

УДК 612.014.482:575.191

КАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Э.А. ДЁМИНА

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
Украина, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45
e-mail: edjomina@ukr.net

Светлой памяти видного генетика, учителя, друга
профессора **БАРИЛЯКА Игоря Романовича**

Целью обзора явилось обобщение данных эпидемиологических и цитогенетических исследований, свидетельствующих о том, что ионизирующая радиация является одним из этиологических факторов возникновения рака. Обширный экспериментальный материал и клинические наблюдения показали, что под влиянием облучения злокачественные новообразования могут развиваться практически во всех органах и тканях в зависимости от их радиочувствительности. Многие загрязнители окружающей среды, в том числе оксиды азота, могут угнетать процессы пострадиационного восстановления, тем самым повышая риск возникновения рака радиационного генеза. Поскольку для выявления онкологических заболеваний в области действия малых доз облучения необходимы широкомасштабные эпидемиологические исследования, то обоснованно предлагается использовать хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови человека как «золотой стандарт» биологической дозиметрии, так и в качестве доклинического маркера возникновения рака у конкретного индивида. Акцентируется внимание на том, что расширение экологического потенциального риска техногенного характера предполагает дальнейшее усовершенствование законодательства Украины в отношении мероприятий, направленных на защиту права индивида на радиационную безопасность.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, рак, эпидемиология, цитогенетические эффекты, радиочувствительность хромосом.

Канцерогенное влияние ионизирующих излучений (ИИ) привлекает в последнее время внимание специалистов, разрабатывающих методы профилактики рака [1–3]. Важный вклад в определение роли радиационного фактора в генезе рака внесли эпидемиологические исследования. ВОЗ дает дефиницию эпидемиологических исследований как «изучение распределения и детерминант этапов, связанных со здоровьем ... и применение такого изучения для контроля за проблемами здоровья» [4, 5]. «Применение для контроля...» по сути объясняет главную цель эпидемиологии, а именно – повысить, защитить и восстановить здоровье населения.

© Э. А. ДЁМИНА, 2014

Целью обзора явилось обобщение данных эпидемиологических и цитогенетических исследований, свидетельствующих о том, что ионизирующая радиация является одним из этиологических факторов возникновения рака.

Обширный экспериментальный материал и клинические наблюдения показали, что под влиянием облучения злокачественные новообразования (ЗНО) могут развиваться практически во всех органах. При этом ионизирующие излучения (ИИ) в зависимости от их вида, режима воздействия (тотального или локального, однократного или фракционированного, острого или хронического) вызывают самые разнообразные опухоли и лейкозы [6].

Первые сведения о связи развития рака легкого с работой на урановых рудниках были опубликованы в 1859 г. Первые случаи рака кожи, индуцированные рентгеновским излучением, были описаны немецким рентгенологом Х. Фрибеном в 1902 г., то есть уже через 6 лет после открытия В.К. Рентгеном X-лучей. Несколько позже появились данные о возникновении рака кожи у рентгенологов и радиологов. Одним из распространенных в то время источников облучения являлись часы со светящимся циферблатом. В 1929 г. описаны случаи развития остеогенной саркомы у работниц часового завода, которые покрывали циферблаты люминофором. Обычно при изготовлении таких часов

использовали радий, что приводило к облучению всего организма, хотя на расстоянии 1 м от циферблата оно было в 10 000 раз слабее, чем на расстоянии 1 см [6]. В 1950 г. зарегистрировано увеличение частоты лейкозов среди радиологов США. Наблюдались случаи развития ЗНО прямой кишки, мочевого пузыря после лучевой терапии больных раком шейки матки [7]. У работников, занятых в производстве рентгеновских трубок, также наблюдались случаи возникновения рака кожи (табл. 1) [1]. В Гамбурге в 1936 г. перед зданием Рентгеновского института был открыт памятник с надписью: «Рентгенологам и радиологам всех наций..., пожертвовавшим своей жизнью в борьбе против болезней своих ближних. Они героически прокладывали путь для эффективного и безопасного применения рентгеновских лучей и радия в медицине. Слава их бессмертна». На памятнике в алфавитном порядке высечены имена 169 человек, погибших к тому времени от мучительных радиационных последствий.

Систематическое тщательное изучение последствий воздействия ИИ на здоровье человека началось только в 50-е годы прошлого столетия, то есть через 5 лет после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки.

В настоящее время широкое распространение ядерных технологий привело к значительному расширению круга лиц,

Таблица 1. Исследования, на основании которых впервые установлена связь между воздействием ионизирующего излучения и развитием рака [1]

Авторы	Онкологические заболевания	Радиационный фактор, характер выполняемых работ
Greenhow, 1859	Рак легкого	Работа на урановых рудниках
Harting F.H., Hesse W., 1879	Рак легкого, кожи, гемобластозы	Работа на урановых рудниках (радий, торий)
Friebe, Albers-Schonberg, 1905–1914	Рак кожи	Рентгенологи, радиотерапевты и работники, занятые в производстве рентгеновских трубок (рентгеновские лучи)
Martland et al., 1917–1929	Остеогенная саркома	Работа на часовом заводе – покрытие циферблата часов люминофором (радий)

подвергающихся радиационному воздействию. К этой категории населения относят работников атомной промышленности, ликвидаторов последствий радиационных аварий на атомных электростанциях, предприятиях по обогащению и переработке ядерного топлива, жителей районов, загрязненных радионуклидами вследствие таких аварий.

Было установлено, что облучение людей, занятых на подземной добыче полезных ископаемых (в частности, урановых руд), работающих в сфере действия ИИ в медицинских учреждениях, на самолетах и службе контроля за пассажирами в аэропортах, пограничных пунктах таможенного контроля и т. д., может являться причиной возникновения рака органов дыхания, кожи, гемобластозов и онкологических заболеваний других локализаций [1, 8].

Особого внимания исследователей заслуживает монография Москалева Ю.И. [7], в которой автор детально и глубоко проанализировал результаты радиационно-эпидемиологических исследований и причинную связь возникновения рака радиационного генеза различных локализаций с характеристикой источников ИИ.

Возникновение канцерогенных эффектов ИИ исследователи связывают с радиочувствительностью различных органов и тканей. Например, органы дыхания являются уязвимой мишенью как при внешнем, так и внутреннем облучении – вдыхании радионуклидов в виде газа, аэрозолей, пыли, особенно соединений с низкой растворимостью, которые длительно задерживаются в паренхиме легких. При этом эпителий верхних дыхательных путей вероятно является относительно радиорезистентным [7]. В эпидемиологических исследованиях, выполненных на когорте работников первого в России предприятия атомной промышленности «Маяк», которые подверглись воздействию плутония-239 и внешнего гамма-облучения, установлен повышенный риск развития

рака легкого [9]. При анализе риска развития отдельных гистологических типов рака легкого среди представителей данной когорты обнаружена более выраженная связь аденокарциномы и плоскоклеточного рака с инкорпорацией плутония-239. В этом исследовании также получены данные, свидетельствующие о важной роли эпигенетических механизмов развития рака – аномального метилирования, в нарушении эпигенетической регуляции регуляторных генов канцерогенеза при облучении.

В многочисленных исследованиях показано, что природный источник излучения радон играет определенную роль в возникновении дополнительных случаев рака легкого [10–12 и др.]. Высокая концентрация радона в жилых помещениях и курение при сочетанном воздействии на организм человека является более весомой причиной рака легкого, чем влияние на организм человека каждого из факторов в отдельности. В этом отношении значительная роль принадлежит содержащемуся в табаке ^{210}Po , поскольку излучаемые им α -частицы могут индуцировать в клетках легочной ткани в тысячи раз больше свободных радикалов по сравнению с химическими мутагенами. Считают, что радон и его производные играют роль инициаторов, а курение – промотора радиационного канцерогенеза.

Воздействие радона на организм человека рассматривается как «преимущественная причина возникновения онкозаболеваний» [12]. Однако до сих пор «эпидемиологические исследования влияния радона на онкологическую заболеваемость населения в Украине не проводились» [11].

Отдельного внимания заслуживают работы, в которых исследовалась связь возникновения лейкозов с воздействием ИИ. Первые случаи повышенного риска развития лейкозов у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, выявлены через 5 лет после облучения. Наиболее высокая частота лейкозов отме-

цена у жителей Хиросимы, облученных в дозе 1,0 Гр [13].

В Украине в 2008 г. у 1262 больных был выявлен хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), а общая заболеваемость составила 3,28 на 100 000 взрослого населения [14]. Среди 110 тыс. участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) из 6 регионов Украины обнаружена повышенная частота ХЛЛ, особенно у лиц с документированными значениями поглощенных доз свыше 100 мЗв [15].

Выявлены клинические особенности течения ХЛЛ радиационного генеза: более молодой возраст заболевших и агрессивное течение болезни, менее эффективная противоопухолевая терапия [16].

Если ранее роль ИИ в развитии ХЛЛ отрицалась, то в последние годы вопросам радиационной этиологии данного заболевания стали уделять повышенное внимание [17–20]. Возникновение дополнительных к спонтанному уровню случаев радиогенных лейкозов относят к стохастическим эффектам. Их частота зависит от характеристики облучения: вида ИИ, величины поглощенной дозы, мощности и пространственно-временного распределения дозы. При развитии заболевания также имеют значение пол, возраст, функциональное состояние органов и систем, пролиферативная активность клеток-мишеней, наличие и направленность действия сопутствующих модифицирующих факторов.

Установлена ассоциативная связь между полиморфными вариантами генов белков XRCC1, XPD, XRCC3 и возникновением ХЛЛ у лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС [16]. Исследована частота хромосомных aberrаций стабильного типа в лимфоцитах периферической крови больных лейкозами и жителей территорий, загрязненных радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС [21]. Частота стабильных aberrаций хромосом – лучевых маркеров – у больных лейкозами была наиболее

высокой: $12,6 \pm 1,42/100$ лимфоцитов. На начальном участке кривой «доза-эффект» частоты лейкозов отмечают плато, протяженность которого возрастает со снижением мощности дозы [22]. Автор работы объясняет наблюдаемый характер дозовой зависимости частоты лейкозов тем, что в области малых доз ИИ превалируют процессы репарации и элиминации наиболее поврежденных клеток, а в области больших доз – кластерные повреждения, окислительный стресс, нестабильность генома, ведущие к усилению радиационных повреждений, гибели и малигнизации клеток.

Среди персонала производственного объединения «Маяк» (Россия), подвергнутого облучению в дозах свыше 4,0 Гр, установлен более короткий латентный период развития лейкозов (2–5 лет от начала облучения) в отличие от ожидаемого, рассчитанного на основании данных исследований когорты жертв атомных бомбардировок городов Японии [23]. Эффекты «ранних» лейкозов связаны с массовой гибелью клеток и имеют пороговый характер. Полагают, что интенсификация костномозгового кроветворения ограничивает потенциал репаративных процессов, обуславливая более раннее развитие канцерогенных эффектов.

Печень – орган с медленно пролиферирующими клетками, и поэтому радиационно-индуцированные повреждения проявляются со временем. В течение длительного периода было неясно, является ли печень радиорезистентным органом, в связи с чем риск развития рака печени радиационного генеза недооценивали. Однако еще в прошлом веке в эксперименте [24] и в клинике [25] описаны случаи агрессивного течения острой лучевой болезни, не поддающиеся традиционной терапии и несовместимые с жизнью вследствие радиационного поражения паренхимы печени. Более высокая радиочувствительность печени отмечается при облучении всего органа [26].

Достоверные данные о развитии рака печени радиационного генеза получены при обследовании больных, которым в молодом возрасте с диагностической целью вводили рентгеноконтрастный препарат торотраст при спленопортографии. Торотраст – коллоидный препарат $^{232}\text{ThO}_2$. Содержащийся в нем торий является α -излучателем. Концентрируется в мононуклеарных фагоцитах и остается в них на всю жизнь. 60 % препарата депонируется в печени, 30 % – в селезенке и 10 % – в красном ростке костного мозга. Установлена прямая корреляция между дозой облучения и частотой рака печени, латентный период развития которого составлял 20–25 лет [27]. Оценка канцерогенного эффекта рентгеноконтрастного препарата торотраста может служить примером использования биомаркеров в радиационно-эпидемиологических исследованиях [28]. Анализ мутаций в гене *p53* и утраты гетерозиготности в локусе *17p* в опухолях печени, индуцированных торотрастом, позволил выявить соответствующую делецию (характерную для облученных клеток). Из-за частых случаев возникновения радиогенного рака печени использование данного препарата в рентгенологии было запрещено, однако и в последующие десятилетия в литературе продолжали появляться сообщения о развитии рака различных локализаций вследствие использования этого агента, что подтверждало радиационный характер онкологической патологии. В настоящее время ведущие онкологи Украины утверждают, что этиология рака печени остается неизвестной [29].

Заболеваемость раком поджелудочной железы в Украине в последние годы возросла [29]. В связи с обильной васкуляризацией поджелудочной железы течение заболевания имеет выраженный агрессивный характер. Уже на ранних этапах развития опухоли метастазы обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах у 90 % больных. Диагностика из-за поздней

обращаемости в большинстве случаев является запоздалой. Определенное время поджелудочную железу относили к радиорезистентным органам [30]. Позже были описаны случаи увеличения частоты развития карцином поджелудочной железы через 5 лет после терапевтического облучения больных лимфомами и раком шейки матки. Злоупотребление алкоголем способствовало повышению частоты развития радиогенного рака поджелудочной железы [31].

Среди органов мочевыделительной системы наиболее радиочувствительны почки с поздней реакцией на облучение, наименее – мочеточники [26]. У лиц, которых обследовали с использованием упомянутого выше препарата торотраста, впоследствии отмечалась повышенная частота рака почек. Описаны случаи развития вторичных опухолей почек у онкологических больных после терапевтического облучения по поводу первичного рака печени [32].

Заболеваемость населения Украины первичными злокачественными новообразованиями костей составляет 1–1,5 % в структуре онкологической патологии (1–1,2 случаев на 100 тыс. населения) [29]. Опухоли костей и мягких тканей возникают при локальном облучении, а опухоли других локализаций, как правило, при тотальном; при этом исследователи придерживаются мнения, что величина канцерогенной дозы локального облучения может превышать 10,0 Гр [33]. В пролиферативном состоянии (в детском возрасте либо при заживлении переломов) радиочувствительность костной ткани повышается. Наиболее радиочувствительны пролиферирующие клетки в зонах роста костей.

Установлена положительная корреляция между количеством красного костного мозга в костной ткани и частотой развития радиогенных опухолей. Остеосаркомы чаще возникают в местах с большей плотностью костных клеток и их предшествен-

ников в красном костном мозге. Для остеосаркомы характерен длительный латентный период – порядка 10–20 лет после облучения.

ИИ является одним из этиологических факторов риска развития рака грудной железы (РГЖ) с латентным периодом 10 и более лет [7]. У больных, подвергавшихся неоднократной рентгеноскопии органов грудной клетки, риск развития РГЖ возрастал по мере увеличения числа этих диагностических процедур.

Облучение здоровых органов и тканей в процессе лучевой терапии онкологических больных может обусловить развитие вторичного рака радиационного генеза [26, 34, 35]. По данным [36], до 10 % вторичных опухолей в зависимости от пола и возраста онкологических больных развиваются вследствие терапевтического облучения первичных ЗНО. Использование новейших технологий в радиационной онкологии позволяет жестко формировать дозные поля с минимальным захватом нормальных тканей, что гарантирует снижение частоты и тяжести постлучевых осложнений. Однако это не решает проблему преодоления резистентности опухолей [37].

После лучевой терапии 30 000 больных по поводу опухолей головы и шеи в 20 % случаев развились вторичные опухоли [38]. Подавляющее большинство вторичных опухолей развивается в тканях и органах, которые обычно не защищаются, но характеризуются высоким риском радиационного канцерогенеза (например, головного мозг, соединительная ткань). Следует учитывать, что ранние реакции на облучение характерны для пролиферирующих быстро обновляющихся тканей [26]. Облучение органов, расположенных вне опухолевой мишени, зачастую носит гомогенный характер, а средняя локальная доза на орган составляет всего лишь несколько Грей. Именно в этих органах механизмы радиационного канцерогенеза играют доминирующую

роль. Наиболее критическими органами при облучении в диапазоне низких доз являются легкие, желудок, кишечник, грудная железа, головной мозг, мягкие ткани, особенно у пациентов детского возраста. Важную роль играет также оценка степени гетерогенности распределения дозы ИИ в указанных критических органах и тканях. У детей риск развития вторичной опухоли после лучевой терапии возрастает в 19 раз [39]. В исследовании [40] установлено, что у детей через 9 лет после лучевой терапии диагностирована вторичная глиома. Наиболее существенным фактором риска явилась величина поглощенной дозы при облучении участков головного мозга, в которых впоследствии развились опухоли. Максимальная степень канцерогенного риска отмечалась, когда средняя доза на головной мозг превышала 30,0 Гр. В цитируемой работе отмечается также значительный риск развития вторичной глиомы у детей, получавших курс лучевой терапии в возрасте до 5 лет, что авторы связывают с высокой радиочувствительностью клеток головного мозга растущего организма.

После проведения лучевой терапии в детском возрасте в течение первых десяти лет развиваются, в основном, лейкозы, а в более отдаленные сроки – солидные опухоли. К факторам, влияющим на величину канцерогенного риска, относят значение поглощенной дозы излучения и характер ее распределения, а также параметры объема мишени.

Обозначено, по крайней мере, не менее трех различных механизмов радиационного канцерогенеза, ответственных за развитие вторичных опухолей после лучевой терапии, зависящих от возраста и пола онкологических больных, пространственно-временного распределения дозы облучения, специфических особенностей и биологии опухоли, а также от хронического воспаления [26].

Риск развития вторичной опухоли после лучевой терапии может повышаться за счет дополнительного воздействия канцерогенов или генетической предрасположенности, которая определяется характером генной мутации; например, мутации в гене Rb (развитие ретинобластомы и остеосаркомы), BRCA1 (РГЖ, рак яичников) [41].

Необходимо проведение исследований с целью оценки риска развития вторичного рака в зависимости от методов лучевой терапии, особенно при конформном и модулированном по интенсивности облучении [37, 42].

Многие загрязнители окружающей среды, в том числе оксиды азота, могут частично угнетать процессы пострadiационного восстановления, тем самым повышая риск развития рака радиогенного генеза [43, 44]. Поэтому расчеты рисков влияния малых доз ИИ должны проводиться с учетом влияния синергизма при дополнительном воздействии химических соединений, металлов и т. д.

Таким образом, анализ данных эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что воздействие ИИ на уровне генома, клеток, тканей, органов и организма человека в целом ассоциирует с повышением частоты онкологических заболеваний. Однако существуют определенные сложности проведения радиационно-эпидемиологических исследований. Этот факт был отмечен на 58 сессии Научного комитета ООН по оценке действия атомной радиации, которая состоялась в мае 2011 г. в Вене и была посвящена актуальным проблемам радиационной безопасности [45].

Основное внимание было уделено изменениям стохастической природы в области воздействия малых доз и малых мощностей доз и тем неопределенностям, которые сопровождают проведение радиационно-эпидемиологических исследований.

К вышеуказанным неопределенностям следует в первую очередь отнести:

- необходимость продолжительного наблюдения за экспонированной когортой в связи с длительным латентным периодом между облучением и клиническим проявлением опухолевой патологии;

- достоверность системы регистрации причин смертности;

- сложность оценки величины суммарной дозы облучения и ее пространственно-временного распределения для каждого индивидуума;

- выбор адекватной группы сравнения; например, при анкилозирующем спондилите часто наблюдаются изъязвления слизистой толстой кишки, что увеличивает частоту рака. У больных с гипертиреозом повышен риск развития лейкоза и т. д. Эти наблюдения необходимо учитывать при оценке отдаленных стохастических эффектов у облученных лиц [46].

Источниками неопределенностей могут быть также дефекты дозиметрических измерений, некоторые методические недостатки публикаций Международного комитета по радиационной защите, несовершенство предлагаемых дозиметрических моделей и концепций, недостаточные выборки и статистическая мощность исследований и др. В ряде случаев радиобиологические исследования служат единственной основой для интерпретации эпидемиологических данных.

Согласно современным представлениям, нарушение стабильности и сбалансированности генома человека под влиянием облучения может привести к аномальной дифференциации и злокачественной трансформации клеток. Накопление хромосомных aberrаций в клеточных популяциях может инициировать непрерывную и самоподдерживающуюся изменчивость, являющуюся потенциальным фактором радиационного канцерогенеза.

Поскольку для выявления онкологических заболеваний в области действия

малых доз ИИ необходимы широкомасштабные эпидемиологические исследования, то обоснованно предлагается использовать цитогенетические показатели – хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови (ЛПК) человека как «золотой стандарт» биологической дозиметрии [47–49], так и в качестве доклинического маркера возникновения рака у конкретного индивида [50, 51]. Еще в 1914 г. немецкий биолог Т. Бовери предложил гипотезу «мишени», согласно которой «причиной развития опухолей являются повреждения особо чувствительных структур клетки – хромосом». Эти повреждения могут проявляться в виде утраты части генетической информации, появления ошибочной или дополнительной информации в структуре ДНК. Гипотеза Т. Бовери, более известная как теория онкогена, лежит в основе современных представлений о механизме канцерогенеза.

Часть аберраций обменного типа, например дицентрические и кольцевые хромосомы, ответственные за гибель клеток. Транслокации, инверсии стабильны в ряду клеточных поколений и могут давать клоны предраковых клеток [52, 53]. В работе [54] изучено влияние профессионального облучения на уровень спонтанных цитогенетических повреждений в лимфоцитах крови работников, связанных с переработкой и утилизацией радиоактивных веществ. Обнаружено достоверное увеличение числа аберрантных лимфоцитов с 3 и более микроядрами. В исследовании [55] установлена ассоциация между повышенной частотой хромосомных аберраций в лимфоцитах крови 1455 пациентов и риском развития рака.

С учетом данных литературы и собственного многолетнего опыта мы обоснованно считаем, что наиболее плодотворным является комплексный подход к изучению проблемы радиогенного рака: анализ данных радиационно-эпидемиологических исследований, подкрепленный аргу-

ментами, полученными в лабораторных условиях. Ниже мы приводим результаты выполненного нами цитогенетического обследования участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) с оценкой интегрального показателя лучевого повреждения организма – хромосомных аберраций в наиболее радиочувствительных клетках человека – лимфоцитах крови (табл. 2) [56].

Установлено, что несмотря на отдаленные сроки цитогенетического обследования и связанную с этим элиминацию значительной части лучевых маркеров (в том числе дицентриков, центрических колец) из циркулирующего пула периферической крови, только в группе ликвидаторов со ЗНО сохраняется зависимость «доза-эффект» для цитогенетических показателей – коэффициенты корреляции дицентрических хромосом и центрических колец с дозой облучения составляют 0,59 и 0,56, соответственно (табл. 2). Это значительно превышает значения соответствующих коэффициентов в группах УЛПА с заболеваниями неонкологической природы. Таким образом, полученные цитогенетические данные указывают на радиогенный характер рака, развившегося у лиц, облученных вследствие аварии на ЧАЭС.

Проявление генетической нестабильности у потомков облученных клеток в связи с доминирующей ролью генных и хромосомных мутаций в индукции опухолей, в том числе вторичных, свидетельствует о значении «эффекта прохожего» или «bystander effect» в развитии радиационного канцерогенеза [57]. Это феномен, при котором в клетках, непосредственно не подвергнутых облучению, обнаруживаются повреждения. В свою очередь, это может свидетельствовать о том, что при воздействии ИИ даже в малых дозах риск развития канцерогенеза в отдаленные сроки после облучения на единицу дозы за счет развития радиационно-индуцированной нестабильности генома у по-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции цитогенетических показателей с документированной дозой облучения УЛПА на ЧАЭС и заболеваниями различных классов

Цитогенетический показатель на 100 клеток	Коэффициенты корреляции, классы заболеваний*				
	1	2	3	4	5
Частота клеток с абберациями, %	0,442	0,198	0,290	0,172	0,220
Общая частота аббераций хромосом	0,412	0,166	0,174	0,176	0,146
Частота хроматидных аббераций	-0,097	0,191	0,194	-0,149	0,078
Частота хромосомных аббераций	0,572	-0,027	0,262	0,206	0,153
Частота парных фрагментов	0,224	-0,004	0,209	0,159	0,107
Частота ацентрических колец	0,385	-0,168	0,023	-0,010	-0,072
Частота центрических колец	0,561	-0,215	-0,028	-0,010	-0,105
Частота дицентриков	0,594	0,152	0,094	0,100	0,110
Частота аномальных моноцентриков	-0,188	-0,020	0,375	0,167	0,158

Примечание. * Классы заболеваний: 1 – ЗНО; 2 – заболевания нервной системы; 3 – заболевания системы кровообращения; 4 – заболевания органов пищеварения; 5 – другие заболевания.

томков облученных и необлученных клеток может быть значительно выше, чем при воздействии более высоких доз [58].

Следует отметить, что эпидемиология рака на основании данных *post factum* дает обобщенную оценку реализации вероятности развития этой патологии. При этом не учитывается индивидуальная радиационная чувствительность (ИРЧ) конкретного человека. Этот пробел можно преодолеть благодаря использованию арсенала биомаркеров, применяемых в эпидемиологии, а также оценке ИРЧ с помощью цитогенетического метода *G₂-radiation sensitivity assay*, по крайней мере, для лиц, занятых в сфере действия ИИ [59].

Расширение экологического потенциального риска техногенного характера предполагает дальнейшее совершенствование законодательства Украины в отношении мероприятий, направленных на защиту права на личную экологическую, в том числе радиационную, безопасность [60].

Выводы

Анализ данных эпидемиологических и цитогенетических исследований свидетельствует о том, что ионизирующая ра-

диация является одним из этиологических факторов развития рака. Радиационное воздействие на организм человека в диапазоне малых доз является канцерогенно небезопасным и с учетом сложившейся радиоэкологической ситуации в Украине вследствие Чернобыльской катастрофы диктует необходимость усовершенствования стратегии эффективной первичной профилактики радиогенного рака на индивидуальном уровне и оказания соответствующей адресной медицинской помощи с использованием результатов цитогенетического обследования.

Список литературы

1. Кундієв Ю.І., Нагорна А.М., Варивончик Д.В. Професійний рак. Епідеміологія та профілактика. – К.: Наукова думка, 2008. – 336 с.
2. Райхман Я.Г. Теоретические основы профилактики рака, 2009. – 350 с.
3. Domina E.A., Chekhun V.F. Experimental validation of prevention of the development of stochastic effects of low doses of ionizing radiation based on the analysis of human lymphocytes chromosome aberrations // *Experimental Oncology*. – 2013. – Vol. 35, № 1. – P.65–68.
4. *Dictionary of epidemiology* / Ed. I.M. Hast. – N.-Y., Oxford, Toronto: Oxf. Univ. Press, 1988. – 141 p.
5. Beaglenole R., Bomita R., Kjellsrom T. Basic epidemiology. – Geneva, 1993. – 175 p.

6. Радиация. Дозы, эффекты, риск / Пер. с англ. Ю.А. Банникова. – М.: Мир, 1988. – 80 с.
7. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. – М.: Медицина, 1991. – 464 с.
8. Tirmarche L., Baysson H., Telle-Lamberton M. Uranian exposure and cancer risk: a review of epidemiological studies // Rev. Epidemiol. Sante Publ. – 2004. – Vol. 52, № 1. – P. 81–90.
9. Тельнов В.И., Белинский С.А., Русинова Г.Г. и др. Эпигенетические механизмы развития рака легкого у работников предприятия атомной промышленности «Маяк» / Матер. III Междунар. конф. «Генетические последствия радиационных ситуаций». – М.: изд-во Рос. университета дружбы народов, 2005. – С. 99–100.
10. Edlind C. Radon daughter exposure and lung cancer // Brit. J. Cancer. – 1985. – Vol. 42, № 11. – P. 721–722.
11. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Линчак О.В., Бенедичук Ю.В. Генотонд і здоров'я: іонізуюча радіація. – К.: ІГМЕ АМН України, 2011. – 190 с.
12. Кононенко Н.А., Брайченко В.В., Бычков К.Ю., Луценко Н.А. Радоновая опасность в провокации онкозаболеваний / Сб. тез. Междунар. конф. «Двадцать пять лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего». – К., 2011. – С. 118–120.
13. Барабой В.А. От Хиросимы до Чернобыля. – К.: Наукова думка, 1991. – 128 с.
14. Новак В.Ф., Масляк З.В., Кондур В.Б. та ін. Показники діяльності гематологічної служби України в 2008 р. – Львів, 2009. – 36 с.
15. Romanenko A.Y., Finch S.C., Hatch M. The Ukraine-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III Radiat. risks // Radiat. Res. – 2008. – Vol. 170, № 6. – P. 711–720.
16. Костін О.В. Поліморфізм генів, що кодують білки репарації ДНК, та ризик виникнення хронічної лімфоцитарної лейкемії в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи: автореф. дис. канд... біол. наук. – К., 2011. – 20 с.
17. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А. и др. Хронический лимфолейкоз. – К., 2009. – 30 с.
18. Абраменко І.В. та ін. Молекулярно-генетичні особливості лімфоцитарної лейкемії у ліквідаторів наслідків Чорнобильської аварії / Сб. тез. Междунар. конф. «Двадцать пять лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего». – К., 2011. – С. 151.
19. Чумак А.А., Абраменко І.В., Білоус Н.І. та ін. Індивідуальна чутливість організму та перебіг лімфоцитарної лейкемії і хронічних непухлинних захворювань в групі учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи / Сб. тез. Междунар. конф. «Двадцать пять лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего». – К., 2011. – С. 236–237.
20. Hamblin T. Have we been wrong about ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia? // Leuk Res. – 2008. – Vol. 32. – P. 523.
21. Домрачева Е.В. Сравнительный анализ частоты стабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови у больных лейкозами и здоровых жителей территорий, загрязненных радионуклидами / Матер. Междунар. конф. «Проблемы радиационной генетики на рубеже веков». – М.: изд-во Рос. университета дружбы народов, 2000. – С. 266.
22. Рождественский Л.М. Порог стохастических эффектов ионизирующих излучений: аргументы «PRO» и «CONTRA», прикладная реализация / Матер. VI съезда по радиационным исследованиям. – М., 2010. – Т. II. – С. 10.
23. Соловьев В.Ю., Семенов В.Г., Кошурникова Н.А. Эффект «ранних» лейкозов при хроническом облучении в высоких дозах. Матер. V съезда по радиац. исслед. – М., 2006. – Т. 1. – С. 133.
24. Пинчук В.Г., Гольдшмид Б.Я., Никитченко В.В. и др. Морфологические и ультраструктурные изменения печени и легких крыс в условиях постоянного воздействия малых доз ионизирующего излучения различного качества при длительном наблюдении / Матер. I Всесоюз. радиобиол. съезда. – М., 1989. – Т. 4. – С. 845.
25. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Баранов А.Е. и др. Два случая острой лучевой болезни тяжелой степени // Терапевт. арх. – 1973. – № 9. – С. 85–93.
26. Джойнер М.С., Когель О.Д. Основы клинической радиобиологии. / Пер. с англ. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 600 с.
27. Van Kaick G., Wesch H., Lührs H., Liebermann D. Radiation-induced primary liver tumors in «thorotrast» patients / Therap. Strategy Primary and Metastatic Liver Cancer. – Berlin, 1986. – P. 16–22.
28. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф. Радиационно-индуцированная нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиаци. биология. Радиозекология. – 2001. – Том. 41, № 3. – С. 272–289.
29. Справочник по онкологии / под ред. Шалимова С.А., Гриневича Ю.А., Мясоедова Д.В. – К.: Здоров'я, 2008. – 576 с.
30. Casarett G.W. Radiation histopathology. – Boca Raton: CRC Press, 1980. – Vol. 1. – 160 p.; Vol. 2. – 176 p.
31. Heuch I., Kvåle G., Jacobsen B.K., Bjelke E. Use of alcohol, tobacco and coffee and risk of pancreatic cancer // Brit. J. Cancer. – 1983. – Vol. 48, № 5. – P. 637–643.
32. Weshler Z., Sulkes A., Kopolovic J. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis as a late complication

- of hepatic irradiation // *J. Surg. Oncol.* – 1983. – Vol. 22, № 2. – P. 84–86.
33. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. – М.: Высшая школа, 2004. – 550 с.
 34. Brenner D.J., Curtis R.E., Hall E.J., Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 398–406.
 35. Darby S.C., Mc Gale P., Taylor C.W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300000 women in US SEER cancer registries // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 557–565.
 36. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. – М.: ИМА ПРЕСС, 2009. – 234 с.
 37. Иванкова В.С., Демина Э.А. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии. Клинические и радиобиологические аспекты. – К.: Здоров'я, 2012. – 192 с.
 38. Hashibe M., Ritz B., Le A. et al. Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers // *Cancer Lett.* – 2005. – Vol. 220. – P. 185–195.
 39. Dickerman S.D. The late effects of childhood cancer therapy // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119. – P. 554–568.
 40. Neglia J.P., Robison L.L., Stovall M. et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivors Study // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1528–1537.
 41. Гриневич Ю.А., Барабо В.А. Новообразовательный процесс и стрессовая патология. – К.: Логос. – 2010. – 156 с.
 42. Ivankova V.S., Domina E.A., Pylypchuk O.P. et al. Comparison of the data of physical and biological dosimetry under conformal irradiation of cancer patients using a linear partiele accelerator Clinac 2100 / *Mater. Science SPO 2013 Optics & High Technology.* – Kyiv, 2013. – P. 230.
 43. Mikhailenko V.M., Domina E.A., Muzalov I.I., Gerashchenko B.J. Nitric oxide coordinates development of genomic instability in realization of combined effect with ionizing radiation // *Experimental Oncology*, 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 58–64.
 44. Domina E.A., Pylypchuk O.P. Formation peculiarities of radiation-induced aberrations of chromosomes in human cells under the modifying influence of chemical agents (comparative aspects) / In: *Problems of radiation medicine and radiobiology.* – Kyiv: DIA, 2013. – Vol. 18. – P. 330–337.
 45. О работе 58-й сессии Научного комитета ООН по действию атомной радиации // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2011. – Т. 51, № 4. – С. 488–490.
 46. Pochin E.E. The epidemiology of radiation carcinogenesis in man / *Intern. Congress IRPA Radiation-Risk-Protection.* – Berlin, 1984. – Vol. 1. – P. 17–24.
 47. Севанькаев А.В., Шкаврова Т.Г., Потетия О.И. и др. Сравнительное исследование структурных и генных соматических мутаций у работников ядерно-химических предприятий // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2005. – Т. 45, № 2. – С. 149–161.
 48. IAEA (International Atomic Energy Agency) *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. EPR-BIODOSIMETRY 2011.* – Vienna: IAEA, 2011. – 247 p.
 49. *The International Symposium on EPR Dosimetry and Dating (EPR) and the International Conference on Biological Dosimetry (BioDose) «EPRBioDose-2008»* // *Health. Phys.* – 2010. – Vol. 98, Iss. 2. – P. 93–457.
 50. Монахов А.С. Раннее выявление опухолевых заболеваний по цитогенетическим критериям, определяемым в лимфоцитах периферической крови // *Вопросы онкологии.* – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 401–407.
 51. Pathak S., de Lucca E., Pylyzoz A. Chromosomal evolution in a human breast tumor: A comparison of results 12 years apart // *Chromatin.* – 1992. – Vol. 1. – P. 7–17.
 52. Эйдельман Ю.А., Сланина С.В., Андреев С.Г. Исследование дозовой зависимости γ-индуцированных комплексных межхромосомных обменов методами биофизического моделирования // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2014. – Т. 54, № 2. – С. 140–152.
 53. Bouffler S.D., Breckon G., Cox R. Chromosomal mechanisms in murine radiation acute myeloid leukaemogenesis // *Carcinogenesis.* – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 655–659.
 54. Сланина С.В., Кириллов В.Ф., Далечин В.И., Агриненко С.Д. Частота спонтанных и радиационно-индуцированных цитогенетических повреждений в клетках крови людей, имеющих профессиональный контакт с источниками излучений / *Матер. III Междунар. конф. «Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций».* – М.: Изд-во Гос. университета дружбы народов, 2005. – С. 119–120.
 55. Bonassy 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 Genetics Cytogenetics.* – 1995. – Vol. 79. – P. 133–135.
 56. Domina E.A., Barilyak I.R. Medical and Genetic Consequences of Radiation Catastrophes //

- Cytology and Genetics. – 2010. – Vol. 44, № 3. – P. 186–193.
57. Wright E.G. Commentary on radiation-induced bystander effects // Human and Exp. Toxicol. – 2004. – Vol. 23. – P. 91–94.
58. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцируемой нестабильности генома // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 489–499.
59. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М. Індивідуальна радіочутливість людини. – К.: Логос, 2006. – 126 с.
60. Дьоміна М.В. Правові аспекти радіаційних інцидентів: міжнародні та вітчизняні / Матер. міжнар. конф. «Віддалені наслідки впливу іонізуючого випромінювання». – К.: ЗАТ «НІЧЛАВА», 2007. – С. 112–114.

Представлена Л.Л. Лукаш
Поступила 09.07.2014

КАНЦЕРОГЕННІ ЕФЕКТИ ІОНІЗУЮЧИХ ВИПРОМІНЮВАНЬ (ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Е.А. Дьоміна

Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
Україна, 03022, м. Київ, вул. Васильківська, 45
e-mail: edjomina@ukr.net

Мета огляду – узагальнення даних епідеміологічних та цитогенетичних досліджень, які свідчать про те, що іонізуюча радіація є одним з етіологічних факторів виникнення раку. Великий експериментальний матеріал та клінічні спостереження показали, що під впливом опромінення злаякісні новоутворення можуть виникати практично у всіх органах і тканинах залежно від їх радіочутливості. Багато забруднювачів довкілля, у тому числі оксиди азоту, можуть пригнічувати процеси післярадіаційного відновлення, підвищуючи ризик виникнення раку радіаційного генезу. Осільки для виявлення онкологічних захворювань за дії малих доз опромінення необхідні широкомасштабні епідеміологічні дослідження, то обґрунтовано пропонується використовувати хромосомні аберації у лімфоцитах периферичної крові лю-

дини як «золотий стандарт» біологічної дозиметрії, так і в якості доклінічного маркера виникнення раку у конкретного індивіда. Акцентується увага на тому, що розширення екологічного потенціального ризику техногенного характеру передбачає подальше удосконалення законодавства України стосовно захисту права індивіда на радіаційну безпеку.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, рак, епідеміологія, цитогенетичні ефекти, радіочутливість хромосом.

CARCINOGENIC EFFECTS OF IONIZING RADIATION (EPIDEMIOLOGICAL AND CYTOGENETIC CASE STUDIES)

E.A. Domina

R.E. Kavetsky Institute of experimental pathology,
oncology and radiobiology of NAS of Ukraine
Ukraine, 03022, Kyiv, Vasilkivska str., 45
e-mail: edjomina@ukr.net

The aim of the review is the compilation of data from epidemiological and cytogenetic studies showing that ionizing radiation is one of the etiological factors of cancer. Extensive experimental data and clinical observations have shown that radiation-induced malignancies can develop in almost all organs and tissues according to their radiosensitivity. Many environmental pollutants, including nitrogen oxides, may inhibit radiation recovery processes, thereby increasing the risk of radiation cancer genesis. Since to reveal cancer within low-dose irradiation effects large-scale epidemiological studies are needed, then well-founded conjecture is to use chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes as the «gold standard» of biological dosimetry and as a preclinical marker of cancer in a particular individual. Attention is drawn to the fact that the expansion of the environmental potential risk of technological nature suggests further improvement of Ukraine legislation relative to measures at protecting the rights of the individual to radiation safety.

Keywords: ionizing irradiation, cancer, epidemiology, cytogenetic effects, radiosensitivity of chromosomes.