однако указанные в таблице уровни в целом соответствуют контрольным значениям, которые предполагают колебание у разных людей частот аберрантных клеток от 0 до 5–6% и нахождение в подавляющем числе метафаз не более одной перестройки хромосом.

Существенное превышение риска развития злокачественной заболеваемости наблюдалось в группе с наивысшим числом аберраций хромосом. Для объяснения полученных данных можно предположить, что степень генетического повреждения лимфоцитов периферической крови отражает общие процессы дестабилизации генома, происходящие в организме и приводящие к канцерогенным заболеваниям, основным на различных тканях. Для других цитогенетических показателей (СХО и микроядра) такой связи в тот момент обнаружено не было.

Аналогичный анализ данных относительно связи уровней аберраций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови с риском злокачественно-

го перерождения в других тканях или смертностью от него был произведен и в других странах Европы: отдельно в Италии (10 лабораторий, до 2087 обследованных) [4–7] и Чехии (15 лабораторий, 11834 обследованных) [8] и совместно в Венгрии, Литве, Польше, Словакии и Хорватии (9 лабораторий, 6430 обследованных) [9]. Объединенная база данных [10] 11 национальных когорт включала 22358 человек, не имевших диагноза злокачественного новообразования на момент проведения подсчета аберраций хромосом в лимфоцитах в 1965–2002 гг., 675 случаев заболевания и 368 случаев смерти от рака в течение в среднем 10,1 года после цитогенетического анализа. В отличие от данных скандинаво-датской лабораторий существенным стало различие не только между индивидуумами с низкой и высокой частотой всех аберраций хромосом, но и между индивидуумами с низким и средним уровнем этого показателя, причем ведущим было увеличение числа аберраций хромосомного, а не хроматидного типа. По отношению к наличию или отсутствию различных видов аберраций хромосом (дицентрики, кольца, хроматидные обмены, атипичные хромосомы), несмотря на общую тенденцию, только для колец было показано статистически значимое увеличение риска развития злокачественного заболевания при их обнаружении.

Таким образом, на основании этих и ряда других [11–13] европейских исследований, касавшихся не только аберраций хромосом, но и микроядер и СХО, можно было обозначить следующие основные закономерности.

1. В целом все наблюдаемые частоты аберраций хромосом находились в пределах ранее установленных контрольных значений.

2. Обнаружена корреляция риска развития злокачественных новообразований и/или смертности от них с числом аберраций в культурах лимфоцитов периферической крови, обнаруженных за несколько лет до развития заболевания. Различие наблюдается не только в паре «низкий – высокий уровень», но и в паре «низкий – средний уровень».

3. Связь с риском развития канцерогенеза обнаруживается и для микроядер, но не для сестринских хроматидных обменов.

4. Полученные данные свидетельствуют о большем значении аберраций хромосомного типа по сравнению с аберрациями хроматидного типа.

5. Сам по себе факт предшествовавшего профессионального вредного воздействия не влиял на рост заболеваемости.

6. Недостаточность информации не позволила установить закономерности, присущие злокачественным новообразованиям в сумме, для каждой отдельной нозологии, за исключением рака желудка по отношению к аберрациям хромосом и раками в желудочно-кишечной и урогенитальной областях по отношению к микроядрам.

7. Не обнаружено влияния пола, возраста и курения на все эти взаимоотношения.

Пункт 4, по-видимому, согласуется с возможной трансформацией хроматидных по происхождению аберраций в феноменологически выглядящие аберрации хромосомного типа при делении клеток. То, что для микроядер обнаружилась связь с риском развития злокачественных заболеваний, не является неожиданным, так как их происхождение хоть и частично, но тесно связано со структурными аберрациями хромосом. Напротив, феномен СХО до сих пор

Ответственный автор — Нугис Владимир Юрьевич.
Адрес: 117303, г. Москва, ул. Керченская, д. 3, кв. 29/
Тел.: +79258463120,
E-mail: nugisvju@list.ru.

остался до конца не понятным и его связь с кластогенными эффектами пока не установлена.

К данным исследования примыкает работа, выполненная на материале жителей региона Южного Тайваня, эндемичного по развитию болезни «черных ног» (результат облитерирующего эндертариита), вероятно, вследствие высокого содержания мышьяка в воде [14]. Работа была построена по принципу «случай — контроль», когда сопоставлялись уровни аберраций хромосом в культурах лимфоцитов у 22 лиц со злокачественными заболеваниями, развившимися через 4 года после забора периферической крови, и у 22 здоровых в этот период резидентов. Частоты СХО и хроматидных аберраций в этих двух группах не различались, а частота аберраций хромосомного типа была существенно выше в первой группе, чем во второй контрольной группе. При этом относительный риск развития рака у людей с более чем 0 разрывов хромосомного типа составил 5,0 с 95%-доверительным интервалом 1,09–22,82 по сравнению с теми, у кого был 0 разрывов хромосомного типа.

Следует помнить, что во всех описанных случаях речь идет только о рисках, а не о фатальной предопределенности, так как злокачественные заболевания могли развиваться у индивидуумов как с высокой, так и с низкой частотой аберраций хромосом в культурах лимфоцитов.

Описанная стройная картина оказалась, однако, несколько нарушенной в относительно недавней работе [15]. В ней сообщалось о сопоставлении межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности уровней аберраций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови, проанализированной на основе объединенной базы данных 11 национальных когорт и 9433 образцов крови от 3550 человек с хотя бы 1 повторным взятием крови. Была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность, сопоставимая с межиндивидуальной вариабельностью. Поэтому был сделан вывод о недостаточной информативности единичного цитогенетического исследования для выявления хромосомной нестабильности и прогноза развития злокачественных заболеваний. Авторы написали, что данное обстоятельство привело к недооценке связи частоты хромосомных аберраций и риска развития в дальнейшем рака в предыдущих статьях. Однако, с нашей точки зрения, это отнюдь не так однозначно и может иметь место прямо противоположная картина.

Имеется ряд работ, в которых сравниваются уровни аберраций хромосом или микроядер в культурах лимфоцитов периферической крови у здоровых людей и у пациентов с различными злокачественными патологиями (глиома, неходжкинская лимфома, раки ротовой полости, молочной железы, простаты, легких, прямой кишки) [16–22]. Исследования проводились как без дополнительных воздействий, так и с провоцирующим воздействием *in vitro* с использованием химических веществ или радиации. Во всех случаях отмечалась в среднем более высокая частота повреждений хромосом у больных людей. При этом рефреном почти всегда звучала сентенция, что повышенные уровни аберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови свидетельствуют о повышенном риске злокачественной трансформации, хотя обследовались люди, у которых уже было диагностировано соответствующее заболевание, даже если соответствующая терапия еще и не была начата. Таким образом, в данных работах явно прослеживается неточность формулировки, вводящая в

заблуждение. Совершенно правильно поступают те авторы, которые в подобных ситуациях делают заключение о хромосомной нестабильности хромосом лимфоцитов периферической крови в культуре, сопровождающей той или иной рак [23–25]. В этих случаях вывод соответствует условиям получения данных. Хотя изучение стабильности наследственного аппарата пациентов и представляет значительный интерес, однако к проблемам оценки риска развития заболеваний оно имеет лишь косвенное отношение.

В последнее время в связи с аварией на Чернобыльской АЭС было проведено достаточно много работ по анализу аберраций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови как ликвидаторов, так и представителей отдельных групп населения. При этом при обнаружении повышенных по сравнению с контролем частот цитогенетических повреждений нередко делался вывод о возникновении хромосомной нестабильности и повышенном риске развития злокачественных заболеваний. Ссылка, естественно, давалась на статьи, приведенные выше. Однако еще раз следует напомнить, что в этих исследованиях речь всегда шла о спонтанных уровнях аберраций хромосом. Таким образом, если быть строго логичным, следует признать, что обнаружение у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, например, при аварии на Чернобыльской АЭС повышенных уровней аберраций хромосом прежде всего отражает полученную ими дозу, а не вполне определенные процессы злокачественного перерождения, идущие в организме и связанные с генетической нестабильностью. На это было обращено внимание и в работе (письмо в редакцию по поводу статьи [9]) [26]. В целом, мы не считаем, что переоблучение способствует оздоровлению организма. Но обнаруживаемые при этом повышенные уровни аберраций хромосом (повторимся) характеризуют прежде всего величину самого воздействия. Поэтому риск развития злокачественных заболеваний в такой ситуации обусловлен именно этим, а не индуцированной нестабильностью хромосом, что не одно и то же. С нашей точки зрения, в настоящее время нет достаточно достоверных сведений о зависимости возникновения канцерогенных заболеваний от уровней зарегистрированных повреждений хромосом в лимфоцитах пациентов, подвергшихся радиационному воздействию в тех или иных обстоятельствах.

Все изложенное относится и к незлокачественным заболеваниям у облученных индивидуумов. Действительно, в последнее время в научной отечественной литературе появились сообщения о связи повышения уровней аберраций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови с риском развития некоторых общесоматических (сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, эндокринных, например тиреоидных) заболеваний, в частности опять-таки при обследовании контингентов в связи с аварией на Чернобыльской АЭС [27–29]. При этом существенным является то, что, в отличие от представленных выше европейских исследований, цитогенетический анализ или не предшествовал постановке диагноза, или об этом не было ясно заявлено. Следовательно, в данном случае также не может быть речи об оценках риска развития заболеваний. Происходит оценка уровней аберраций хромосом у заведомо больных людей с измененным внутренним статусом, которые при этом могут подвергаться воздействию лекарственных препаратов, в том числе и не учтенных лечащими врачами.

Заключение. Таким образом, в последнее двадцатилетие появились данные, свидетельствующие о возможности прогноза риска развития различных злокачественных болезней по частотам aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови, когда в целом цитогенетические показатели не превышают контрольные значения. В то же время обнаружилось существенные неопределенности, обусловленные межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью. Кроме того, наблюдаются значительные сложности в различении aberrаций хромосом, индуцированных внешне средовыми воздействиями, в том числе и радиацией, и обусловленных возможными внутренними процессами, происходящими в организме. В отношении незлокачественных заболеваний применимость аналогичного подхода к оценке риска в высшей степени сомнительна.

Библиографический список

1. A Nordic data base on somatic chromosome damage in humans / Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage // *Mutat. Res.* 1990. Vol. 241, № 3. P. 325–337.
2. An inter-Nordic prospective study on cytogenetic endpoints and cancer risk / A. Brøgger, L. Hagmar, I.L. Hansteen [et al.] // Nordic study group on the health risk of chromosome damage // *Cancer Genet. Cytogenet.* 1990. Vol. 45, № 1. P. 85–92.
3. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes / L. Hagmar, A. Brøgger, I.-L. Hansteen [et al.]; Nordic study group on the health risk of chromosome damage // *Cancer Research.* 1994. Vol. 54, № 11. P. 2919–2922.
4. Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans? Preliminary results of an Italian cohort study / S. Bonassi, A. Abbondandolo, L. Camurri [et al.] // *Cancer Genetic and Cytogenetic.* 1995. Vol. 79, Issue 2. P. 133–135.
5. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens / S. Bonassi, L. Hagmar, U. Strömberg [et al.] // *Cancer Research.* 2000. Vol. 60, № 6. P. 1619–1625.
6. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European study group on cytogenetic biomarkers and health (ESCH) / L. Hagmar, S. Bonassi, U. Strömberg [et al.] // *Cancer Research.* 1998. Vol. 58, № 18. P. 4117–4121.
7. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts / L. Hagmar, U. Strömberg, S. Bonassi [et al.] // *Cancer Research.* 2004. Vol. 64, № 6. P. 2258–2263.
8. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer / P. Rossner, P. Boffetta, M. Ceppi [et al.] // *Environmental Health Perspectives.* 2005. Vol. 113, № 5. P. 517–520.
9. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from central Europe / P. Boffetta, O. van der Hel, H. Norppa [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165, № 1. P. 36–43.
10. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22358 subjects in 11 countries / S. Bonassi, H. Norppa, M. Ceppi [et al.] // *Carcinogenesis.* 2008. Vol. 29, № 6. P. 1178–1183.
11. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies // *Mutagenesis.* 2011. Vol. 26, Issue 1. P. 93–100.
12. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans / S. Bonassi, A. Znaor, M. Ceppi [et al.] // *Carcinogenesis.* 2007. Vol. 28, № 3. P. 625–631.
13. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk / H. Norppa, S. Bonassi, I.-L. Hansteen [et al.] // *Mutation Research.* 2006. Vol. 600, Issues 1–2. P. 37–45.
14. Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area / S.-H. Liou, J.-C. Lung, Y.-H. Chen [et al.] // *Cancer Research.* 1999. Vol. 59, № 7. P. 1481–1484.
15. Intra- and interindividual variability in lymphocyte chromosomal aberrations: implications for cancer risk assessment / S. Peters, L. Portengen, S. Bonassi [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 174, Issue 4. P. 490–403.
16. Increased chromosomal instability in peripheral lymphocytes and risk of human gliomas / R. El-Zein, M. L. Bondy, Li-E. Wang [et al.] // *Carcinogenesis.* 1999. Vol. 20, № 5. P. 811–815.
17. El-Zein R., Gu Y., Sierra M. S. Chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes and risk of prostate cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, № 3. P. 748–752.
18. Cytokinesis-blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk / R. El-Zein, M.B. Schabath, C. J. Etzel [et al.] // *Cancer Research.* 2006. Vol. 66, № 12. P. 6449–6456.
19. Cytogenetic studies in lymphocytes of patients with rectal cancer / E. Gebhart, R. Romahn, A. Schneider [et al.] // *Environmental Health Perspectives Supplements.* 1993. Vol. 101, Suppl. 3. P. 169–175.
20. Kolusayin Ozar M. Ö., Orta T. The use of chromosome aberrations in predicting breast cancer risk // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 24, № 2. P. 217–222.
21. Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes and risk for non-Hodgkin lymphoma / S. S. Wang, S. Davis, P. Hartge [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2008. № 39. P. 78–82.
22. Chromosome instability in lymphocytes: a potential indicator of predisposition to oral premalignant lesions / X. Wu, S. M. Lippman, J. J. Lee [et al.] // *Cancer Research.* 2002. Vol. 62, № 10. P. 2813–2818.
23. Spontaneous and radiation-induced chromosomal instability and persistence of chromosome aberrations after radiotherapy in lymphocytes from prostate cancer patients / A. Hille, H. Hofman-Hüther, E. Kühnle [et al.] // *Radiat. Environ. Biophys.* 2010. Vol. 49, № 1. P. 27–37.
24. Kaur P., Sambyal V. Lymphocytic chromosomal instability in sporadic gastrointestinal tract (GIT) cancer patients and their first-degree relatives // *Int. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 8, № 4. P. 335–342.
25. Higher frequency of dicentric and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of cancer patients / P. Venkatachalam, S. F. D. Paul, M.N. Mohankumar [et al.] // *Mutat. Res.* 1999. Vol. 425, № 1. P. 1–8.
26. Chodick G., Bhatti P., Sigurdson A.J. Re: «Chromosomal aberrations and cancer risk» results of a cohort study from central Europe // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 166, № 2. P. 239–240.
27. Воробцова И.Е., Семенов А.В. Комплексная цитогенетическая характеристика лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006. Т. 46, № 2. С. 140–152.
28. Воробцова И.Е., Семенов А.В. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека как показатель риска заболеваемости // *Медицинский академический журнал.* 2008. № 4. С. 45–49.
29. Сравнительный анализ цитогенетических показателей с морфо-функциональным состоянием щитовидной железы у детей и подростков, проживающих с момента аварии на Чернобыльской АЭС на загрязненных радионуклидами территориях Орловской и Калужской областей / А.В. Севанькаев, В.С. Паршин, Г.Ф. Михайлова [и др.] // *Радиация и риск.* 2006. Т. 15, № 1/2. С. 134–145.

Translit

4. Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans? Preliminary results of an Italian cohort study / S. Bonassi, A. Abbondandolo, L. Camurri [et al.] // *Cancer Genetic and Cytogenetic*. 1995. Vol. 79, Issue 2. P. 133–135.
5. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens / S. Bonassi, L. Hagmar, U. Strömberg [et al.] // *Cancer Research*. 2000. Vol. 60, № 6. P. 1619–1625.
6. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European study group on cytogenetic biomarkers and health (ESCH) / L. Hagmar, S. Bonassi, U. Strömberg [et al.] // *Cancer Research*. 1998. Vol. 58, № 18. P. 4117–4121.
7. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts / L. Hagmar, U. Strömberg, S. Bonassi [et al.] // *Cancer Research*. 2004. Vol. 64, № 6. P. 2258–2263.
8. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer / P. Rossner, P. Boffetta, M. Ceppi [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. 2005. Vol. 113, № 5. P. 517–520.
9. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from central Europe / P. Boffetta, O. van der Hel, H. Norppa [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165, № 1. P. 36–43.
10. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22358 subjects in 11 countries / S. Bonassi, H. Norppa, M. Ceppi [et al.] // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29, № 6. P. 1178–1183.
11. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies // *Mutagenesis*. 2011. Vol. 26, Issue 1. P. 93–100.
12. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans / S. Bonassi, A. Znaor, M. Ceppi [et al.] // *Carcinogenesis*. 2007. Vol. 28, № 3. P. 625–631.
13. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk / H. Norppa, S. Bonassi, I.-L. Hansteen [et al.] // *Mutation Research*. 2006. Vol. 600, Issues 1–2. P. 37–45.
14. Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area / S.-H. Liou, J.-C. Lung, Y.-H. Chen [et al.] // *Cancer Research*. 1999. Vol. 59, № 7. P. 1481–1484.
15. Intra- and interindividual variability in lymphocyte chromosomal aberrations: implications for cancer risk assessment / S. Peters, L. Portengen, S. Bonassi [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 174, Issue 4. P. 490–403.
16. Increased chromosomal instability in peripheral lymphocytes and risk of human gliomas / R. El-Zein, M.L. Bondy, Li-E. Wang [et al.] // *Carcinogenesis*. 1999. Vol. 20, № 5. P. 811–815.
17. El-Zein R., Gu Y., Sierra M.S. Chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes and risk of prostate cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, № 3. P. 748–752.
18. Cytokinesis-blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk / R. El-Zein, M.B. Schabath, C.J. Etzel [et al.] // *Cancer Research*. 2006. Vol. 66, № 12. P. 6449–6456.
19. Cytogenetic studies in lymphocytes of patients with rectal cancer / E. Gebhart, R. Romahn, A. Schneider [et al.] // *Environmental Health Perspectives Supplements*. 1993. Vol. 101, Suppl. 3. P. 169–175.
20. Kulusayin Ozar M.Ö., Orta T. The use of chromosome aberrations in predicting breast cancer risk // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 24, № 2. P. 217–222.
21. Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes and risk for non-Hodgkin lymphoma / S. S. Wang, S. Davis, P. Hartge [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2008. № 39. P. 78–82.
22. Chromosome instability in lymphocytes: a potential indicator of predisposition to oral premalignant lesions / X. Wu, S. M. Lippman, J. J. Lee [et al.] // *Cancer Research*. 2002. Vol. 62, № 10. P. 2813–2818.
23. Spontaneous and radiation-induced chromosomal instability and persistence of chromosome aberrations after radiotherapy in lymphocytes from prostate cancer patients / A. Hille, H. Hofman-Hüther, E. Kühnle [et al.] // *Radiat. Environ. Biophys.* 2010. Vol. 49, № 1. P. 27–37.
24. Kaur P., Sambyal V. Lymphocytic chromosomal instability in sporadic gastrointestinal tract (GIT) cancer patients and their first-degree relatives // *Int. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 8, № 4. P. 335–342.
25. Higher frequency of dicentrics and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of cancer patients / P. Venkatachalam, S. F. D. Paul, M. N. Mohankumar [et al.] // *Mutat. Res.* 1999. Vol. 425, № 1. P. 1–8.
26. Chodick G., Bhatti P., Sigurdson A. J. Re: «Chromosomal aberrations and cancer risk» results of a cohort study from central Europe // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 166, № 2. P. 239–240.
27. Vorobcova I.E., Semenov A.V. Kompleksnaja citogeneticheskaja harakteristika lic, postradavshih v rezul'tate avarii na Chernobyl'skoj AJeS // *Radiacionnaja biologija. Radioekologija*. 2006. T. 46, № 2. S. 140–152.
28. Vorobcova I.E., Semenov A.V. Chastota hromosomnyh aberracij v limfocitah cheloveka kak pokazatel' riska zaboлеваemosti // *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2008. № 4. S. 45–49.
29. Sravnitel'nyj analiz citogeneticheskij pokazatelej s morfo-funkcional'nym sostojaniem shhitovidnoj zhelezy u detej i podrostkov, prozhivajushih s momenta avarii na Chernobyl'skoj AJeS na zagraznennyh radionuklidami territorijah Orlovskoj i Kaluzhskoj oblastej / A.V. Sevan'kaev, V.S. Parshin, G.F. Miha-jlova [i dr.] // *Radiacija i risk*. 2006. T. 15, № 1/2. S. 134–145.

УДК 577.2.043:539.1

Оригинальная статья

ИНДУКЦИЯ И РЕПАРАЦИЯ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК В КЛЕТКАХ ЛИНИИ V79 ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО γ -ИЗЛУЧЕНИЯ

И. В. Озеров — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», младший научный сотрудник; **А. Ю. Бушманов** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», заместитель генерального директора, профессор, доктор медицинских наук; **Н. А. Анчишкина** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», научный сотрудник, кандидат биологических наук; **Д. В. Гурьев** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», ведущий научный сотрудник, кандидат биологических наук; **М. В. Пустовалова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», инженер; **Н. М. Сметанина** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», младший научный сотрудник; **Е. Ю. Архангельская** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», старший научный сотрудник, кандидат биологических наук; **Н. Ю. Воробьева** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр