

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(9)

2013 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 29.04.13.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 211 экз.
Усл. печ. л. 18,9. Уч.-изд. л. 16,2.
Зак. 1178.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.,
продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарчик (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексинин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), Я.Э. Кенигсберг (д.б.н., профессор, Минск), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), А.Ф. Цыб (д.м.н., академик РАМН, Обнинск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: mbr@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2013

№ 1(9)

2013

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.Н. Котеров, А.П. Бирюков**
Неоднозначность связи между повышением уровня цитогенетических повреждений и риском развития рака 6
- А.С. Подгорная, Т.С. Дивакова**
Современные технологии в лечении меноррагий у женщин 23
- А.Ф. Цыб, Е.В. Абакушина, Д.Н. Абакушин, Ю.С. Романко**
Ионизирующее излучение как фактор риска развития лучевой катаракты 34

Медико-биологические проблемы

- К.Н. Апсаликов, Т.Ж. Мулдагалиев, Т.И. Белихина, З.А. Танатова, Л.Б. Кенжина**
Анализ и ретроспективная оценка результатов цитогенетических обследований населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков 42
- Н.Г. Власова**
Апробация алгоритма расчета индивидуализированных накопленных доз внутреннего облучения включенных в Государственный регистр лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий 50
- А.С. Горячева, А.А. Лузянина, О.С. Изместьева, Л.П. Жаворонков, В.И. Дейгин**
Изучение механизмов регуляции начальных этапов гемопоэза трипептидом – dAla-dGlu-(dTrp)-OH 56
- Н.Н. Казачёнок, И.Я. Попова, В.А. Костюченко, В.С. Мельников, Г.В. Полянчикова, Ю.П. Тихова, К.Г. Коновалов, Г.Б. Россинская, А.И. Копелов**
Современная радиоэкологическая обстановка и источники радиоактивного загрязнения на реке Теча 63

Reviews and problem articles

- A.N. Koterov, A.P. Biryukov**
Ambiguous relationship between elevated levels of cytogenetic damages and cancer risk 6
- A.S. Podgornaya, T.S. Divakova**
Modern technologies in the treatment of menorrhagia in women 23
- A.F. Tsyb, E.V. Abakushina, D.N. Abakushin, Yu.S. Romanko**
Radiation as risk factor of Development the Radiation-induced Cataract 34

Medical-biological problems

- K.N. Apsalikov, T.J. Muldagaliev, T.I. Belikhina, Z.A. Tanatova, L.B. Kenzhina**
Retrospective analysis and evaluation of the results of cytogenetic studies of Kazakhstan's population has been subjected to radiation and their descendants, as a result of nuclear tests at the Semipalatinsk test site 42
- N.G. Vlasova**
Approval of algorithm for calculation of individualized accumulated internal doses at persons engaged in the State registry of the Chernobyl affected people 50
- A.S. Goryacheva, A.A. Luzyanina, O. S. Izmetieva, L. P. Zhavoronkov, V.I. Deigin**
The studying of the mechanism of regulation of the initial stages of hematopoiesis by tripeptide – dAla-dGlu-(dTrp)-OH 56
- N.N. Kazachonok, I.Y. Popova, V.A. Kostyuchenko, V. Melnikov, G.V. Polyanchikova, Y.P. Tihova, K.G. Kononov, G.B. Rossinskaya, A.I. Kopelov**
Modern radioecological situation and sources of radioactive contamination in the river Tеча 63

В.В. Кляус
Воздействие на население инновационных ядерных энергетических систем в режиме нормальной эксплуатации 71

Е.Р. Ляпунова, Л.Н. Комарова
Изучение генетической нестабильности популяции *Chlorella vulgaris* после действия ионизирующего излучения разного качества 77

Н.П. Мишаева, В.А. Горбунов, А.Н. Алексеев
Влияние тяжелых металлов на биологию иксодовых клещей и их зараженность возбудителями природно-очаговых инфекций 83

Клиническая медицина

В.А. Доманцевич
Ультразвуковая диагностика адгезивного капсулита плечевого сустава 88

А.В. Жарикова
Неврологические и метаболические нарушения при гипотиреозе 94

О.А. Котова, И.А. Байкова, О.А. Теслова, О.А. Иванцов
Тревожно-депрессивные реакции и ощущение безнадежности у пациентов с различной давностью спинальной травмы 103

Т.Ж. Мулдагалиев, Е.Т. Масалимов, Р.Т. Болеуханова, Ж.К. Жагиппарова
Состояние вегетативного гомеостата среди экспонированного радиацией населения Восточно-Казахстанской области и их потомков в отдаленном периоде после формирования доз облучения 109

Г.Д. Панасюк, М.Л. Лушик
Особенности аутоиммунного тиреоидита у детей Гомельской области 116

О.Н. Шишко, Т.В. Мохорт, И.В. Буко, Е.Э. Константинова, Н.Л. Цапаева
Изменения системы глутатиона и микроциркуляторного русла у пациентов с нарушениями углеводного обмена 122

V.V. Kliaus
Impact on the population of innovative nuclear energy systems under normal operation

E.R. Lyapunova, L.N. Komarova
Study of genetic instability of *Chlorella vulgaris* population after effect of ionizing radiation of different quality

N.P. Mishaeva, V.A. Gorbunov, A.N. Alekseev
Influence of heavy metals on the biology of ixodid ticks and their infection pathogens of natural focal infections Nations

Clinical medicine

V.A. Domantsevich
Ultrasound diagnostics of adhesive capsulitis of the shoulder joint

A.V. Zharikova
Neurological and metabolic disorders in hypothyroidism

O.A. Kotova, I.A. Baykova, O.A. Teslova, O.A. Ivantsov
Anxiety, depression and hopelessness in patients with spinal injury of various durations

T.J. Muldagaliev, E.T. Masalimov, R.T. Boleuhanova, Z.K. Zhagipparova
Condition of vegetative system among the population of the East Kazakhstan area exhibited by radiation and their descendants in the remote period after formation of doses of radiation

G.D. Panasyuk, M.L. Luschik
Features autoimmunnygo tiroidita children from Gomel region

O.N. Shyshko, T.V. Mokhort, I.V. Buko, E.E. Konstantinova, N.L. Tsapaeva
Changes in glutathione system and microcirculation in patients with prediabetes and type 2 diabetes

Обмен опытом

- Г.А. Романова**
Эффективность многолетнего скрининга заболеваний у населения Брянской области, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях 130
- И.К. Хвостунов, Н.Н. Шепель, А.В. Севанькаев, В.Ю. Нугис, О.Н. Коровчук, Л.В. Курсова, Ю.А. Рагулин**
Совершенствование методов биологической дозиметрии путем анализа хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека при облучении *in vitro* и *in vivo* 135
- Р.А. Сакович**
Мультиспиральная компьютерная томография в кардиологической практике 148
- Правила для авторов 157

Experience exchange

- G.A. Romanova**
The effectiveness of long-term disease screening in the population of the Bryansk region, living in radionuclide contaminated territories
- I.K. Khvostunov, N.N. Shepel, A.V. Sevan'kaev, V.Yu. Nugis, O.N. Korovchuk, L.V. Kursova, Yu.A. Ragulin**
The improvement of methods of biological dosimetry by analysis of chromosomal aberrations induced in human blood lymphocytes *in vitro* and *in vivo*
- R.A. Sakovich**
Multislice computed tomography in cardiology practice

НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОВЫШЕНИЕМ УРОВНЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА

ФГБУ «ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», г. Москва, Россия

Цель обзора – исследование связи между уровнем цитогенетических повреждений (спонтанных или индуцированных) и риском последующего развития рака. Рассмотрены общеевропейские исследования (S. Bonassi, L. Hagmar et al., 1990-2008), последовательно усиливавшие статистическую мощность за счет добавления контингентов из все новых стран (вплоть до когорты из 11-ти стран Европы) по вопросу о том, насколько частота цитогенетических повреждений (нестабильных aberrаций хромосом, сестринских хроматидных обменов и микроядер) способна предсказывать риск рака. Обнаружено, что высокий и, иногда, средний спонтанный уровень частоты aberrаций хромосомного типа и микроядер являются показателями умеренного риска рака. Облучение, химические профессиональные воздействия и курение несколько усиливают строгость указанной зависимости, но недостоверно. Экспозиция металлами и парами сварки обладала более значительной тенденцией. Частота сестринских хроматидных обменов показателем риска раков служить не может. Сделан вывод, что абсолютизировать цепочку «облучение – повышение уровня aberrаций хромосом – неизбежное увеличение риска рака» не следует. Оснований для заключения о фатальном и многократном увеличении риска раков в условиях внешних воздействий при отсутствии изначальной генетической обусловленности (вероятно, сниженной репарации ДНК) нет.

Ключевые слова: цитогенетические повреждения, нестабильные aberrации хромосом, сестринские хроматидные обмены, микроядра, риск рака, облучение, химические воздействия

1. Краткое введение: хромосомные перестройки и канцерогенез

Хромосомная теория инициации рака в единственной клетке была предложена еще в 1902 г. Теодором Бовери (Theodor Boveri; 1862-1915) – первооткрывателем хромосомного аппарата [1]. Но только в 1961 г. идентифицировали хромосомную аномалию при хронической миелоидной лейкемии (филадельфийская хромосома) [2]. Еще позже, в связи с разработкой техники дифференциального окрашивания полос, роль хромосомных перестроек при канцерогенезе оказалась доказанной [3]. Модели, связывающие хромосомные повреждения и перестройки с активацией/деактивацией генов на ранних стадиях канцерогенеза, были усовершенствованы в 1990-х гг., когда применение метода FISH для облученных клеток внесло вклад в по-

нимание роли двунитевых разрывов в формировании aberrаций хромосом [4-6].

В настоящее время общепризнана генная теория канцерогенеза (инициация рака в единственной клетке в результате повреждений ДНК и комплекса мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей) [4, 7-9]. Повреждения же хромосом выступают как последующий или же параллельный процесс. Есть, однако, и ныне авторы, которые, вслед за основоположником 1902 г., придерживаются не молекулярной (генной), а хромосомной теории развития рака. Согласно этой теории, механизм инициации рака связывают со спонтанной или индуцированной канцерогенами анеупloidией, служащей источником хромосомной изменчивости (т.е. материалом для отбора и селекции, что может приводить к эволюции и опухолевой прогрессии раковых кле-

ток [10]). Хромосомная теория инициации канцерогенеза остается пока частной теорией и не является платформой ни НКДАР [8], ни МКРЗ [9], ни BEIR [4].

Но какими бы точно механизмами ни инициировался рак – генетическими или хромосомными¹ – остается фактом тесная связь хромосомных нарушений с процессом канцерогенеза. Роль стабильных аберраций хромосом (транслокаций) в этом процессе доказана. Согласно в том числе международным организациям [4, 8, 9], механизмы, связанные с генными и/или хромосомными перестройками и потерей гетерозиготности после облучения, рассматриваются как вносящие вклад в развитие рака. Делеции могут вызывать повреждение или потерю генов-супрессоров, а транслокации – активацию онкогенов и протоонкогенов. Однако, в отличие от стабильных аберраций хромосом, для других типов цитогенетических повреждений связь с процессом канцерогенеза не кажется столь же очевидной [4-10].

Одним из подходов к выявлению связи хромосомных нарушений с риском развития рака является поиск соответствующих корреляций, что обеспечивается эпидемиологическими исследованиями в их цитогенетическом приложении. Не является исключением в данном плане и область радиационного канцерогенеза. Но встает вопрос: насколько однозначно повышение уровня хромосомных нарушений после облучения может определять развитие раков? Иными словами, можно ли говорить, что увеличенные в пострадиационный период цитогенетические показатели – это всегда фатальное отражение риска рака.

Уровень некоторых типов нестабильных аберраций хромосом (дицентриков) достоверно повышается уже после очень ма-

лых доз радиации². В ранних масштабных исследованиях, объединяющих анализ ряда лабораторий, повышение частоты дицентриков после облучения лимфоцитов человека *in vitro* было зарегистрировано при дозах порядка 20-40 мГр [14]. Подтверждение этому можно найти и в последних исследованиях. Например, воздействие γ -излучения с очень низкой интенсивностью на лимфоциты в дозах 10 мГр, 20 мГр и далее приводило к достоверному увеличению уровня дицентриков начиная с дозы 20 мГр [15]. Понятно, однако, что если основывать на увеличении частоты дицентриков биомаркер риска раков, то необходимо иметь и соответствующие эпидемиологические подтверждения. Но для уровня доз в 10-20 мГр излучения с низкой ЛПЭ имеются данные по достоверному повышению частоты раков только после облучения *in utero* [4, 8, 9, 16-17], а не для вышедшего из утробы организма, даже детского [4, 8, 16, 17]. Хотя в 2012 г. появились данные о тренде повышения лейкозов и опухолей мозга у детей после компьютерной томографии в суммарных дозах названного порядка (немногие десятки миллигрей) [18], эти результаты нуждаются в подтверждении.

Что же касается стабильных аберраций хромосом, то при использовании наиболее чувствительного метода FISH пороговое значение для выявления достоверного эффекта соответствует дозам порядка 0,2-0,5 Гр (скорее даже от 0,3 Гр; это отмечено и в международных документах) [4, 8, 19]. В ряде исследований сообщалось о том, что для некоторых когорт человека зарегистрирована повышенная частота транслокаций после меньших оцененных доз (см. в обзоре [20]), но во всех таких случаях нельзя сбрасывать со счетов эффект нерадиационных факторов³ и неопределенности дозиметрии.

1 Можно упомянуть еще об одной теории канцерогенеза – эпигенетической [7, 11].

2 Согласно последним положениям, в том числе международных организаций (59-я сессия НКДАР; май 2012 г.), применительно к редкоизионизирующему излучению «очень малые дозы» – это дозы до 10 мГр [12, 13]; малые дозы – от 10 до 100 мГр (НКДАР в последние годы отошел от своей ранней величины в 200 мГр к общей с МКРЗ, BEIR и другими источниками границе в 100 мГр) [4, 8, 9, 12].

3 Можно отметить, что частота транслокаций в лимфоцитах в 2-4 раза повышается, к примеру, при алкоголизме [21], хотя сам алкоголь в настоящее время не рассматривается как кластогенный фактор [22].

Как бы там ни было, остается фактом наличие некоей связи между цитогенетическими повреждениями и развитием раков, тем более, что в большинстве случаев у больных раком уровень aberrаций хромосом оказывается увеличенным [2, 7]. Но вопрос о том, какое же звено в причинной цепочке является здесь изначальным, нуждается в разъяснении. Это связано с некоторым размыванием понятий, в частности – с встречающимся в радиобиологических работах и озвучиваемым на симпозиумах мнением, что, в контексте облучения когорт человека, всякое повышение частоты цитогенетических повреждений может приводить к фатальному увеличению риска рака [23-27]. Создается впечатление, что для стран СНГ исследователи даже нестабильных aberrаций хромосом в лимфоцитах контингентов с воздействием радиационного фактора априори находятся на такой идеологической платформе.

Между тем, масштабные европейские работы последних десятилетий продемонстрировали, что связь вовсе не столь однозначна и доказана. Эти данные и рассмотрены далее в обзоре. Их важность и неординарность обусловила необходимость достаточно подробного изложения.

2. Развитие исследований по поиску корреляций между частотой aberrаций хромосом и риском раков

Хотя, как уже было сказано, о связи между хромосомными нарушениями и развитием раков имелись догадки еще в 1902 г. [1], первые настоящие эпидемиологические свидетельства подобного рода были получены только в начале [28], середине [29, 30] и в конце [31] 1990 гг. в двух относительно небольших когортных исследованиях на европейских популяциях. Первоисточником являлась публикация шведских авторов 1990 г. во главе с Лар-

сом Хагмаром (Lars Hagmar; Department of Occupational and Environmental Medicine, Lund University, Sweden) [28]. Данная работа была проведена на ограниченном контингенте из Скандинавии и Финляндии, но она в полном виде включала все показатели и методические подходы, использованные позже, в том числе и через 18 лет – в наиболее масштабном общеевропейском исследовании 2008 г. [32]. Таким образом, хотя позднее объединенные работы проводились, по всей видимости, под руководством итальянских авторов во главе со Стефано Бонасси (Stefano Bonassi; Epidemiology and Biostatistics, National Cancer Research Institute, Genova, Italy), предтечей выступили авторы из Швеции, разработавшие основную методологию.

Основная цель работ заключалась в поиске корреляций между зарегистрированным в когортах уровнем исходно «спонтанных»⁴ цитогенетических повреждений, с одной стороны, и частотой развития раков при проспективном наблюдении (follow-up) с другой стороны. Затем, вычлняя из главной когорты субкогорты с конкретными воздействиями (преимущественно профессиональными, включая химические агенты и радиацию), определяли степень изменения выявленных для «спонтанного» уровня ассоциаций. Если бы ассоциация достоверно усилилась, то можно было бы сказать, что связь с выходом раков имеет уровень цитогенетических повреждений, повышенный после *такого-то воздействия*.

Рассмотрим методологию первого исследования от 1990 г., проведенного по данным цитогенетических лабораторий из Швеции, Норвегии и Финляндии [28]. Авторы учитывали все три показателя цитогенетических повреждений: частоту aberrаций хромосом⁵, сестринских хроматидных обменов и микроядер. Когорта из 2969 человек, для которых в 1970-1988 гг.

4 В когорты входили различные контингенты с генотоксическими воздействиями и без них; на первом этапе момент воздействий не учитывался.

5 Хотя во многих рассматриваемых ниже статьях тип aberrаций не был указан, судя по всему, здесь и далее учитывали только нестабильные aberrации хромосом. Об этом свидетельствует в том числе и объединяющая финальная публикация [32].

были получены данные о частоте спонтанных цитогенетических повреждений, для стандартизации внутри- и межлабораторных вариаций была разделена трихотомически на три субкогорты по принципу квантилей⁶. Конкретно выбрали уровень тертиля (от «терция – треть»): индивидуумы с «низкой» частотой aberrаций хромосом (1-33 перцентили (percentile)⁷, по распределению), со «средней» частотой aberrаций хромосом (34-66 перцентилей) и с «высокой» частотой aberrаций хромосом (67-100 перцентилей). Грубо говоря, показатели для каждой лаборатории, как бы выстроенные в ряд по возрастанию, разделяли по процентам вероятности на три части, придавая каждой качественное название: «низкая», «средняя» и «высокая».

В Северной объединенной когорте в 1990 г. [28] было выявлено 34 случая рака в течение периода наблюдения (1970-1985). Стандартизированный индекс смертности от рака (SMR) для трех указанных стратдиапазона aberrаций хромосом составил соответственно 0,90; 0,92 и 1,8 (тренд не был статистически значимым). Не было значимого тренда и для показателя сестринских хроматидных обменов, а для субкогорты, для которой имелись данные по микроядрам, оказалось зарегистрировано всего два случая рака и, таким образом, рассчитать риски оказалось невозможно. В целом был сделан пилотный вывод, что у индивидуумов с «высоким» тертилем спонтанной частоты aberrаций хромосом и сестринских хроматидных обменов имеется достоверное увеличение (порядка двухкратного) частоты смертности от рака в последующую жизнь *по сравнению с индивидуумами, которым попали в «низкий» и «средний» тертили* [28].

В последующем L. Nagmar с соавторами опубликовали в 1994 г. это же исследование в расширенном виде (когорта включала уже 3182 человек и наблюдение заняло больший период времени) [29], но основные выводы изменились мало. Учитывалась уже частота

случаев рака (а не смертность); представленные данные были разбиты по всем конкретным типам раков (всего 28; преобладали раки простаты и легкого). Вновь выяснилось, что риск рака в «высоком» тертиле выше, чем в «низком» и «среднем» приблизительно в два раза для показателя частоты aberrаций хромосом. В то же время, для показателей частоты сестринских хроматидных обменов и микроядер никакой зависимости выявлено не было [29].

Более чем десятилетние последующие исследования на объединенных когортах подтвердили тот факт, что спонтанная частота сестринских хроматидных обменов не определяет риск последующего развития рака у индивидуума. Окончательный вывод был сделан, вероятно, в работах 2004 г. [33] и 2006 г. [34], в связи с чем этот показатель элиминировали из финальных, наиболее масштабных исследований (публикация 2008 г.) [32].

Вслед за Северной когортой в 1995 г. было проведено аналогичное изучение объединенной итальянской когорты [30]. Оно включало 1455 индивидуумов, для которых имелись данные по спонтанной частоте aberrаций хромосом за двадцатилетний период. Статистически значимое увеличение стандартизированной частоты смертности от всех раков было выявлено для «среднего» и «высокого» тертилей по сравнению с «низким» (1,79 и 1,82 соответственно), причем для «высокого» тертиля риск развития рака легкого достигал 2,5, а рака лимфатической и гемопоэтической ткани – 5,49.

Далее исследование развивалось в плане широкого международного сотрудничества, причем достигнутые в этом плане успехи являются весьма завидным примером работ подобного рода.

В 1998 г. было опубликовано первое сообщение об изучении итальянскими и скандинавскими авторами объединенной так называемой «Северной – Итальянской» когорты, причем данные докладывались Европейской группе по изучению исполь-

⁶ Квантиль (quantiles) – регулярный интервал для функции распределения случайной величины.

⁷ От «процент».

зования биомаркеров для здравоохранения (The European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health). Сообщение было опубликовано в трех почти аналогичных статьях за один год в разных журналах [31, 35, 36]. Методика соответствовала разобранной выше от 1990 г. [28], но показатели (индексы) риска были разными для двух субкогорт: заболеваемость (SIR) для Северной и смертность (SMR) для Итальянской. Было сообщено о достоверном линейном тренде между частотой aberrаций хромосом и показателями «все раки». Вновь сообщалось о том, что никакой ассоциации с показателями частоты сестринских хроматидных обменов и микроядер не выявлено.

В начале 2000-х гг. попытались связать с риском раков конкретные типы aberrаций хромосом для объединенной когорты северных стран и Италии. Четких данных получено не было, возможно, в связи с недостаточным размером выборки [37, 38].

Позже итальянские авторы (S. Bonassi et al.) на основе своих работ развили теоретические и практические построения о биомаркерах риска рака и, в частности, об использовании в качестве таких биомаркеров показателя цитогенетических повреждений [39-42].

В 2005 г. исследователи из Италии совместно с чешскими авторами провели аналогичное изучение показателей для контингента из Чехии [43]. Частота aberrаций хромосом была определена в период 1975-2000 гг.; когорта насчитывала 11 834 человека; было выявлено 485 случаев рака. Хотя имелся аналогичный тренд между суммарной частотой aberrаций хромосом и риском рака (для среднего и высокого тертилей), эта ассоциация была ниже, чем в предыдущих исследованиях на севере Европы и в Италии. Возможное объяснение этому связали с выполнением в Чехии профилактических вмешательств после обнаружения у индивидуумов высокого уровня aberrаций хромосом. Значимая ассоциация была обнаружена только для aberrаций хромосомного, но не хроматидного типа, что позволило авторам сделать вывод о предсказательности только первого индекса [43].

Далее итальянские авторы развили свое сотрудничество до цитолого-эпидемиологического изучения в ряде стран Центральной Европы. В 2007 г. появились данные для объединенной когорты (6 430 человек) из Хорватии, Венгрии, Литвы, Польши и Словакии. По сравнению с низким тертилем показателя частоты aberrаций хромосом, для среднего и высокого тертилей был выявлен увеличенный риск развития рака (в 1,78 и 1,81 соответственно). Вновь имелась корреляция только для aberrаций хромосомного, но не хроматидного, типов [44, 45].

В период с середины 1990-х гг. по середину 2000-х гг. объединенная группа авторов из Скандинавии и Италии проводила некоторые уточняющие эпидемиологические работы, в частности, по значимости показателя микроядер для риска развития рака [46] (подробнее ниже). Важную роль играли также попытки выявить, как отражаются на силе ассоциации между частотой aberrаций хромосом и риском последующего рака токсические и генотоксические воздействия (в том числе облучение), которым подвергался обследуемый контингент (эти данные также будут рассмотрены ниже). В специальном исследовании «случай-контроль» в рамках объединенной Северной и Итальянской когорты ассоциация между частотой aberrаций хромосом и риском рака не модифицировалась ни полом, ни возрастом, ни курением сигарет, ни профессиональным воздействием, ни временем с момента цитогенетического анализа [47].

В целом следует сказать, что на основе относительно немногих, хотя и масштабных эпидемиологических исследований итальянскими и шведскими авторами (в сотрудничестве с авторами из других стран) было опубликовано великое множество теоретических и практических статей по связи цитогенетических повреждений с риском рака, по возможным модификаторам этой зависимости и, в целом, по теории биомаркеров. Все их цитировать нет ни возможности, ни необходимости, поскольку многие из публикаций – аналогичны.

3. Финальное объединенное исследование на когорте из 11-ти европейских стран

Суммирующей явилась работа 2008 г. для объединенной когорты из 11-ти стран Европы [32]; после этого года нам более неизвестны такие исследования, хотя логичным было бы объединение данных уже для различных континентов. За прошедшие с 2008 г. четыре года ведущие итальянские авторы продолжали работы в разных направлениях, в том числе в плане использования показателя частоты микроядер как биомаркера риска рака [48], но крупные эпидемиологические изыскания уже не проводились.

Таким образом, на настоящее время наиболее масштабным исследованием связи между частотой aberrаций хромосом и риском рака остается работа 2008 г. [32].

Объединенный анализ включал когорты 11-ти европейских стран: Венгрии, Дании, Италии, Литвы, Норвегии, Польши, Словакии, Финляндии, Хорватии, Чехии и Швеции. Рассматривались индивидуумы, которым ранее был проведен биомониторинг на частоту aberrаций хромосом, причем во время анализа рак не был диагностирован. В основном такие субъекты проходили периодические обследования вследствие наличия профессиональных токсических и генотоксических воздействий. Прослеживалась история с даты первого анализа на частоту aberrаций хромосом и до даты смерти, диагностирования рака, эмиграции, достижения 85-ти лет или же до конца проспективного исследования, которое было, в зависимости от страны, закончено к 2000-2003 гг. Про разделение всех индивидуумов по показателям тертейлей уже говорилось выше. Авторы [32] отмечали при этом, что подобная методика является наиболее эффективной, когда сравнение идет по объединенной базе данных для различных лабораторий.

Сведения о случаях рака и смертности собирались через национальные/региональные регистры рака и смертности. В

Венгрии и Польше была создана активная система отслеживания случаев смертности и рака [45].

Информация для каждой когорты включала демографические данные, детали лабораторного анализа, сведения о воздействии генотоксических агентов и курении. Данные по определению частоты aberrаций хромосом включали все подробности о тесте: времени культивирования, числе просчитанных клеток, а также количестве всех типов aberrаций (хроматидных разрывов, дицентриков, хромосомных разрывов, хроматидных обменов, кольцевых хромосом, маркерных хромосом и aberrантных клеток). Общая частота aberrаций хромосом определялась как число клеток с aberrациями, исключая бреши, на 100 клеток. Aberrации хромосомного типа включали хромосомные разрывы, кольца, маркерные хромосомы и дицентрики, в то время как aberrации хроматидного типа предусматривали хроматидные разрывы и хроматидные обмены.

Критерием включения индивидуумов в объединенный анализ являлись юридически выверенные демографические данные (возраст от 15-ти лет) и отсутствие раков во время теста на aberrации хромосом. Если субъект проходил анализ более одного раза, то рассматривали результаты *только первого теста*.

Объединенная база включала 23 358 человек из 11-ти стран и 45-ти лабораторий, проводивших исследование цитогенетических показателей между 1965 и 2002 гг. и, затем прослеживаемых на период с медианой в 10,1 года.

Информация о профессиональном воздействии во время теста на aberrации хромосом была доступна для большинства индивидуумов, но ее качество оказалось весьма гетерогенным для разных когорт. Максимальная частота воздействия была выявлена для радиации (2974 чел.), затем следовали цитостатики (2521 чел.) и полициклические ароматические углеводороды (2004 чел.). Группа с индивидуумами без воздействия включала контроли некоторых исследова-

ний и составила 3662 чел. Не было данных о профессиональной экспозиции только для шведской и финской когорт.

Сведения о курении во время теста были доступны для 18,766 чел. (83,9% от всей группы), среди которых 9657 были классифицированы как курильщики. Количество сигарет в день регистрировалось только для немногих когорт и качество этих данных было несравнимо для разных стран, поэтому такую информацию в статистическом анализе не использовали.

Всего к концу исследования было выявлено 675 случаев рака и 368 смертей от него. Эти два конечных показателя анализировались независимо. Наиболее частыми являлись раки легких (99 заболеваний и 100 смертей), кишечника и прямой кишки (88 и 53), мочевого пузыря и почек (76 и 28), груди (76 и 11) и лимфогематопоетической системы (46 и 30).

Результаты определения возможной связи между случаями рака и частотой aberrаций хромосом по всей базе данных представлены в таблице 1 [32].

Как видно из таблицы 1, относительный риск (RR) был увеличен при среднем и высоком тертилях частоты суммарных aberrаций (тест на линейный тренд; $p < 0,001$). Для aberrаций хроматидного типа зависимости не было, как и во всех предыдущих, менее масштабных исследованиях (см. выше). Имелось увеличение RR для aberrаций конкретного типа: суммарных хромосомных (1,29), дицентриков (1,32), колец (2,22) и др. (таблица 1).

Сходные закономерности были обнаружены и для показателя смертности от раков. Для индивидуумов со средним тертилем aberrаций хромосом RR составил 1,36 (95% CI = 1,04-1,81), а для высокого тертиля – 1,35 (95% CI = 1,03-1,80). Закономер-

Таблица 1 – Связь между числом случаев рака и исходным уровнем aberrаций хромосом различного типа для объединенной когорты из 11-ти стран Европы [32]

Тип aberrаций хромосом	Число индивидуумов в группе	Число случаев рака	RR*	95%-й доверительный интервал
Суммарная частота aberrаций хромосом				
Низкий тертиль	6399	151	1	–
Средний тертиль	7456	240	1,31	1,07-1,6
Высокий тертиль	6438	283	1,41	1,16-1,72
Aberrации хроматидного типа				
Низкий тертиль	6026	185	1	–
Средний тертиль	7146	226	1,1	0,90-1,35
Высокий тертиль	6870	252	1,12	0,92-1,36
Aberrации хромосомного типа				
Низкий тертиль	8521	195	1	–
Средний тертиль	5366	207	1,29	1,05-1,59
Высокий тертиль	6150	261	1,42	1,17-1,71
Дицентрики				
Нет	7288	253	1	–
Есть	976	52	1,32	0,96-1,80
Кольцевые хромосомы				
Нет	7542	255	1	–
Есть	188	20	2,22	1,34-3,68
Хроматидные обмены				
Нет	4621	158	1	–
Есть	498	25	1,3	0,83-2,01
Маркерные хромосомы				
Нет	4849	163	1	–
Есть	270	20	1,39	0,84-2,3

* RR – относительный риск, стандартизирован по стране, возрасту, полу, времени забора крови, воздействию и курению.

ности для показателей RR в двух основных классах aberrаций хромосом (хромосомного и хроматидного типов) были аналогичными тем, что наблюдались для параметра случаев рака.

Повышенные риски для высокого уровня aberrаций хромосом были обнаружены для когорт всех стран, кроме Финляндии (наивысшие RR получены в Венгрии и Норвегии). Однако данные для разных стран показали значительную гетерогенность, причем для некоторых стран связь между рисками для среднего и высокого тертилей была неопределенна (рисунок 1).

Из рисунка 1 следует определенный разброс силы выявленной связи для различных стран. Но использование модели случайного наклона (fitting a random slope model) при оценке данных не дало строгого доказательства гетерогенности между странами по эффекту частоты спонтанных aberrаций хромосом. Авторы использовали также другой подход, когда при оценке связи последовательно удаляли из анализа отдельные страны. Наиболее значительные изменения

в RR были получены после удаления когорты Чехии и Венгрии. Но во всех случаях RR оставались значительно увеличенными.

При анализе конкретных типов раков наибольшая ассоциация была обнаружена для рака желудка: $RR_{\text{средняя}} = 1,17$ (95% CI = 0,37-3,70), $RR_{\text{высокая}} = 3,13$ (95% CI = 1,17-8,39), в то время как для прочих типов рака имела только тенденция к ассоциации. Анализ смертности от рака показал сравнимый результат, за исключением неоплазм лимфогематопоэтической системы, для которых была продемонстрирована отчетливая связь с частотой aberrаций хромосом: $RR_{\text{средняя}} = 2,39$ (95% CI = 0,77-7,45), $RR_{\text{высокая}} = 2,61$ (95% CI = 0,85-8,02).

В целом, индивидуумы, подвергавшиеся воздействию генотоксических агентов, не давали значительного увеличения риска рака по сравнению с субъектами без экспозиции (подробно эти данные рассмотрены ниже).

Сходный анализ был проведен для модификации эффекта курением. При сравнении с некурящими индивидуумами когда-либо курившие имели увеличенный риск всех раков ($RR = 1,53$; 95% CI = 1,28-1,83), в особенности рака легкого ($RR = 6,65$, 95% CI = 3,17-13,95), что, понятно, не вызывает удивления. Более удивительным является то, что связь между частотой aberrаций хромосом и риском рака была сильнее у когда-либо куривших ($RR_{\text{средняя}} = 1,42$ (95% CI = 1,04-1,94), $RR_{\text{высокая}} = 1,54$ (95% CI = 1,14-2,08)) по сравнению с некурящими ($RR_{\text{средняя}} = 1,30$ (95% CI = 0,93-1,82), $RR_{\text{высокая}} = 1,18$ (95% CI = 0,83-1,68)), но эта закономерность не оказалась статистически значимой.

Ассоциация между риском рака и «спонтанной» частотой aberrаций хромосом прослеживалась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, результаты 2008 г. [32] подтвердили, что частота aberrаций хромосом в периферических лимфоцитах здоровых субъектов связана (указывает) на риск рака, хотя строгость этой ассоциации невелика. Кроме того, не было отчетливой зависимости доза-эффект для большинства национальных когорт (кроме Венгрии и Норвегии).

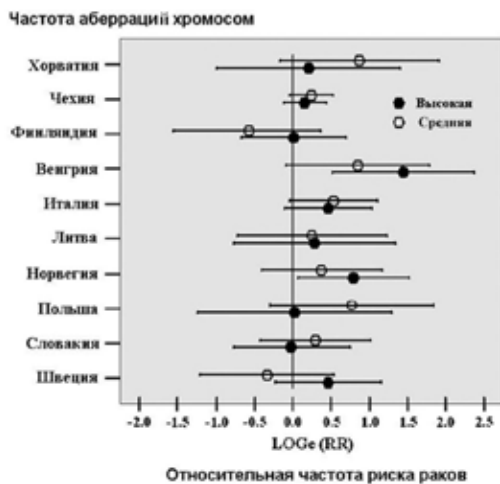


Рисунок 1 – Зависимость между частотой aberrаций хромосом и риском случаев рака для когорт разных стран [32]. По оси абсцисс – относительный риск (RR) рака в логарифмическом выражении; по оси ординат – частота суммарных aberrаций хромосом (в качественном выражении – тертили «высокий» и «средний»; «низкий» тертиль принят при расчете RR за единицу).

Попутно авторы сделали вывод о том, что в их исследовании вряд ли мог наблюдаться ошибочный уклон (биас; bias) в плане недооценки у лиц с высоким уровнем aberrаций хромосом уже имевшихся скрытых раков.

Объединенная когорта в работе [32] дала преимущества при мета-анализе опубликованных данных, включая возможность проведения тестов на корреляции и анализа по подгруппам. Однако анализ объединенных данных по таким биомаркерам, как aberrации хромосом, для которых характерна вариабельность протоколов, оборудования и методик, не был способен исключить гетерогенность результатов. Поэтому для авторов представляло интерес выяснить, насколько могут быть широки индивидуальные вариации цитогенетических показателей в разные периоды времени у одного и того же субъекта (для правильной классификации по тертилям). Соответствующие данные были получены для чешской когорты, где имелось 99,3% неоднократных определений. Было обнаружено, что при нескольких анализах, разнесенных по времени, 76% индивидуумов попадали в один и тот же тертиль, и только 11,6 и 12,2% повторного теста показали иную классификацию. В результате было заключено, что достаточно всего одного определения спонтанной частоты цитогенетических повреждений для оценки риска рака [32].

Подводя итог материалу, представленному в настоящем разделе, следует сказать, что, в целом, повышенная спонтанная частота aberrаций хромосом может быть признана биомаркером увеличенного

риска рака, хотя эти данные все же не абсолютны и варьируют. Для когорты даже целой страны, такой, к примеру, как Финляндия, зависимость может полностью отсутствовать (см. выше рисунок 1).

4. Связь между частотой aberrаций хромосом и риском рака при облучении и воздействии других генотоксических (и токсических) агентов

До настоящего момента мы разбирали данные по зависимости как бы «спонтанной» частоты цитогенетических повреждений и риском последующего развития рака. Конечно, во все исследуемые когорты входили профессиональные контингенты, подвергавшиеся различным воздействиям (в качестве примера представлены данные для чешской когорты [43] – таблица 2).

Помимо перечисленных для Чехии воздействий, для когорт других стран имели место и иные генотоксические агенты [47]: асбест, формальдегид, бензол, окись этилена, окись пропилена, растворители, хлористый винил, стирол, кадмий, свинец, хром, никель, резиновые изделия, пестициды, соединения кожевенного производства, пары сварки, продукты металлургической промышленности и др.

Авторы рассмотренных выше исследований попытались выяснить, насколько строже станет ассоциация между высоким и средним тертилями частоты цитогенетических повреждений, с одной стороны, и рисками рака, с другой, если анализ дифференцировать по типам воздействий. В 2005 г. это было сделано для Чешской когорты [47], но значимая ассоциация между

Таблица 2 – Генотоксические и токсические воздействия по профессиональным группам в когорте Чехии, обследуемой на предмет частоты цитогенетических повреждений и выхода раков [43]

Воздействие	Число индивидуумов	Число случаев рака (%)
Ионизирующая радиация	676	57 (8,4)
Цитостатики	2150	61 (2,8)
Полициклические ароматические гидрокарбонаты	2241	108 (4,8)
Ароматические амины	851	28 (3,3)
Другие воздействия	4031	170 (4,2)
Без воздействия	1913	61 (3,2)
Всего в когорте	11862	485 (4,1)

частотой aberrаций хромосом и *ростом относительного риска* для всех типов раков при анализе с учетом профессиональных воздействий обнаружена не была. Достоверными оказались только два изменения, а именно: было выявлено увеличение риска всех раков при воздействии полициклических ароматических углеводородов (по показателю частоты aberrаций хромосомного типа). А для группы с раками пищеварительной системы оказалось, что значимая ассоциация между частотой aberrаций хромосом (хроматидные и хромосомные обмены) регистрировалась только для облученных работников.

Данная относительно слабая зависимость подтвердилась в 2006 г. при изучении объединенной когорты стран Центральной Европы (таблица 3) [45].

Однако никакие зависимости от конкретных факторов воздействия (включая радиацию) на чешской когорте из 6430 человек не были статистически значимыми (см. столбец *p*-тренд в таблице 3). Наиболее сильная ассоциация риска рака от уровня aberrаций хромосом была выявлена для

факторов облучения и курения. Следует отметить, однако, что в чешскую когорту входила группа шахтеров с радоновой экспозицией [49].

С другой стороны, на объединенной когорте Скандинавии (с Финляндией) и Италии [47] никакой ассоциации с облучением или с каким-либо иным профессиональным агентом выявлено не было, хотя повышенный тертиль спонтанной частоты aberrаций хромосом был достоверно связан с повышенным риском рака.

В рассматриваемом плане, понятно, максимальный интерес представляет наиболее широкомасштабное исследование на 11-ти европейских странах от 2008 г. [32]. Видимо, на настоящее время это последнее слово в ответе на вопрос: *может ли частота aberrаций хромосом, повысившаяся в результате облучения (а не просто спонтанная, во многом генетически обусловленная), предсказывать увеличение риска рака?*

Модификация канцерогенами силы ассоциации между частотой aberrаций хромосом и выходом раков исследовалась по-

Таблица 3 – Изменение относительного риска (RR) рака в зависимости от частоты aberrаций хромосом при курении и различных воздействиях (объединенная когорта пяти стран Центральной Европы) [45]

Воздействие и группа по aberrациям хромосом	RR	95%-й доверительный интервал	<i>p</i> -тренд
Некурящие			
Низкий тертиль	1	–	–
Средний тертиль	1,60	0,88; 2,92	–
Высокий тертиль	1,70	0,91; 3,18	0,11
Курящие			
Низкий тертиль	1	–	–
Средний тертиль	2,00	1,16; 3,44	–
Высокий тертиль	1,83	1,06; 3,18	0,06
Без профессионального воздействия			
Низкий тертиль	1	–	–
Средний тертиль	1,03	0,50; 2,11	–
Высокий тертиль	1,33	0,61; 2,94	0,46
Химические соединения			
Низкий тертиль	1	–	–
Средний тертиль	1,61	0,73; 3,55	–
Высокий тертиль	1,59	0,74; 3,41	0,31
Ионизирующая радиация			
Низкий тертиль	1	–	–
Средний тертиль	2,43	1,20; 4,93	–
Высокий тертиль	1,88	0,88; 4,03	0,18

средством критерия «отношение правдоподобия» (by means of the likelihood ratio test), т.е. путем сравнения двух иерархических регрессионных моделей для каждой категории агентов, при наличии и отсутствии взаимодействия, соответственно [32].

В целом, на объединенной когорте из 11-ти стран было обнаружено, что индивидуумы, подвергавшиеся действию генотоксических агентов, не давали значимого увеличения риска всех раков по сравнению с индивидуумами без какой-либо экспозиции. RR составил всего 1,08 (95% CI= 0,86-1,36).

Однако некоторые группы с конкретными воздействиями показали повышенный риск для тех или иных раков, таких, как, например, рак легкого при облучении (RR = 2,71; 95% CI = 1,14-6,43).

Связь между риском рака и частотой aberrаций хромосом у работников, подвергавшихся различным воздействиям, представлена в таблице 4 (составлена нами по данным [32]).

Далее каждая профессиональная категория была протестирована на возможность модификации тем или иным агентом силы ассоциации между частотой aberrаций хромосом и риском рака, но никакие влияния не оказались статистически значимыми. Модификация профессиональными воздействиями была протестирована также по субклассам aberrаций хромосом и по главным типам рака. Все зависимости оказались незначимыми. И это, отметим, для выборки в рамках 11-ти стран Европы. Хотя эпидемиологический резерв еще остается: анализ не охватил столь развитые в плане атомной индустрии страны, как Германия, Франция, Швейцария и др.

Таким образом, можно подытожить, что в результате последовательно увеличивающихся в масштабе международных исследований, доведенных до объединения когорт из 11-ти стран Европы, было показано следующее:

1) Высокий и, иногда, средний спонтанный уровень частоты aberrаций хромосом хромосомного (но не хроматидного) типа является показателем риска рака

в будущем; но не многократно большего риска, а не более, чем полутора – двухкратного. При этом пропорция случаев рака, атрибутивных aberrациям хромосом, составила 24% (на примере скандинавской когорты [28, 29]).

2) Частота сестринских хроматидных обменов показателем риска рака не является.

3) Курение обладает значительной тенденцией к усилению строгости зависимости между частотой aberrаций хромосом и риском рака.

4) Облучение и некоторые химические соединения также несколько усиливают строгость указанной зависимости, хотя и недостоверно.

Таблица 4 – Связь между частотой aberrаций хромосом и риском рака при различных воздействиях для объединенной когорты 11-ти стран. Все значения статистически незначимы (составлена по работе [32])

Воздействие и группа по aberrациям хромосом	RR	95%-й доверительный интервал
Для всей когорты суммарно		
Без воздействий	«1»	–
Воздействие генотоксических агентов (в сумме)	1,08	0,86–1,36
Для разделения когорты по тертилям		
Без воздействий		
Низкий тертиль	«1»	–
Средний тертиль	1,39	0,86–2,25
Высокий тертиль	1,54	0,90–2,64
Поливинилхлориды и пластики		
Низкий тертиль	«1»	–
Средний тертиль	1,62	0,53–4,96
Высокий тертиль	1,73	0,58–5,19
Пары сварки		
Низкий тертиль	«1»	–
Средний тертиль	2,01	0,42–9,51
Высокий тертиль	2,63	0,56–12,28
Металлы		
Низкий тертиль	«1»	–
Средний тертиль	3,1	0,64–14,97
Высокий тертиль	2,75	0,59–12,80
Ионизирующая радиация		
Низкий тертиль	«1»	–
Средний тертиль	2,01	1,15–3,51
Высокий тертиль	1,81	1,03–3,20

5) Воздействие металлов и паров сварки обладает более сильным эффектом по модификации связи между частотой аберраций хромосом и риском рака, чем облучение.

6) Никакие из модифицирующих эффектов, выявленных для того или иного внешнего агента, не оказываются достоверными. На грани достоверности лежит эффект курения (на примере когорты стран Центральной Европы).

5. Частота микроядер как показатель риска рака

Несмотря на широкое распространение, микроядерный тест не является столь же «стандартным», как определение частоты аберраций хромосом [4]. Между тем этот тест отличается сопоставимой информативностью, в связи с чем кажется уместным рассмотреть, насколько и уровень микроядер способен определять риск рака.

Микроядра возникают как из хромосомных, так и из хроматидных фрагментов и из целых хромосом, которые отстают в анафазе и не включаются в дочерние ядра во время деления. Признается также апоптотическое происхождение микроядер [4, 50]. Частота клеток с микроядрами является тестом на хромосомные повреждения и на стабильность генома в популяциях человека [4, 51].

По чувствительности к облучению параметр частоты микроядер немногим уступает показателю дицентриков. Так, показано, что уровень микроядер при облучении клеток *in vitro* может достоверно возрастать при дозах порядка немногих десятков миллигрей [52, 53], а в одной из последних работ вообще ставится вопрос, есть ли для данного показателя порог, поскольку для клеток в S-фазе было обнаружено повышение уровня микроядер после воздействия рентгеновского облучения уже в дозе 20 мГр [54].

В связи с этим аналогично картине с аберрациям хромосом с самого начала

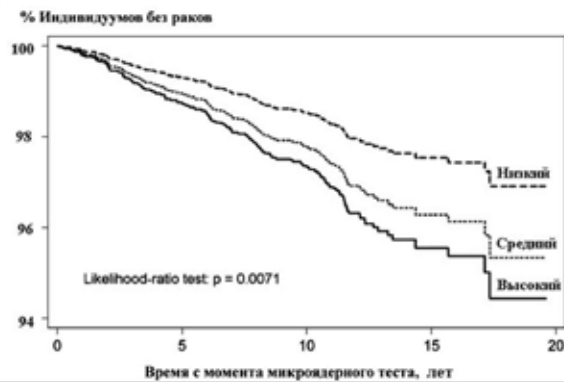


Рисунок 2 – Кривые вероятности развития рака у не болевших им индивидуумов в зависимости от тертилей спонтанной частоты микроядер [51].

рассмотренных выше эпидемиологических исследований попытались выявить связь между спонтанным уровнем микроядер и частотой выхода раков [28-30]. Для первых когорт такой связи получено не было [29, 31, 35, 36]. Однако в 2007 г. на объединенной когорте из 10-ти стран (Европа плюс Тайвань и Япония)⁸ было обнаружено, что частота микроядер в лимфоцитах здоровых субъектов несколько ассоциирована с риском рака [51]. Данные представлены на рисунке 2.

Значительная ассоциация (увеличение RR) была выявлена и для среднего тертиля (RR = 1,84; 95% CI = 1,28-2,66), и для высокого тертиля (RR = 1,53; 95% CI = 1,04-2,25) по сравнению с низким тертилем. В целом, для разных стран RR для среднего/высокого тертиля по сравнению с низким варьировал от 1,37 до 2,85. Что же касается ассоциаций с конкретными типами раков, то достоверные значения получены для рака желудка и уrogenитального тракта [51].

Позднее было подтверждено, что показатель микроядер у здоровых индивидуумов является предсказательным биомаркером смертности от рака [48, 55].

Сведений о влиянии тех или иных профессиональных воздействий в [51, 55] не обнаруживается, но таковые группы имели место, поскольку, к примеру, в [51] пере-

⁸ Бельгия, Болгария, Италия, Польша, Словакия, Тайвань, Хорватия, Швеция, Югославия и Япония (заметим, что немногие из перечисленных стран пересекаются с теми, для которых исследовали разобранную в предыдущих разделах связь между аберрациями хромосом и риском рака).

числены следующие агенты: облучение (1 355 человек), пестициды (318 человек), полициклическая ароматика (264 человека), органические растворители (292 человека) и цитостатики (182 человека). В 2011 г. появились данные о том, что у курящих ассоциация рака легких с уровнем микроядер становится строже [48].

В 2011 г. после исследования связи между уровнем различных цитогенетических повреждений и риском развития рака был сделан вывод, что определение частоты микроядер должно войти в скрининговые программы по обследованию на риск рака [48].

6. Заключение

В представленном обзоре были последовательно рассмотрены исследования по поиску корреляций между уровнем цитогенетических повреждений и риском раков. Несмотря на то, что не все результаты и зависимости оказались сходящимися для когорт различных стран, в целом можно считать твердо установленным, что у лиц с высоким и, иногда, средним спонтанным уровнем аберраций хромосом (изучались нестабильные аберрации) и микроядер имеется повышенный риск заболевания раком. В целом на фоне эффектов канцерогенных воздействий обыденной жизни и работы этот риск для некурящего контингента без профессиональных вредностей не очень велик, составляя полутора – менее чем двухкратную величину (см. таблицы 3 и 4 выше). Для примера, относительный риск различных раков, связанных с курением, достигает у курильщиков индекса 5-20 [7].

Но сам факт, обнаруженный в масштабных проспективных общеевропейских исследованиях, подтверждает более ранние теоретические предположения о возможной связи между спонтанным уровнем аберраций хромосом и риском рака [56, 57], равно как и дает объяснение клиническим наблюдениям за пациентами с хромосомными синдромами [4, 58].

На примере Северной (Скандинавия и Финляндия) и Итальянской когорт было

показано, что ассоциация между частотой аберраций хромосом и риском рака не модифицировалась достоверно ни полом, ни возрастом, ни курением сигарет, ни профессиональным воздействием, ни временем с момента цитогенетического анализа [47]. На объединенной когорте из 11-ти стран было обнаружено, что индивидуумы, подвергавшиеся воздействию генотоксических агентов, не давали значимого увеличения риска всех раков по сравнению с индивидуумами без какой-либо экспозиции. RR составил 1,08 (95% CI = 0,86-1,36).

Важным кажется также факт отсутствия ассоциации между частотой сестринских хроматидных обменов (маркером химических воздействий [59]) и риском рака. Будучи воспроизведенным на ряде когорт [29, 33, 34], этот факт делает малоперспективным использование данного цитогенетического показателя для области радиационной эпидемиологии и радиационной медицины в плане стохастических эффектов.

Несмотря на указанное отсутствие достоверных эффектов для профессиональных агентов, некоторые тенденции все же были выявлены. Для ряда групп с конкретными воздействиями был показан повышенный риск тех или иных раков, таких, например, как рак легкого при облучении [32], хотя на результатах этого анализа и могла отразиться особая чешская когорта, включающая группу шахтеров с воздействием радона [49]. В целом можно сказать, что и на когорте из пяти стран Центральной Европы [45], и на объединенной когорте из 11-ти стран [32] были выявлены некоторые тенденции к слабому усилению ассоциации между уровнем аберраций хромосом и риском раков при профессиональных воздействиях (см. выше таблицы 3 и 4). Но никакие влияния не оказались статистически значимыми; на грани достоверности был эффект только курения [45]. Если же рассматривать наиболее интересующее нас облучение, то оказывается, что его эффекты (точнее, недостоверные тенденции) были ниже тенденций от курения, паров сварки и металлов [32, 45]. Конечно,

нельзя сбрасывать со счетов тот факт, что нынешний уровень профессионального облучения локализуется в районе малых и очень малых доз радиации (до 100 мГр и 10 мГр соответственно; см. примечание в разделе 1); этот уровень постоянно контролируется, причем, вероятно, намного строже, чем курение или экспозиция парами сварки, но факт остается фактом.

На основании представленного выше можно утверждать, что не раз встречавшееся в российских источниках утверждение, будто любое повышение частоты aberrаций хромосом (даже нестабильных и даже от малых доз радиации) чревато повышенным риском рака [23-27], не представляется обоснованным. Зависимости относительно малы, а слабая модификация фактором облучения ассоциации спонтанного цитогенетического показателя с риском рака недостоверна. Поэтому абсолютизировать цепочку «облучение – повышение уровня aberrаций хромосом (независимо от типа) – неизбежное увеличение риска рака» не следует (об этом, впрочем, один из нас говорил еще в 2006 г. [60]). Вероятно, только генетическая предрасположенность определяет как увеличение спонтанного уровня aberrаций хромосом, так и (может, отдельно) повышенный риск канцерогенеза. Скорее всего, основную роль играет наследуемое снижение способности к репарации ДНК [4, 58]. Более того, поскольку значимыми оказывались, преимущественно, ассоциации с выходом раков для aberrаций хромосомного, а не хроматидного типа [32, 43–45], то можно говорить о сниженной способности к репарации двунитевых разрывов. Последние являются как первичными повреждениями для aberrаций хромосомного типа, так и наиболее ранними событиями при канцерогенезе [4, 17, 43,].

Но все это совсем не значит, что если у индивидуума с генетически нормальным уровнем репарации ДНК и нормальным цитогенетическим показателем последний несколько повысился от внешнего воздействия, то появляется фатальное и много-

кратное увеличение риска раков. Так, даже через 43-46 лет после восстановления от II-IV стадии острой лучевой болезни в лимфоцитах соответствующего контингента уровень aberrаций хромосом был существенно увеличен. Однако обследование не выявило никаких признаков опухолей и патологий в системе кроветворения [61]. То есть, даже после облучения в высоких дозах риск рака далеко не фатален.

Библиографический список

1. Boveri, Th. Concerning the origin of malignant tumours (reprint) / Th. Boveri // J. Cell Science. – 2008. – V. 121, Suppl. 1. – P. 1-84.
2. Nowell, P.C. Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia / P.C. Nowell, D.A. Hunderford // J. Natl. Cancer Inst. – 1961. – V. 27. – P. 1013-1021.
3. Holmquist, G.P. Chromosome bands, their chromatin flavors, and their functional features / G.P. Holmquist // Am. J. Hum. Genet. – 1992. – V. 51, № 1. – P. 17-37.
4. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. (<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>).
5. Mitelman, F. Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer / F. Mitelman, B. Johansson, F. Mertens // Nat. Genet. – 2004. – V. 36, № 4. – P. 331-334.
6. DNA double-strand breaks, signaling, repair and the cancer connection / Khanna K.K. [et al.] // Nat. Genet. – 2001. – V. 27, № 3. – P. 247-254.
7. Канцерогенез. / Г.И. Абелев [и др.] // Под. ред. чл-корр РАМН, проф. Д.Г. Заридзе. – М.: Научный мир, 2000. – 420 с.
8. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. – United Nations. – New York. – 2008. – P. 17-322.
9. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the

- ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New York: Elsevier, 2007. – 329 p.
10. The chromosomal basis of cancer / P. Duesberg [et al.] // *Cell Oncol.* – 2005. – V. 27, № 5-6. – P. 293-318.
11. Mechanistic modelling of genetic and epigenetic events in radiation carcinogenesis / S.G. Andreev [et al.] // *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 2006. – V. 122, № 1-4. – P. 335-339.
12. The radiobiology/radiation protection interface in healthcare / C.J. Martin [et al.] // *J. Radiol. Prot.* – 2009. – V. 29, № 2A. – P. A1-A20.
13. Tenforde, T.S. Perspectives of U.S. government agencies on the potential role of greater scientific understanding of low-dose radiation effects in establishing regulatory health protection guidance / T.S. Tenforde, A.L. Brooks // *Health Physics.* – 2009. – V. 97, № 5. – P. 516-518.
14. Chromosomal aberrations induced in human lymphocytes induced in vitro by very low doses of X-rays / D.C. Lloyd [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1992. – V. 61, № 3. – P. 335-343.
15. The dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low-dose γ rays / T. Iwasaki [et al.] // *Radiat. Res.* – 2011. – V. 175, № 2. – P. 208-213.
16. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. *Annals of the ICRP.* – Ed. by J. Valentin. – Amsterdam – New-York: Elsevier, – 2006. – 147 p.
17. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. – United Nations. New York, 2000. – P. 297-450.
18. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study / M.S. Pearce [et al.] // *Lancet.* – 2012. – V. 380, № 9840. – P. 499-505.
19. Voisin, P. Why can't we find a better biological indicator of dose? / P. Voisin, L. Roy, M. Benderitter // *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 2004. V. 112, № 4. – P. 465-469.
20. Simon, S.L. Current use and future needs of biodosimetry in studies of long-term health risk following radiation exposure / S.L. Simon, A. Bouville, R. Kleinerman // *Health Phys.* – 2010. – V. 98, № 2. – P. 109-117.
21. Clastogenic effect of ethanol in chronic and abstinent alcoholics / R.V. Burim [et al.] // *Mutat. Res.* 2004. V. 560, № 2. P. 187-198.
22. Phillips, B.J. Is ethanol genotoxic? A review of the published data / B.J. Phillips, P. Jenkinson // *Mutagenesis.* – 2001. – V. 16, № 2. – P. 91-101.
23. Tucker J.D., Preston R.J. // *Mutat. Res.* – 1996. – V. 365, № 1. – P. 147-159.
24. Результаты динамического цитогенетического наблюдения за детьми и подростками, проживающими на радиоактивно-загрязненных территориях после Чернобыльской аварии / А.В. Севаньяев [и др.] // *Радиационная биология. Радиационная экология.* – 2005. – Т. 45, № 1. – С. 5-15.
25. Сравнительное исследование структурных и генных соматических мутаций у работников ядерно-химических предприятий. I. Исследование нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций / А.В. Севаньяев [и др.] // *Радиационная биология. Радиационная экология.* 2005. – Т. 45, № 2. – С. 149-161.
26. Решение V съезда по радиационным исследованиям. Москва, 2006 г. // *Радиационная биология. Радиационная экология.* – 2006. – Т. 46, №4. – С. 508-510.
27. Воробцова, И.Е. Возрастная динамика частоты спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека при естественном и лучевом старении / И.Е. Воробцова, А.В. Семенов // *Радиационная биология. Радиационная экология.* – 2010. – Т. 50, №3. – С. 253-258.
28. An inter-Nordic prospective study on cytogenetic endpoints and cancer risk. Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage / A. Brogger [et al.] // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1990. – V. 45, № 1. – P. 85-92.
29. Hagmar, L. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosome aberrations in lymphocytes: Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage / L. Hagmar, A. Brogger, I.L. Hansteen // *Cancer Res.* – 1994. – V. 54, № 11. – P. 2919-2922.

30. Bonassi, S. Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of a future cancer onset in humans? Preliminary results of an Italian cohort study / S. Bonassi, A. Abbondandolo, L. Camurri // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1995. – V. 79, № 2. – P. 133-135.
31. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH) / L. Hagmar [et al.] // *Cancer Res.* – 1998. – V. 58, № 18. – P. 4117-4121.
32. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22358 subjects in 11 countries / S. Bonassi [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2008. – V. 29, № 6. – P. 1178-1183.
33. No association between increased levels of high-frequency sister chromatid exchange cells (HFCs) and the risk of cancer in healthy individuals / S. Bonassi [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2004. – V. 43, №2. – P. 134-136.
34. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk / H. Norppa [et al.] // *Mutat. Res.* – 2006. – V. 600, №1-2. – P. 37-45.
35. Lando, C. Biomarkers of cytogenetic damage in humans and risk of cancer. The European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH) / C. Lando, L. Hagmar, S. Bonassi // *Med. Lav.* – 1998. – V. 89, № 2. – P. 124-131.
36. Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs: a report from an ongoing study by the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health / L. Hagmar [et al.] // *Mutat. Res.* – 1998. – V. 405, № 2. – P. 171-178.
37. Bonassi, S. Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction / S. Bonassi, W.W. Au // *Mutat. Res.* – 2002. – V. 511, № 1. – P. 73-86.
38. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts / L. Hagmar [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – V. 15, № 6. – P. 2258-2263.
39. Taioli, E. Methodological issues in pooled analysis of biomarker studies / E. Taioli, S. Bonassi // *Mutat. Res.* – 2002. – V. 512, № 1. – P. 85-92.
40. Taioli, E. Pooled analysis of epidemiological studies involving biological markers / E. Taioli, S. Bonassi // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2003. – V. 206, № 2. – P. 109-115.
41. Chromosomal aberrations and risk of cancer in humans: an epidemiologic perspective / S. Bonassi [et al.] // *Cytogenet. Genome Res.* – 2004. – V. 104, № 1-4. – P. 376-382.
42. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives / S. Bonassi [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2005. – V. 45, №2-3. – P. 258-270.
43. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer / P. Rossner [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – V. 113, № 5. – P. 517-520.
44. Chromosome damage and cancer risk in the workplace: the example of cytogenetic surveillance in Croatia / A. Fucic [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2007. – V. 172, № 1-2. – P. 4-11.
45. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from Central Europe / P. Boffetta [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – V. 165, № 1. – P. 36-43.
46. Intra- and inter-laboratory variation in the scoring of micronuclei and nucleoplasmic bridges in binucleated human lymphocytes. Results of an international slide-scoring exercise by the HUMN project / M. Fenech [et al.] // *Mutat. Res.* – 2003. – V. 534, № 1-2. – P. 45-64.
47. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens / S. Bonassi [et al.] // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60, № 6. – P. 1619-1625.
48. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies / S. Bonassi [et al.] // *Mutagenesis.* – 2011. – V. 26, № 1. – P. 93-100.
49. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations / Z. Smerhovský [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2001. – V. 109, №1. – P. 41-45.
50. Нестабильность генома после воздействия радиации в малых дозах (в 10 километровой зоне аварии на ЧАЭС и в лабораторных условиях) / И.И. Пелевина

[и др.] // Радиационная биология. Радиационная экология. – 1996. – Т. 36, № 4. С. 546-560.

51. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans / S. Bonassi [et al.] // Carcinogenesis. – 2007. – V. 28, № 3. – P. 625-631.

52. Norman, A. Meta-analysis of increases in micronuclei in peripheral blood lymphocytes after angiography or excretory urography / A. Norman, S.T. Cochran, J.W. Sayre // Radiat. Res. – 2001. – V. 155, № 5. – P. 740-743.

53. Seoane, A. Genetic instability induced by low doses of x-rays in hamster cells / A. Seoane, A. Guerci, F. Dulout // Int. J. Radiat. Biol. – 2007. – V. 83, № 2. – P. 81-87.

54. No threshold for the induction of chromosomal damage at clinically relevant low doses of X rays / J.J. Boei [et al.] // Radiat. Res. – 2012. – V. 177, № 5. – P. 602-613.

55. Validation of micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes as early cancer risk biomarker in a nested case-control study / E. Murgia [et al.] // Mutat. Res. – 2008. – V. 639, № 1-2. – P. 27-34.

56. Sorsa, M. Human cytogenetic damage as a predictor of cancer risk / M. Sorsa, J. Wil-

bour, H. Vainio // IARC Sci. Publ. – 1992 – V. 116. – P. 543-554.

57. Mitelman, F. Recurrent chromosome aberrations in cancer / F. Mitelman // Mutat. Res. – 2000. – V. 462, № 2-3. – P. 247-253.

58. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. DNA repair and mutagenesis. – United Nations. New York. 2000. – P. 1-72.

59. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in Lithuanian populations: effects of occupational and environmental exposures / J.R. Lazutka [et al.] // Mutat. Res. – 1999. – V. 445, № 2. – P. 225-239.

60. Котеров, А.Н. Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero* / А.Н. Котеров // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2006. – Т. 46, № 5. – С. 585-596.

61. Окладникова, Н.Д. Хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови людей через 43–46 лет после острой лучевой болезни / Н.Д. Окладникова, В.С. Пестерникова // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2005. – Т. 45, № 3. – С. 287-290.

A.N. Koterov, A.P. Biryukov

AMBIGUOUS RELATIONSHIP BETWEEN ELEVATED LEVELS OF CYTOGENETIC DAMAGES AND CANCER RISK

The purpose of the review is a study of the relationship between the level of cytogenetic damages (spontaneous or induced) and risk of subsequent development of cancer. European study examined which amplifies the statistical power by adding a contingent of new countries (up to the cohort of the 11 European countries) on the question of how frequency of cytogenetic damages (unstable chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei) is able to predict the risk of cancer. Found that high and, sometimes, the average level of spontaneous frequency of chromosome type chromosome aberrations and micronuclei are indicative of moderate risk of cancer. Radiation, chemical occupational exposures and smoking increase the severity of some of this dependences, but not statistic significantly. Exposure of metals and welding pairs have a greater tendency. The frequency of sister chromatid exchanges is not the indicator of cancer risk. It is concluded that the chain «irradiation – increase of chromosomal aberration level – the inevitable increase of cancer risk» can not be absolute. It is supposed that there is no base for statement about the fatal and repeated increase in the cancer risk in condition of external effects together with the absence of primordial genetic conditionally (probably reduced DNA repair).

Key words: cytogenetic damage, unstable chromosome aberrations, sister chromatid exchanges, micronuclei, cancer risk, radiation, chemical exposure

Поступила 26.03.13