

УДК 612.112.94:575.224.23:616-03:614.876:539.1.047

## ПРОБЛЕМА СВЯЗИ ЧАСТОТЫ АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ

© 2017 г. В. Ю. Нугис\*, М. Г. Козлова

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

\*e-mail: nugisvju@list.ru

Поступила в редакцию 20.02.2016 г.

Представлен анализ опубликованных в научной литературе данных в связи с проблемой прогноза риска развития злокачественных и незлокачественных заболеваний по частотам aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови человека. Этот вопрос тесно связан с понятием общей хромосомной нестабильности. В конце XX века появились данные, свидетельствующие о возможности такого прогноза в отношении злокачественных болезней. При этом в обследованных контингентах цитогенетические показатели не превышали принятые контрольные значения. В то же время имеются существенные неопределенности, обусловленные межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью. Кроме того, наблюдаются значительные сложности в различении aberrаций хромосом, индуцированных внешне средовыми воздействиями (например, радиацией) и обусловленных возможными внутренними процессами, происходящими в организме. В отношении незлокачественных заболеваний применимость аналогичного подхода к оценке риска недостаточно обосновано.

**Ключевые слова:** культура лимфоцитов периферической крови, aberrации хромосом, риск развития заболеваний, облучение

**DOI:** 10.7868/S0869803116060072

Классический (стандартный) анализ aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови является общепринятым методом биологической индикации дозы в ближайшие (примерно до 1 мес.) сроки после острого радиационного поражения людей в дозах редкоизирующих излучений больше 0.1 Гр [1]. Кроме того, несмотря на разработку в целом более информативного FISH-метода, данный цитогенетический подход до сих пор используется для оценки уровней генотоксического повреждения в производственных условиях, при проживании на загрязненных территориях или у детей лиц, подвергшихся мутагенному воздействию [2–24]. Однако, являясь индикаторами радиационного и не только воздействий, структурные перестройки хромосом, наряду с точковыми мутациями, могут тем или иным образом участвовать в злокачественном перерождении клеток [25–32]. В этом качестве выступают в основном aberrации хромосомного типа, которые механически не препятствуют протеканию митоза и при делении переходят в дочерние структуры, сохраняясь в потомстве первоначально поврежденных клеток. По данной причине такие перестройки обозначают как стабильные. Обычно к ним относят симметричные

реципрокные транслокации (взаимный обмен участками между несколькими хромосомами без образования дву- или многоцентромерных структур) и инверсии (разворот последовательности ДНК на 180° в рамках одной и той же хромосомы). Отметим, что при классическом цитогенетическом анализе симметричные реципрокные транслокации выявляются только если произошел обмен участками, значительно различающимися по своей величине. Поэтому, на самом деле, в этом случае можно обнаружить, по разным сведениям, до 20 или до 10–29% перестроек, выявляемых более точными в этом отношении методиками G-бэндинга [33] и FISH-окрашивания [34, 35] соответственно. Перицентрические инверсии, характеризующиеся разрывами ДНК по разные стороны от центромеры, также регистрируются, если разрывы произошли на существенно разных расстояниях от центромеры. Парацентрические же инверсии (оба разрыва ДНК произошли с одной стороны от центромеры в коротком или длинном плече хромосомы) при классической окраске хромосом вообще не выявляются.

В то же время большой вклад в канцерогенез вносят также терминальные и интерстициальные делеции [25], являясь фактически случаями не-

полной анеуплоидии с потерей части генетического материала. С цитогенетической точки зрения они формируются на базе соответственно парных фрагментов и ацентрических колец. Данные aberrации относятся к нестабильному типу, так как они являются структурами, не имеющими центромеру (ацентрики), и к ним не могут прикрепиться нити ахроматинового веретена. Поэтому ацентрики имеют тенденцию рано или поздно (в процессе ряда последовательных делений) отставать в анафазе и не входят в состав ядер дочерних клеток, хотя случайным образом могут и попадать в них. Как пример наблюдения такого процесса можно привести нашу работу по исследованию с помощью FPG-методики элиминации радиационно-индуцированных aberrаций хромосом в ряде последовательных генераций клеток в культурах лимфоцитов периферической крови, облученной *in vitro* [36]. Было обнаружено, что сначала происходило даже увеличение средней частоты парных фрагментов за счет их редупликации в отдельных клетках на фоне исчезновения из других клеток (дицентрики без сопутствующих фрагментов). Затем в четвертом митозе *in vitro* частота парных фрагментов резко падала, по-видимому, в результате гибели клеток с таким увеличенным числом повторных копий генетического материала.

В целом на базе делеций происходит образование несбалансированного набора хромосом, т.е. возникновения такой ситуации, когда происходит не только смещение генетического материала, но и изменение его количественного состава. Значение же произошедшей перестройки будет зависеть от ее конкретного расположения и может как не иметь никаких последствий (нейтральная мутация), так и приводить к гибели клетки, или, напротив, индуцировать формирование злокачественного клона.

#### ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕРЕХОД ХРОМАТИДНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМНОГО ТИПА

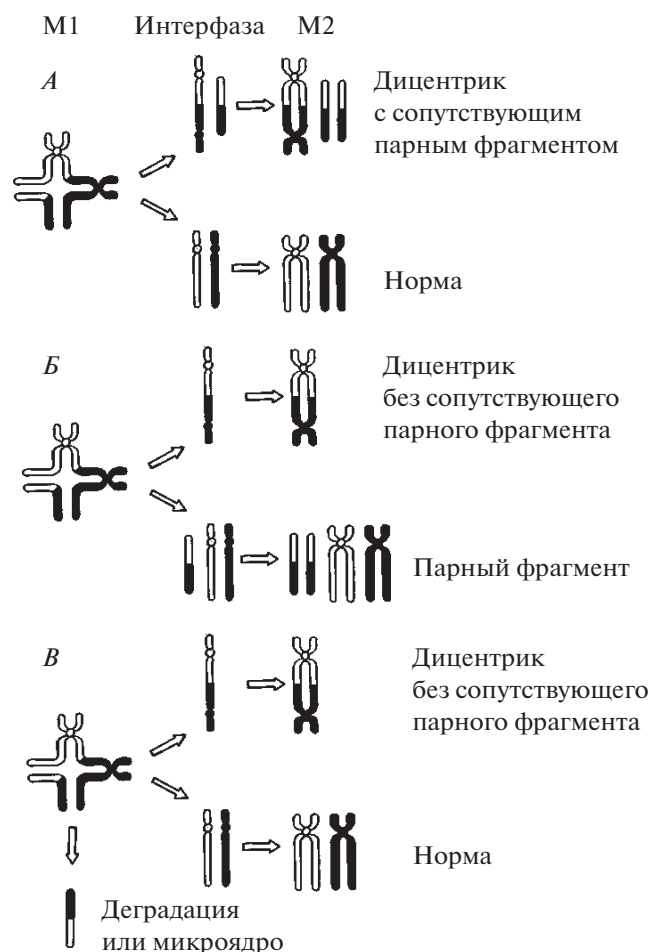
Отметим, что в радиационной цитогенетике при исследовании культур лимфоцитов периферической крови понятие стабильности–нестабильности обычно используют по отношению к aberrациям хромосомного типа. Хроматидные aberrации при этом редко принимаются в расчет, так как считается, что они не индуцируются облучением в интактных лимфоцитах, циркулирующих в крови. Последнее связано с тем, что рассматриваемые клетки находятся преимущественно в  $G_0$ - $G_1$  фазах клеточного цикла. Однако, по зрелому размышлению, если хроматидные aberrации индуцированы, например, в результате химического или инфекционного воздействия, то они могут приводить к не менее существенным

последствиям в генерациях клеток по сравнению с aberrациями хромосомного типа. Действительно, хроматидный обмен определенного вида также может формировать анафазный хроматидный мост по аналогии с хромосомным мостом, источником которого является дицентрик или центрическое кольцо, что приводит клетку к гибели при ее делении. Более того, как показано на рис. 1, при удачном прохождении через первый митоз во втором митозе такой хроматидный обмен может сформировать дицентрик. Разница между приведенными вариантами заключается лишь в судьбе ацентрического фрагмента. На рис. 2 показано, как из другого типа хроматидного обмена могут формироваться транслоцированные хромосомы со сбалансированным и несбалансированными хромосомными наборами. Таким образом, хотя изначально aberrации сформировались по хроматидному механизму, во втором митозе они трансформировались в перестройки, феноменологически выглядящие как aberrации хромосомного типа. На возможность такого процесса указывал еще J.R.K. Savage в 1976 г. [37], хотя в настоящее время об этом не часто вспоминают. Поэтому, несмотря на то, что образование дицентриков, которые регистрируют в культурах лимфоцитов периферической крови и часто называют золотым стандартом для биологической “дозиметрии” [1, 38], является высокоспецифичным для мутагенного действия радиации, эта специфичность, вообще говоря, не является абсолютной. Соответственно, в частности, при изучении генотоксических эффектов *in vivo* очень важным является подбор адекватных контрольных контингентов. С нашей точки зрения, при биологической индикации дозы этого вполне достаточно для учета вклада ординарных внешнесредовых агентов нерадиационной природы в индукцию хромосомных aberrаций.

Отметим, что в настоящее время высказывается мнение, что упомянутая выше несбалансированность хромосомного набора сама по себе может приводить к его дальнейшей нестабильности и возникновению множественных перестроек хромосом с описанными выше последствиями для выживания клеток или их злокачественной трансформации [39].

#### РИСКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ИСХОДНЫЕ ЕВРОПЕЙСКИЕ РАБОТЫ

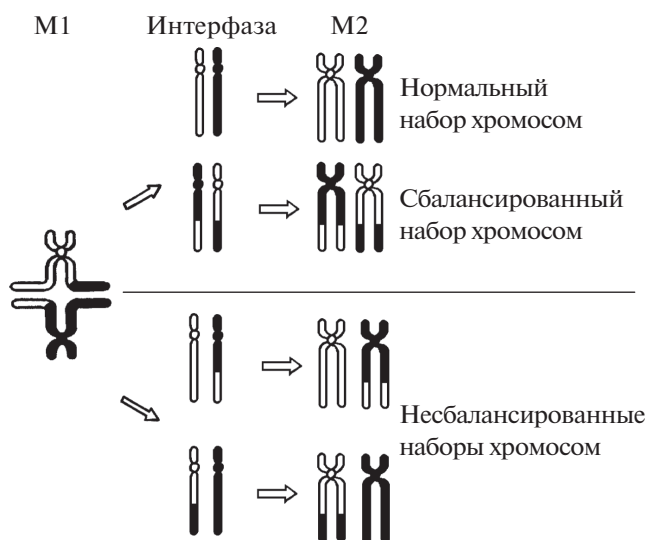
С момента получения возможности производить цитогенетические исследования, используя малоинвазивные для человека методы получения биоматериала (60-е годы XX столетия), стал рассматриваться вопрос о возможной связи уровней aberrаций хромосом, обнаруживаемых в культурах лимфоцитов периферической крови, с



**Рис. 1.** Варианты формирования из материнской клетки с хроматидным обменом нормальных и aberrантных дочерних клеток с дицентриком и/или парным фрагментом.

риском развития (в основном) злокачественных заболеваний. Таким образом, по ткани, которая в общем случае не являлась источником возникающей конкретной патологии, пытались и пытаются оценить риск возникновения различных (в основном канцерогенных) заболеваний, связанных с другими тканями. Так, еще в 1984 г. была опубликована работа Nordenson и соавт. [40], в которой сравнивались частоты aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови у пациентов с раком легкого или базально-клеточной карциномой и у лиц контрольной группы, подобранных по полу, возрасту и связанностью с курением. Статистически достоверное увеличение уровня хромосомных повреждений наблюдалось у больных раком кожи. Для пациентов с раком легкого то же самое было отмечено лишь в виде тенденции.

Особенно данная проблема обострилась после аварии на Чернобыльской АЭС в связи с постулируемой индуцированной нестабильностью гено-



**Рис. 2.** Варианты формирования из материнской клетки с хроматидным обменом дочерних нормальных и aberrантных клеток с транслокациями (сбалансированный и несбалансированные наборы хромосом).

ма. Одним из показателей этой нестабильности как раз и служат парные фрагменты и хроматидные aberrации [41], как фрагменты, так и обмены, которые в свете вышеизложенного могут являться одним из источников злокачественного перерождения.

В конце XX века впервые были получены обнадеживающие данные: в 1990 и 1994 гг. были опубликованы статьи с результатами объединенных цитогенетических исследований, выполненных в четырех шведских, двух финских, двух норвежских и одной датской лабораториях [42–44]. Остановимся более подробно на этих пионерских работах. Сами цитогенетические исследования культур лимфоцитов периферической крови были осуществлены в 1970–1988 гг. с использованием крови работников неуказанных вредных производств и соответствующих лиц контрольной группы. 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 aberrации 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 составило для шведской, финской, норвежской и датской когорт 4.7, 6.0, 7.9 лет и 2.2 года соответственно. Всего было выявлено 85 (?) случаев, относящихся к 28 различным нозологиям, с колебанием от одной до 11 на каждую. Вопрос поставлен в связи с тем, что в статье приведено указанное число, од-

**Таблица 1.** Виды злокачественных заболеваний и число случаев их развития в исследованной когорте лиц (всего 3182 человека), у которых было проведено предварительное цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови (по данным работы [44])

Заболевание	Число случаев	Заболевание	Число случаев
Рак губы	1	Рак мочевого пузыря	3
Рак миндалин	1	Рак паращитовидной железы	1
Рак желудка	3	Меланома	3
Рак толстой кишки	8	Другие раки кожи	5
Рак прямой кишки	4	Рак мозга	5
Рак печени	1	Рак гипофиза	1
Рак поджелудочной железы	2	Инсулинома	1
Рак гортани	1	Рак кости	1
Рак легкого	9	Неуточненный рак	1
Рак молочной железы	7	Миелома	1
Рак шейки матки	1	Неходжкинская лимфома	3
Рак тела матки	2	Лимфогранулематоз	1
Рак простаты	11	Лимфолейкоз	2
Рак яичек	1		
Рак почки	4	Все	84

**Таблица 2.** Выраженность хромосомного мутагенеза в культурах лимфоцитов периферической крови в каждой из девяти скандинаво-датской лабораторий, участвовавших в исследовании (по данным работы [44])

Лаборатория	Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень
Швеция 1 (48 ч)*	≤1.0	>1.0–2.0	>2.0
Швеция 1 (72 ч)	≤1.5	>1.5–3.0	>3.0
Швеция 2 (72 ч)	≤1.0	>1.0–3.0	>3.0
Швеция 3 (48 ч)	≤1.0	>1.0–2.0	>2.0
Швеция 4 (72 ч)	≤1.0	>1.0–2.0	>2.0
Финляндия 1 (48 ч)	≤1.0	>1.0–3.0	>3.0
Финляндия 2 (48 ч)	≤0.5	>0.5–1.3	>1.3
Норвегия 1 (48 ч)	≤1.0	>1.0–2.0	>2.0
Норвегия 2 (48 ч)	0	>0–1.1	>1.1
Норвегия 2 (72 ч)	≤0.9	>0.9–2.3	>2.3
Дания (48 ч)	≤1.0	2.0	≥3.0

Примечание. \* В скобках рядом с обозначением лаборатории дан срок культивирования культур лимфоцитов периферической крови.

нако при подсчете данных из представленной таблицы с разбивкой по нозологическим единицам число случаев злокачественных заболеваний оказывается равным 84. В упрощенном виде (суммарно по всем странам) эти сведения приведены в табл. 1.

Наиболее подробного рассмотрения, с нашей точки зрения, заслуживают результаты подсчета aberrаций хромосом. Среди вовлеченных в эту часть исследования людей было обнаружено 66 случаев со злокачественными новообразованиями. В связи с имевшейся межлабораторной вари-

абельностью отдельные группы данных по каждой лаборатории были разбиты на три подгруппы в зависимости от того, был ли обнаружен низкий, средний или высокий уровень aberrаций хромосом. Таким образом, граничные значения частот перестроек хромосом в выделенных подгруппах были неодинаковыми в разных лабораториях. Соответствующее извлечение из работы [44] представлено в табл. 2.

Хотя в статье [44] не даны верхние границы диапазона с самой высокой частотой aberrаций хромосом, однако указанные в этой таблице

**Таблица 3.** Связь между частотами aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови и относительным риском развития суммарной злокачественной патологии (по данным работы [44])

Уровень aberrаций хромосом	Наблюдаемое число случаев	Ожидаемое число случаев	Стандартизированное отношение заболеваемости (95%-ный доверительный интервал)
Низкий	16	18.4	0.9 (0.5–1.4)
Средний	11	16.6	0.7 (0.3–1.2)
Высокий	39	18.9	2.1 (1.5–2.8)
Величина <i>p</i> для тренда		0.0009	

уровни в целом соответствуют контрольным значениям, которые предполагают нахождение в подавляющем числе метафаз не более одной перестройки хромосом. Для сравнения: после объединения контрольных данных, полученных в различных российских лабораториях, доля здоровых доноров, у которых частоты aberrантных клеток (с хромосомными и хроматидными aberrациями без учета аномальных моноцентриков) лежали в диапазонах от 0 до 2.99%, от 3 до 5.99% и от 6 до 10.99%, составили соответственно 88.0, 10.2 и 1.8% от их общего числа (1140 человек) [45].

В табл. 3 приведены стандартизированные отношения злокачественной заболеваемости в группах с разным уровнем aberrаций хромосом [44]. Как можно видеть, наблюдается существенное превышение показателя в группе с наивысшим числом aberrаций 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, которые могут иметь отношение к разным тканям. Для таких цитогенетических показателей, как СХО и микроядра, такой зависимости в то время обнаружено не было.

В связи с рассмотренным исследованием аналогичный анализ данных относительно связи уровней aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови с риском злокачественного перерождения в других тканях или смертностью от него был произведен и в других странах Европы: отдельно в Италии (10 лабораторий, до 2087 обследованных) [46–49] и Чехии (15 лабораторий, 11834 обследованных) [50] и совместно в Венгрии, Литве, Польше, Словакии и Хорватии (9 лабораторий, 6430 обследованных)

[51]. Объединенная база данных [52] 11 национальных когорт составляла 22358 человек, не имевших диагноза злокачественного новообразования на момент проведения подсчета aberrаций хромосом в лимфоцитах в 1965–2002 гг., 675 случаев заболевания и 368 случаев смерти от рака в течение в среднем 10.1 лет после цитогенетического обследования. В отличие от данных только скандинаво-датской лабораторий существенным стало различие не только между подгруппами индивидуумов с низкой и высокой частотой всех aberrаций хромосом, но и между подгруппами индивидуумов с низким и средним уровнем этого показателя при ведущем значении увеличения числа aberrаций хромосомного, а не хроматидного типа. По отношению к наличию или отсутствию определенных видов aberrаций хромосом (дигентрики, 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 [53–55] европейских исследований, касавшихся не только aberrаций хромосом, но и микроядер и СХО, можно было выявить следующие основные закономерности.

1. В целом все наблюдаемые частоты перестроек хромосом находились в пределах ранее установленных фоновых значений.

2. Обнаруживалась корреляция риска развития злокачественных новообразований и/или смертности от них с числом aberrаций в культурах лимфоцитов периферической крови, обнаруженных за несколько лет до развития заболевания. Различие наблюдалось не только в паре низ-

кий—высокий уровень, но и в паре низкий—средний уровень.

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

4. Полученные данные свидетельствовали о большей значимости частоты aberrаций хромосомного типа (по сравнению с aberrациями хроматидного типа) в оценке риска канцерогенеза.

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

6. Недостаточность информации не позволила установить закономерности, присущие всей сумме злокачественных новообразований, для каждой отдельной нозологии, за исключением рака желудка по отношению к aberrациям хромосом и раков в желудочно-кишечной и урогенитальной областях по отношению к микроядрам.

7. Не было обнаружено влияния пола, возраста и курения на все обнаруженные ассоциации.

Тезис № 4, по-видимому, согласуется с возможной трансформацией при делении клеток хроматидных по происхождению aberrаций в феноменологически выглядящие aberrации хромосомного типа, о чем говорилось выше. То, что для микроядер наблюдалась связь с риском развития злокачественных заболеваний, не является неожиданным, так их происхождение, хотя бы и частично, но тесно связано со структурными aberrациями хромосом. Напротив, феномен СХО до сих пор остался до конца не понятным и его связь с кластогенными эффектами пока не установлена.

К приведенным выше исследованиям примыкает работа, выполненная на материале жителей региона южного Тайваня, эндемичного по развитию болезни “черных ног” (следствие облитерирующего эндертериита), вероятно, вследствие высокого содержания мышьяка в воде [56]. Работа была выполнена по принципу случай—контроль, когда сопоставлялись уровни aberrаций 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 aberrаций в этих двух группах не различались, а частота aberrаций хромосомного типа была существенно выше в первой группе, чем во второй контрольной группе. При этом у людей с выявленными разрывами хромосомного типа (более 0) относительный риск развития рака составил 5.0 с 95%-ным доверительным интервалом 1.09—22.82.

Следует помнить, что во всех описанных случаях речь идет только о рисках, а не фатальной предопределенности, так как обнаруженные заболевания могли развиваться у индивидуумов как

с высокой, так и с низкой частотой aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов.

Определенное усложнение картины было обнаружено в более поздней работе [57]. В ней сообщалось о сопоставлении межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностей уровней aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови, проанализированных с использованием объединенной базы данных 11 национальных когорт и 9433 образцов крови от 3550 человек с хотя бы одним повторным взятием крови. Была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность, сопоставимая с межиндивидуальной. Поэтому был сделан вывод о недостаточной информативности единичного цитогенетического исследования для выявления хромосомной нестабильности и прогноза развития злокачественных заболеваний. При этом авторы предположили, что данное обстоятельство привело к недооценке связи частоты хромосомных aberrаций с риском развития в дальнейшем рака в предыдущих статьях. Однако с нашей точки зрения это отнюдь не так однозначно, и, на самом деле, вероятен и прямо противоположный эффект.

#### АБЕРРАЦИИ ХРОМОСОМ И РИСКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ И ЧЕРНОБЫЛЬСКИХ ПОСТРАДАВШИХ

Также в научной литературе имеется ряд работ, в которых авторы сравнивали уровни aberrаций хромосом или микроядер в культурах лимфоцитов периферической крови у здоровых людей и у пациентов с различными злокачественными патологиями (глиома, неходжкинская лимфома, рак ротовой полости, молочной железы, простаты, легких, прямой кишки) [58—64]. 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 aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови свидетельствуют о повышенном риске злокачественной трансформации, хотя обследовались люди, у которых уже было диагностировано соответствующее заболевание, даже если необходимая терапия еще и не была начата. Таким образом, в данных статьях, с нашей точки зрения, явно прослеживается неточность формулировки, вводящая в заблуждение. Совершенно правильно поступают те исследователи, которые в подобных ситуациях делают заключение о хромосомной нестабильности хромосом культивируемых лимфоцитов периферической крови, со-

провожающей той или иной рак [65–67]. Такой вывод соответствует условиям получения данных. Хотя изучение стабильности наследственного аппарата пациентов и представляет значительный интерес, однако к собственно проблемам оценки риска развития заболеваний оно имеет лишь косвенное отношение.

В последнее время в связи с аварией на Чернобыльской АЭС было осуществлено достаточно много работ по анализу aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови как ликвидаторов, так и представителей отдельных групп населения с загрязненных территорий или после отселения в “чистые” регионы. При этом после обнаружения повышенных по сравнению с контролем частот цитогенетических повреждений нередко делали вывод о возникновении хромосомной нестабильности и повышенном риске развития злокачественных заболеваний. Ссылка, естественно, давалась на статьи, рассмотренные выше. Однако еще раз необходимо напомнить, что в этих исследованиях речь всегда шла о спонтанных уровнях aberrаций хромосом. Таким образом, если быть логичным, то следует признать, что обнаружение у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, например, при аварии на Чернобыльской АЭС, повышенных уровней aberrаций 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 письме в редакцию одного из журналов G. Chodick и др. [68] по поводу статьи [51].

В целом, мы не считаем, что тотальное переоблучение благотворно влияет на организмы. Возможно, мы выскажем крамольную, с точки зрения, ряда известных и уважаемых ученых мысль, но как отличить истинный гормезис от радиационно-индуцированного напряжения в функционировании определенных тканевых систем (данной точки зрения придерживался ныне покойный заведующий нашей лабораторией проф. Г.П. Груздев)?

Повторимся, обнаруживаемые после радиационного воздействия повышенные уровни aberrаций хромосом характеризуют, прежде всего, величину самого воздействия. Поэтому риск развития злокачественных заболеваний в такой ситуации обусловлен именно этим, а не индуцированной или конституциональной нестабильностью хромосом. При этом, 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. В качестве

примера можно привести случаи развития онкогематологических заболеваний, развившихся у семи пациентов из общего числа 157 человек, перенесших острую лучевую болезнь и наблюдавшихся в Клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна: определенные разными методами первоначальные оценки доз у них составили (в порядке возрастания) 1.2; 2.0; 3.0; 4.3; 4.6; > 5.0 и 6.0 Гр [69], причем во всей группе выживших после облучения максимальная индивидуальная средняя (цитогенетическая) оценка дозы доходила до примерно 10 Гр [70]. В целом с полученными дозами коррелировали и уровни aberrаций хромосом (нестабильного и стабильного типов), наблюдавшиеся в отдаленные сроки после облучения, а частоты хроматидных aberrаций, которые могут служить одним из показателей нестабильности генома, у подавляющего большинства пациентов находились в пределах их фоновых колебаний [70, 71]. Таким образом, исходя из этих данных, мы не можем выделить какой-либо уровень первоначально полученных доз и частот aberrаций хромосом, наблюдаемых в культурах лимфоцитов периферической крови в отдаленные сроки после радиационного воздействия, которые явно свидетельствовали об увеличенном риске развития гемобластозов. Разумеется, мы понимаем, что с точки зрения статистической обработки число возникших случаев достаточно невелико, хотя и статистически значимо отличалось от спонтанного уровня.

#### АБЕРРАЦИИ ХРОМОСОМ И РИСКИ РАЗВИТИЯ НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Все сказанное выше относится и к незлокачественным заболеваниям у облученных индивидуумов. Действительно, в последнее время в научной отечественной литературе появились сообщения о связи повышения уровней aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови с риском развития некоторых общесоматических (сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, эндокринных, например, тиреоидных) патологий, в частности, при обследовании контингентов в связи с аварией на Чернобыльской АЭС и некоторых других предположительно облученных групп [4, 72–74]. Так, в статье [73] было осуществлено сравнение результатов классического цитогенетического анализа культур лимфоцитов периферической крови и УЗИ щитовидной железы детей и подростков, проживавших на загрязненных территориях Орловской и Калужской областей. Достоверных различий цитогенетических показателей между группами с нормальной щитовидной железой и с ее патологией выявлено не было. Однако при рассмотрении двух групп с низкой и высокой частотой пе-

рестроек хромосом было обнаружено, что лиц с заболеванием щитовидной железы было больше во второй группе, чем в первой. В работе [4] также был применен подход, аналогичный методу, использованному в статьях [42–44]. Все обследованные лица (дети и взрослые), независимо от их принадлежности к контрольной или экспонированной когортам, были разделены на подгруппы с различным уровнем хромосомных aberrаций (классическая окраска) с тем различием, что таких групп стало четыре (квартили), а не две [73] или три [42–44]. Было обнаружено статистически значимое различие долей людей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, между 1-м квартилем (наименьшая частота рестроек хромосом) и 4-м квартилем (наибольшая частота рестроек хромосом). Заболеваемость острыми респираторно-вирусными инфекциями была одинаковой в этих выделенных подгруппах.

По той же схеме был осуществлен анализ заболеваемости в связи с результатами классического цитогенетического анализа в группе профессионалов г. Сарова [74]. В подгруппу 1-го квартиля вошли лица, у которых частота цитогенетических показателей не отличалась от контрольных значений, а в подгруппе 4-го квартиля частоты aberrаций хромосом значимо превышали фоновые уровни. В последней подгруппе на момент цитогенетического обследования общая частота диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой, нервной систем, органов чувств значимо превышала таковую в первой подгруппе при примерном равенстве количества заболевших лиц с сердечно-сосудистыми патологиями. В рамках увеличения частоты заболеваний нервной систем и органов чувств также было отмечено увеличение числа катаракт. По таким классам заболеваний как заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани и заболевания органов дыхания статистически значимые различия между подгруппами с разным уровнем aberrаций хромосом выявлены не были. Более того, наоборот, патология желудочно-кишечного тракта чаще встречалась при более низком уровне дицентриков + центрических колец. В этой же работе [74] для анализа связи заболеваемости с цитогенетическими повреждениями у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС был использован другой подход: корреляционный метод (парные и частные коэффициенты корреляции). Он продемонстрировал наличие существенной связи уровней aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови с частотой сердечно-сосудистых заболеваний и отсутствие связи с частотой патологий нервной системы и органов чувств (в данной части исследования рассматривали только эти группы патологий).

“Квартильный” подход был также использован в статье [72] при обследовании взрослых индивидуумов, предположительно подвергшихся облучению при различных ситуациях (83.2% из них составляли ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС), с помощью классической и FISH-окрасок хромосом. В расчет принимались следующие семь органных систем: сердечно-сосудистая, нервная, дыхательная, костно-мышечная, желудочно-кишечная, эндокринная и уро-генитальная. Забор крови производили в 1991–1997 гг., а наблюдение за заболеваемостью продолжалось до 2006 г. По критерию нестабильных aberrаций средняя доля людей с заболеваниями эндокринной системы и среднее количество этих патологий на момент проведения цитогенетического анализа, а также средняя доля индивидов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при последнем медицинском обследовании были статистически значимо выше у представителей 4-й квартили по сравнению с 1-й квартилью. По критерию FISH-регистрируемых транслокаций аналогичные различия между 4-й и 1-й квартилями наблюдались для доли лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и среднего количества этих патологий на момент проведения цитогенетического анализа, а также для среднего количества сердечно-сосудистых заболеваний при последнем медицинском обследовании. Однако отметим, что относительная разница между рассматриваемыми подгруппами по среднему количеству сердечно-сосудистых заболеваний была выше на момент проведения цитогенетического анализа, а не при последнем медицинском обследовании.

С нашей точки зрения, в работах [4, 72–74] существенным является то, что, по большей части, в отличие от представленных выше европейских исследований, цитогенетический анализ производился в тот момент, когда диагноз уже был поставлен. Поэтому в данном случае также не может идти речь об оценках риска развития заболеваний, так как происходит оценка уровней aberrаций хромосом у заведомо больных людей с измененным внутренним статусом, которые при этом могут подвергаться воздействию каких-либо процедур или лекарственных препаратов, в том числе и неучтенных лечащими врачами. Одновременно только для сердечно-сосудистой системы наблюдалась схожесть данных, полученных разными исследователями и в разных группах пациентов. Еще раз отметим сглаживание различий по средней частоте сердечно-сосудистых заболеваний между подгруппами лиц с высоким и низким уровнем aberrаций [72] при последнем медицинском обследовании по сравнению с обследованием в момент получения материала для цитогенетического анализа, что, по-видимому, свидетельствует, по крайней мере, о слабой прогностической цен-



ности уровней аббераций хромосом в данной ситуации и для данной поставленной цели.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в последние четверть века появились данные, свидетельствующие о возможности прогноза риска развития различных злокачественных болезней по частотам аббераций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови. При этом в обследованных контингентах цитогенетические показатели не превышали принятые контрольные значения. В то же время обнаружилось существенные неопределенности, обусловленные межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью. Кроме того, наблюдаются значительные сложности в различении аббераций хромосом, индуцированных внешними средовыми воздействиями, в том числе и радиацией, и обусловленных возможными внутренними процессами, происходящими в организме. В отношении незлокачественных заболеваний применение аналогичного подхода к оценке риска их развития, с нашей точки зрения, также недостаточно обосновано. В целом требуются дальнейшие исследования, в том числе, и Чернобыльско-го контингента. Схожая мысль, правда, с большим оптимизмом высказана и в работе [72].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna: IAEA, 2011. 245 pp.
2. Асеева Е.А., Снугирёва Г.П., Неверова А.Л. и др. Клетки с множественными хромосомными нарушениями в группах лиц, подвергшихся облучению при различных ситуациях и их возможная биологическая роль // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 5. С. 552–562.
3. Бездробная Л.К., Цыганок Т.В., Романова Е.П. и др. Динамическое исследование цитогенетических эффектов в лимфоцитах крови людей, несанкционированно проживающих в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 6. С. 727–730.
4. Воробцова И.Е., Семёнов А.В. Комплексная цитогенетическая характеристика лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46. № 2. С. 140–152.
5. Дружинин В.Г., Ахматьянова В.Р., Головина Т.А. и др. Чувствительность генома и особенности проявления генотоксических эффектов у детей-подростков, подвергающихся воздействию радона в учебных и жилых помещениях школы-интерната // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 5. С. 568–573.
6. Мазник Н.А., Винников В.А., Мазник В.С. Оценка распределения индивидуальных доз облучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по результатам цитогенетического анализа // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43. № 4. С. 412–419.
7. Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Алещенко А.В. и др. Молекулярные и клеточные последствия аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. С. 154–161.
8. Севаньяев А.В., Михайлова Г.Ф., Потетня О.И. и др. Результаты динамического цитогенетического наблюдения за детьми и подростками, проживающими на радиоактивно-загрязненных территориях после Чернобыльской аварии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45. № 1. С. 5–15.
9. Снугирёва Г.П., Хаймович Т.И., Богомазова А.Н. и др. Цитогенетическое обследование профессионалов-атомщиков, подвергшихся хроническому воздействию  $\beta$ -излучения трития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 1. С. 60–66.
10. Сусков И.И., Агаджанян А.В., Кузьмина Н.С. и др. Проблема трансгенерационного феномена геномной нестабильности у больных детей разных возрастных групп после аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46. № 4. С. 466–474.
11. Тарасенко Л.В., Бездробная Л.К., Бухал А.В. и др. Цитогенетические эффекты в лимфоцитах периферической крови жителей г. Славутич, не имеющих профессионального контакта с ионизирующим излучением // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 6. С. 632–636.
12. Тимошевский В.А., Лебедев И.Н., Васильев С.А. и др. Хромосомный и цитомный анализ соматических клеток работников радиохимического производства с инкорпорированным  $^{239}\text{Pu}$  // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 6. С. 672–680.
13. Шевченко В.А., Снугирёва Г.П. Значимость цитогенетического обследования для оценки последствий Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46. № 2. С. 133–139.
14. Cardoso R.S., Takahashi-Hyodo S., Peitl Jr. P. et al. Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei, and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation // Teratogen. Carcinogen. Mutagen. 2001. V. 21. Issue 6. P. 431–439.
15. Cavallo D., Marinaccio A., Perniconi B. et al. Chromosomal aberrations in long-haul air crew members // Mutat. Res. 2002. V. 513. № 1. P. 11–15.
16. Rozgaj R., Kašuba V., Šimić D. The frequency of dicentrics and acentrics and the incidence of rogue cells in radiation workers // Mutagen. 2002. V. 17. № 2. P. 135–139.
17. Samavat H., Seaward M.R.D., Gonzales D.H., Azizian Gh. Application of conventional chromosomal aberration and fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) translocation in the assessment of occupationally derived irradiation // Iran. J. Radiat. Res. 2004. V. 1. № 4. P. 195–198.
18. Santa Maria S.R., Arana M., Ramirez O. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes from male native miners working in the Peruvian Andes // Genet. Molec. Biol. 2007. V. 30. № 4. P. 1135–1138.

19. *Snigiryova G.P., Novitskaya N.N., Fedorenko B.S.* Cytogenetic examination of cosmonauts for space radiation exposure estimation // *Adv. Space Res.* 2012. V. 50. Issue 4. P. 502–507.
20. *Schröder H., Heimers A., Frenzler-Beyme R. et al.* Chromosome aberration analysis in peripheral lymphocytes of Gulf war and Balkans war veterans // *Radiat. Prot. Dosim.* 2003. V. 103. № 3. P. 211–219.
21. *Takeichi N., Hoshi M., Iida S. et al.* Nuclear abnormalities in aspirated thyroid cells and chromosome aberrations in lymphocytes of residents near the Semipalatinsk nuclear test site // *J. Radiat. Res.* 2006. V. 47. Suppl. P. A171–A177.
22. *Tanaka K., Iida S., Takeichi N. et al.* Unstable-type chromosome aberrations in lymphocytes from individual living near Semipalatinsk nuclear test site // *J. Radiat. Res.* 2006. V. 47. Suppl. P. A159–A164.
23. *Whitehouse C.A., Tawn E.J.* No evidence for chromosomal instability in radiation workers with *in vivo* exposure to plutonium // *Radiat. Res.* 2001. V. 156. Issue 5. P. 467–475.
24. *Wolf G., Arndt D., Kotschy-Lang, Obe G.* Chromosomal aberrations in uranium and coal miners // *Int. J. Radiat. Biol.* 2004. V. 80. № 2. P. 147–153.
25. *Петоян И.М., Семёнов В.Г.* Радиационный канцерогенез // *Радиационная медицина.* 2004. Т. 1. С. 788–836.
26. *Четверина Е.В., Четверин А.Б.* Наноклоны и диагностика онкологических заболеваний, ассоциированных с хромосомными транслокациями // *Успехи биол. химии.* 2010. Т. 50. С. 387–446.
27. *Albertson D.G., Collins C., McCormick F., Gray J.W.* Chromosome aberrations in solid tumors // *Nature Gen.* 2003. V. 34. № 4. P. 369–376.
28. *Chadwick K.H., Leenhouts H.P.* Radiation induced cancer arises from a somatic mutation // *J. Radiol. Prot.* 2011. V. 31. № 1. P. 41–48.
29. *Fröhling S., Döhner H.* Chromosomal abnormalities in cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. № 7. P. 722–734.
30. *Grososky A.J., Parks K.K., Giver C.R., Nelson S.L.* Clonal analysis of delayed karyotypic abnormalities and gene mutations in radiation-induced genetic instability // *Mol. Cell. Biol.* 1996. V. 16. № 11. P. 6252–6262.
31. *Loeb L.A.* Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis // *Cancer Res.* 1991. V. 51. № 12. P. 3075–3079.
32. *Radford I.R.* Chromosomal rearrangement as the basis for human tumorigenesis // *Int. J. Radiat. Biol.* 2004. V. 80. № 8. P. 543–557.
33. *Nakano M., Kodama Y., Ohtaki K. et al.* Detection of stable chromosome aberrations by FISH in A-bomb survivors: comparison with previous solid Giemsa staining data on the same 230 individuals // *Int. J. Radiat. Biol.* 2001. V. 77. № 9. P. 971–977.
34. *Дыбский С.С.* Использование метода FISH для цитогенетического обследования лиц, перенесших острую лучевую болезнь в связи с аварией на Чернобыльской АЭС // *Проблемы радиационной генетики на рубеже веков: Тез. докл. междунар. конф. М.: Изд-во РУДН, 2000. С. 270.*
35. *Пилинская М.А.* Частота хромосомных aberrаций в критических группах населения Украины в отдаленные сроки после Чернобыльской аварии // *Проблемы радиационной генетики на рубеже веков: Тез. докл. междунар. конф. М., 2000. С. 311.*
36. *Пяткин Е.К., Покровская В.Н., Нугис В.Ю.* Элиминация радиационно-индуцированных поврежденных хромосом в культуре лимфоцитов периферической крови человека. II. Частота aberrаций в первом–пятом пострадиационных митозах // *Цитология.* 1982. Т. 24. № 11. С. 1346–1350.
37. *Savage J.K.* Classification and relationships of induced chromosomal structural changes // *J. Med. Genet.* 1976. V. 13. № 2. P. 103–122.
38. *M'Kacher R., Maalouf E.E.L., Ricoul M. et al.* New tool for biological dosimetry: Reevaluation and automation of the gold standard method following telomere and centromere staining // *Mutat. Res.* 2014. V. 770. № 1. P. 45–53.
39. *Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л.* На пути к пониманию природы рака // *Биохимия.* 2008. Т. 73. Вып. 5. С. 605–618.
40. *Nordenson I., Beckman L., Liden S., Stjernberg N.* Chromosomal aberrations and cancer risk // *Hum. Hered.* 1984. V. 34. № 2. P. 76–81.
41. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2001. Т. 41. № 3. С. 272–289.
42. A Nordic data base on somatic chromosome damage in humans. Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage // *Mutat. Res.* 1990. V. 241. № 3. P. 325–337.
43. *Brøgger A., Hagmar L., Hansteen I.L. et al.* An inter-Nordic prospective study on cytogenetic endpoints and cancer risk. Nordic study group on the health risk of chromosome damage // *Cancer Genet. Cytogenet.* 1990. V. 45. № 1. P. 85–92.
44. *Hagmar L., Brøgger A., Hansteen I.-L. et al.* Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage // *Cancer Res.* 1994. V. 54. № 11. P. 2919–2922.
45. *Севаньякаев А.В., Хвостунов И.К., Снугирёва Г.П. и др.* Сравнительный анализ результатов цитогенетических обследований контрольных групп лиц в различных отечественных лабораториях // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2013. Т. 53. № 1. С. 5–24.
46. *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. Cytogenet.* 1995. V. 79. Issue 2. P. 133–135.
47. *Bonassi S., Hagmar L., Strömberg U. et al.* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens // *Cancer Res.* 2000. V. 60. № 6. P. 1619–1625.
48. *Hagmar L., Bonassi S., Strömberg U. et al.* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European study group on cytogenetic

- biomarkers and health (ESCH) // *Cancer Res.* 1998. V. 58. № 18. P. 4117–4121.
49. *Hagmar L., Strömberg U., Bonassi S. et al.* Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts // *Cancer Res.* 2004. V. 64. № 6. P. 2258–2263.
  50. *Rosner P., Bofetta P., Ceppi M. et al.* Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer // *Environ. Health Perspect.* 2005. V. 113. № 5. P. 517–520.
  51. *Boffetta P., van der Hel O., Norppa H. et al.* Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from central Europe // *Am. J. Epidemiol.* 2007. V. 165. № 1. P. 36–43.
  52. *Bonassi S., Norppa H., Ceppi M. et al.* Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries // *Carcinogen.* 2008. V. 29. № 6. P. 1178–1183.
  53. *Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M.* Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies // *Mutagen.* 2011. V. 26. Issue 1. P. 93–100.
  54. *Bonassi S., Znaor A., Ceppi M. et al.* An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans // *Carcinogen.* 2007. V. 28. № 3. P. 625–631.
  55. *Norppa H., Bonassi S., Hansteen I.-L. et al.* Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk // *Mutat. Res.* 2006. V. 600. Issues 1–2. P. 37–45.
  56. *Liou S.-H., Lung J.-C., Chen Y.-H. et al.* Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area // *Cancer Res.* 1999. V. 59. № 7. P. 1481–1484.
  57. *Peters S., Portengen L., Bonassi S. et al.* Intra- and inter-individual variability in lymphocyte chromosomal aberrations: implications for cancer risk assessment // *Am. J. Epidemiol.* 2011. V. 174. Issue 4. P. 490–493.
  58. *El-Zein R., Bondy M.L., Wang Li-E. et al.* Increased chromosomal instability in peripheral lymphocytes and risk of human gliomas // *Carcinogen.* 1999. V. 20. № 5. P. 811–815.
  59. *El-Zein R., Gu Y., Sierra M.S.* Chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes and risk of prostate cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. V. 14. № 3. P. 748–752.
  60. *El-Zein R., Schabath M.B., Etzel C.J. et al.* Cytokinesis-blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 12. P. 6449–6456.
  61. *Gebhart E., Romahn R., Schneider A. et al.* Cytogenetic studies in lymphocytes of patients with rectal cancer // *Environ. Health Perspect. Suppl.* 1993. V. 101. Suppl. 3. P. 169–175.
  62. *Kolusayin Ozar M.Ö., Orta T.* The use of chromosome aberrations in predicting breast cancer risk // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2005. V. 24. № 2. P. 217–222.
  63. *Wang S.S., Davis S., Hartge P. et al.* Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes and risk for non-Hodgkin lymphoma // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2008. № 39. P. 78–82.
  64. *Wu X., Lippman S.M., Lee J.J. et al.* Chromosome instability in lymphocytes: a potential indicator of predisposition to oral premalignant lesions // *Cancer Res.* 2002. V. 62. № 10. P. 2813–2818.
  65. *Hille A., Hofman-Hüther H., Kühnle E. et al.* Spontaneous and radiation-induced chromosomal instability and persistence of chromosome aberrations after radiotherapy in lymphocytes from prostate cancer patients // *Radiat. Environ. Biophys.* 2010. V. 49. № 1. P. 27–37.
  66. *Kaur P., Sambyal V.* Lymphocytic chromosomal instability in sporadic gastrointestinal tract (GIT) cancer patients and their first-degree relatives // *Int. J. Hum. Genet.* 2008. V. 8. № 4. P. 335–342.
  67. *Venkatachalam P., Paul S.F.D., Mohankumar M.N. et al.* Higher frequency of dicentrics and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of cancer patients // *Mutat. Res.* 1999. V. 425. № 1. P. 1–8.
  68. *Chodick G., Bhatti P., Sigurdson A.J.* Chromosomal aberrations and cancer risk results of a cohort study from central Europe // *Am. J. Epidemiol.* 2007. V. 166. № 2. P. 236–240.
  69. *Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М., Нугис В.Ю.* Онкогематологическое заболевание у перенесших острую лучевую болезнь // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2008. Т. 53. № 5. С. 26–34.
  70. *Нугис В.Ю., Севаньяев А.В., Хвостунов И.К. и др.* Результаты 25-летнего цитогенетического обследования лиц, подвергшихся облучению в различных дозах при аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011. Т. 51. № 1. С. 81–90.
  71. *Нугис В.Ю., Хвостунов И.К., Голуб Е.В. и др.* Ретроспективная цитогенетическая оценка дозы. I. Уровни aberrаций хромосом в отдаленные сроки после острого внешнего облучения в различных // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2015. Т. 55. № 4. С. 341–354.
  72. *Воробцова И.Е., Семёнов А.В.* Комплексная цитогенетическая характеристика лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Мед. акад. журн.* 2008. № 4. С. 45–49.
  73. *Севаньяев А.В., Паршин В.С., Михайлова Г.Ф. и др.* 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 // *Радиация и риск.* 2006. Т. 15. № 1–2. С. 134–145.
  74. *Снигирёва Г.П.* Последствия воздействия ионизирующих излучений: цитогенетические изменения в лимфоцитах крови человека: Дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.01. М., 2009. 284 с. Библиогр.: С. 232–284.

## **The Problem of the Relationship of the Chromosome Aberration Frequency in Peripheral Blood Lymphocytes with the Risk of Disease Development Including after Irradiation**

**V. Yu. Nugis\*, M. G. Kozlova**

*Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, 123182 Russia*

*\*e-mail: nugisyju@list.ru*

This paper presents an analysis of the data published in the scientific literature in connection with the problem of forecasting the risk of development of malignant and non-malignant diseases by chromosome aberration frequencies in cultures of human peripheral blood lymphocytes. This question is closely linked with the concept of a common chromosomal instability. At the end of the twentieth century evidence of the possibility of such forecast for malignant diseases appeared when cytogenetic indices did not exceed control values on the whole. At the same time there are significant uncertainties due to interindividual and intraindividual variability. In addition, there are significant difficulties concerning distinction of chromosome aberrations induced by environmental influences (for example, radiation) and those due to the possibility of internal processes in the body. For non-malignant diseases the applicability of a similar approach to risk evaluation is not sufficiently substantiated.