DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-46-61

УДК 616.155.32:575.224.23:614.876

Исследование aberrаций хромосом и маркёров оксидативного стресса (малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность плазмы) у жительниц загрязнённых после аварии на ЧАЭС территорий

Иванова Т.И., Фесенко Э.В., Дзиковская Л.А., Дегтярёва Е.С., Мкртчян Л.С.,
Овсянникова Н.С., Хорохорина В.А., Крикунова Л.И.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Целью работы была оценка цитогенетических показателей и маркёров оксидативного стресса (малоновый диальдегид, антиоксидантная активность плазмы) у женщин, проживающих на территориях России с различным уровнем радиоактивного загрязнения, а также переселённых в 1991 г. из рекомендованных к отселению зон в «чистые» районы. Цитогенетический анализ в лимфоцитах периферической крови 200 женщин выполнен по стандартной методике. Контролем служили женщины (54), проживающие в Москве и Обнинске. С помощью фотометрии определяли малондиальдегид (МДА) в присутствии тиобарбитуровой кислоты (ТБК). Общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы измерялась в системе тролокс, АБАП-флуоресцеин (2,2'-азобис(2-метилпропионамидин)). Показано, что частота обменов хромосомного типа в группах женщин, постоянно проживающих на территориях с разным уровнем загрязнения, не отличается между собой и составляет в среднем 0,16 на 100 клеток, но превышает в 4,5 раза аналогичный показатель в контрольной группе ($p=0,01$). Доли индивидов с дицентриками среди этих двух групп значимо не отличались между собой и составляли соответственно 19% и 15% ($p=0,6$). У переселенцев частота женщин с дицентриками (53%; $p<0,01$) и частота дицентриков (0,33 на 100 клеток) почти в 2 раза выше по сравнению с постоянно проживающими на загрязнённых территориях ($p=0,002$). Анализ распределения индивидов по числу хромосомных обменов на человека выявил значимое отличие между переселенцами и проживающими постоянно на загрязнённых территориях ($p=0,03$). В группе переселенцев в 75% случаев индивидуальная частота дицентриков составляет 0,5 на 100 клеток, а в группе постоянно проживающих 77% случаев индивидуальная частота дицентриков равна или больше 1%. По частоте общего числа aberrаций, фрагментов хромосомного типа и aberrаций хроматидного типа значимых различий между группами и с контролем не обнаружено. В группах постоянно проживающих на загрязнённых территориях наблюдается значимое по сравнению с контролем и переселенцами уменьшение уровня АОА плазмы ($p<0,005$). Показатель АОА плазмы крови женщин, у которых обнаружены обмены хромосомного типа, значимо повышен по сравнению с теми, у кого они отсутствуют ($103\pm 11,7$ и $61,8\pm 2,95$ соответственно, $p=0,001$).

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, радиобиологические эффекты, хромосомные aberrации, дицентрики, переселенцы, постоянно проживающие, загрязнённые территории, общая антиоксидантная активность, лимфоциты, периферическая кровь.

Введение

Значительная часть населения, проживающая на загрязнённых территориях после аварии на ЧАЭС, подвергается постоянному хроническому облучению, как внешнему, так и внутреннему, обусловленному остаточным радиоактивным материалом. Более 30 лет люди находятся в ситуации существующего облучения [1]. При попадании в организм с питьевой водой или продуктами питания радионуклиды включаются в метаболические процессы и остаются в органах и тканях. Значительное число людей было отселено в «чистые зоны», и они подвергаются только внутреннему облучению. Периоды полураспада составляют почти 29 лет для ^{90}Sr и 30 лет для ^{137}Cs . Известно, что ^{90}Sr является аналогом кальция и встраивается в костную ткань,

Иванова Т.И.* – зав. лаб., к.б.н.; Фесенко Э.В. – вед. научн. сотр., к.б.н.; Дзиковская Л.А. – ст. научн. сотр., к.б.н.; Дегтярёва Е.С. – научн. сотр.; Мкртчян Л.С. – вед. научн. сотр., к.м.н.; Овсянникова Н.С. – мл. научн. сотр.; Хорохорина В.А. – вед. научн. сотр., к.б.н.; Крикунова Л.И. – зав. отд., д.м.н., проф. МРНЦ им. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-32-97*73-70, e-mail: stasia14@yandex.ru.

а ^{137}Cs (аналог калия) усваивается в основном мышечной тканью [2]. Регулярное обследование населения на постчернобыльском пространстве остаётся актуальным, поскольку наследственные эффекты и стохастические риски индуцирования рака представляют собой основные риски для жителей загрязнённых территорий [3]. После 2016 г. по сравнению с предшествующим тридцатилетним периодом (1986-2016) прогнозируется превышение радиационно-индуцированных случаев заболеваний и смертей (лейкозы и рак щитовидной железы в 1,4 раза; рак молочной железы – в 2,5 раза) среди населения загрязнённых районов Брянской и Гомельской областей [4]. Своевременное определение групп риска позволит принять соответствующие меры и выявить заболевание на ранних сроках. Сформированы группы повышенного радиационного риска из числа лиц, зарегистрированных в Едином чернобыльском регистре России и Беларуси по основным радиационно-обусловленным заболеваниям: лейкозы, рак молочной железы и рак щитовидной железы [5]. На индивидуальном уровне трудно контролировать радиационную нагрузку, т.к. распределение облучения жителей территорий, подвергшихся долгосрочному радиоактивному загрязнению, широко варьирует в силу различий в поведении и наличия как внутреннего, так и внешнего облучения. Радиационное воздействие на индивидуальном уровне обнаруживается с помощью биологических индикаторов, одним из которых являются хромосомные обмены. Поэтому цитогенетические обследования жителей загрязнённых радионуклидами территорий актуальны и продолжают до сих пор выполняться многими научными коллективами [6-10]. Вероятность опухолевой трансформации тканей не предопределяется только дозой или мощностью дозы облучения, которые мы можем предсказывать с помощью цитогенетических показателей. Существует широкая вариабельность индивидуальной радиочувствительности, которая существенным образом зависит от состояния ключевых звеньев окислительно-восстановительного гомеостаза [11]. Редокс-статус играет важную роль в таких процессах как синтез ДНК, передача клеточных сигналов, экспрессия генов, ферментативная активность и определяется наследственными факторами и факторами внешней среды. Поэтому цитогенетическое исследование и определение окислительно-восстановительного баланса являются важными звеньями в мониторинге здоровья лиц, находящихся в условиях хронического низкодозового воздействия. Целью данной работы был анализ уровня цитогенетических показателей и маркёров оксидативного стресса (малоновый диальдегид, антиоксидантная активность плазмы) у женщин, проживающих на территориях с различным уровнем загрязнения, а также переселённых в 1991 г. из зон с уровнем радиоактивного загрязнения, превышающего 1480 кБк/м^2 , в «чистые» регионы.

Материалы и методы

С 2014 по 2016 гг. в соответствии с Программой совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства врачами из МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России проводилось комплексное выездное обследование жительниц Брянской, Орловской, Тульской и Калужской областей, в разной степени загрязнённых радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС. Лица, явившиеся на такое обследование и выразившие согласие на венепункцию, составили группу нашего исследования. Одновременно обследуемые подписывали форму информированного согласия, а врачом заполнялась анкета, включающая данные о возрасте, росте, весе, перенесённых вирусных инфекциях, заболеваниях матки, яичников, молочной и щитовидной желёз, этнической

принадлежности и вредных привычках (курение). Исследование было одобрено Этической комиссией МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Медицинское обследование включало мануальный гинекологический осмотр, консультацию эндокринолога и маммолога с пальпацией щитовидной и молочной желёз, ультразвуковое исследование органов малого таза, молочной и щитовидной желёз. Были взяты образцы периферической крови для цитогенетического исследования. Подавляющее большинство составляли женщины с доброкачественными заболеваниями органов женской репродуктивной сферы (миома матки, гиперплазия эндометрия, цервицит, аденомиоз, эндометриоз, кисты яичников), молочной железы (мастопатия) и щитовидной (узловые образования, диффузный зоб, аутоиммунный тиреодит). У целого ряда женщин заболеваниями щитовидной железы сопутствовали заболевания репродуктивной системы и молочной железы. 23 женщины с ранее выявленными злокачественными новообразованиями различных локализаций были исключены из данного исследования. По статусу здоровья жительницы двух районов были рассортированы на 2 подгруппы: 1 – здоровые; 2 – больные незлокачественными заболеваниями органов женской репродуктивной системы и щитовидной железы.

Анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови выполнен по стандартной методике для 200 женщин. Средний возраст жительниц на момент обследования составлял 43 года с вариацией от 24 до 54 лет. Хромосомные препараты окрашивали азурином. Цитогенетический анализ проводили с помощью светового микроскопа при увеличении $\times 1000$. Хромосомные aberrации учитывали в 100-200 метафазах первого *in vitro* деления, содержащих 45-46 хромосом. Анализировали все виды aberrаций хромосом, распознаваемые без кариотипирования. Средние величины показателей рассчитывали как число выявленных хромосомных нарушений на 100 метафаз.

Определение малондиальдегида (МДА) осуществлялось по модифицированной нами методике Темирбуланова Р.А. и Селезнёва Е.Н. [12, 13]. Метод основан на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов перекисного окисления липидов разлагается с образованием МДА, связывание молекулы которого с двумя молекулами тиобарбитуровой кислоты (ТБК) приводит к появлению окрашенного комплекса, выявляемого с помощью фотометрии (длина волны 532 нм). Концентрации ТБК продуктов рассчитывали по данным определения оптической плотности, учитывая, что молярный коэффициент экстинкции этих продуктов при данной длине волны составляет $156000 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Для определения общей антиоксидантной активности (АОА) использовали АБАП (2,2'-азобис(2-метилпропионамидин). При 37°C каждая молекула этого вещества распадается на радикалы, среди которых образуются также пероксильные и алкоксильные радикалы – $\text{R}^\bullet$, $\text{ROO}^\bullet$, $\text{RO}^\bullet$, которые индуцируют флуоресценцию флуоресцеина [14]. Метод определения общей АОА был стандартизован по водорастворимому аналогу витамина Е – Тролоксу (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота), который взаимодействует с радикальными продуктами и гасит флуоресценцию в системе АБАП-флуоресцеин. Тролокс широко используется в качестве эталона для оценки антиоксидантных свойств разных веществ. Мы использовали модификацию методики, описанной в [15]. После добавления надфиговой жидкости (плазмы крови) измерялась флуоресценция системы АБАП-флуоресцеин, которая сопоставлялась с калибровочной кривой для тролокса. Стандартная кривая строилась предварительно в диапазоне концентраций тролокса от 0 до 12 мкМ. Антиоксидантные свойства образца вычисляют по калибровочной прямой и выражают в мкМ Тролокс эквивалент.

Сформированы 3 группы женщин на основании прогнозируемых уровней накопленной эффективной дозы на 2014 г.: 1 группа – лица, проживающие в менее загрязнённых районах, где эффективная доза равнялась 3,4-6,1 мЗв; 2 группа – женщины, проживающие в более загрязнённых районах с эффективной дозой 25,6-48,6 мЗв, и 3 группа – это переселенцы, у которых накопленная эффективная доза в 1991 г. составляла от 36,5 до 42 мЗв, а с 1991 г. они живут в чистых районах [16].

Статистический анализ проводили стандартными методами с помощью пакета программ «WinSTAT 2003.1», интегрированного в Exel, «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc.). Для обнаружения различий между средними значениями двух выборок, внутри которых показатели нормально распределены, применяли t-критерий для независимых выборок. В случае, когда распределение не соответствовало нормальному, использовали непараметрический тест для двух независимых выборок – Манн-Уитни, двусторонний критерий. При сравнении средних значений трёх и более групп применялся дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты и обсуждение

В ходе данной работы был проведён анализ частоты цитогенетических показателей, среди которых особое внимание уделено маркёрам радиационного воздействия – обменам хромосомного типа – в лимфоцитах женщин, проживающих на территориях с различным радиационным фоном после аварии на ЧАЭС. В табл. 1 приведены цитогенетические данные для женщин, проживающих в условиях разного уровня радиационного воздействия.

Таблица 1

Цитогенетические показатели (частота на 100 клеток) в зависимости от накопленной эффективной дозы (средняя±стандартная ошибка, разброс значений)

Показатели	Группы сравнения				p (ANOVA)
	Контроль n=54 (15-71 год)	1 n=96 (19-68 лет)	2 n=89 (28-61год)	3 Переселенцы n=15 (39-64 года)	
		Эффективная доза в 2014 г.			
		3,4-7 мЗв	25,6-48,6 мЗв		
Общее число аберраций	1,63±0,14 0-9	1,89±0,17 0-9	1,92±0,19 0-7	1,91±0,38 0-5	0,94
p	0,93		0,17	0,16	-
Обмены хромосомного типа	0,035±0,02 0-0,5	0,169±0,04 0-1,9	0,160±0,04 0-2	0,33±0,09* 0-1	0,01
p	0,01		0,01	0,001	-
Фрагменты хромосомного типа	0,23±0,05 0-2	0,22±0,04 0-1,5	0,31±0,06 0-3	0,19±0,10 0-1	0,720
p	0,86		0,34	0,51	-
Хроматидные аберрации	1,37±0,13 0-9	1,43±0,16 0-8	1,42±0,16 0-7	1,36±0,33 0-4,5	0,98
p	0,71		0,72	0,96	-

Примечание: * при сравнении 3 и 1 групп p<0,01, 3 и 2 групп p=0,002.

Среди цитогенетических показателей значимые межгрупповые различия обнаружены для частоты обменов хромосомного типа ($p=0,01$), где уровни, соответствующие каждой из трёх групп, значимо превышали таковой в контроле. Частота обменов хромосомного типа в группах женщин, постоянно проживающих на территориях с разным уровнем загрязнения, не отличается между собой и составляет в среднем 0,16 на 100 клеток, но превышает в 4,5 раза аналогичный показатель в контрольной группе ($p=0,01$). Наиболее высокая частота дицентриков наблюдается в группе женщин, переселённых в 1991 г. с территорий со значительным уровнем загрязнения, и составляет 0,33 на 100 клеток, превышая в 2 раза аналогичный показатель в группах женщин, постоянно проживающих на менее загрязнённых территориях ($p=0,002$), и в 9 раз в контроле ($p=0,001$) (табл. 1). По частоте общего числа aberrаций, фрагментов хромосомного типа и aberrаций хроматидного типа значимых различий между группами не обнаружено. Обмены хромосомного типа (дицентрики и кольца) в лимфоцитах периферической крови с давних пор являются цитогенетическим маркёром облучения [17]. Их частота возрастает с дозой ионизирующего излучения, поэтому они широко используются в цитогенетической дозиметрии [18, 19]. Наличие обменов хромосомного типа устанавливает факт облучения, указывает на уровень радиационного воздействия и величину индивидуальной дозы. Поэтому в каждой группе определяли доли женщин, в лимфоцитах которых были обнаружены дицентрики, указывающие на наличие облучения. Среди двух групп постоянно проживающих на загрязнённых территориях женщин (группы 1 и 2) доли женщин с дицентриками значимо не отличались между собой и составляли соответственно 19% и 15% ($p=0,6$). При суммировании двух групп постоянно проживающих доля женщин с дицентриками составляла 17%, а среди переселенцев частота женщин с дицентриками почти в 3 раза выше и насчитывает 53%, $p<0,01$ (рис.1).

Рис. 1. Частота женщин с дицентриками среди постоянно проживающих на загрязнённых территориях и переселенцев.

Несмотря на то, что групповая частота дицентриков у переселённых лиц превышает таковую в двух группах постоянно проживающих, на индивидуальном уровне в подавляющем большинстве случаев (75%) у переселённых женщин частота дицентриков составляет 0,5 на 100 клеток. В настоящее время индивидуальная частота хромосомных обменов среди проживающих на загрязнённых территориях для большинства лиц составляет 1%, и почти пятая часть женщин «нагружены» более чем одним дицентриком на 100 клеток (рис. 2).

Рис. 2. Распределение женщин по частоте дицентриков на человека в зависимости от накопленной эффективной дозы.

Различия распределений женщин по числу хромосомных обменов на человека между переселенцами и проживающими постоянно на загрязнённых территориях значимы ($p=0,03$). Переселенцы, находясь в течение первых 5 лет после аварии на ЧАЭС в населённых пунктах, относящихся к «зонам, рекомендованным к отселению», получили значительную дозу радиации и до сих пор испытывают воздействие факторов радиационной природы. После переезда в чистые районы поступление радионуклидов в организм из окружающей среды прекратилось. В течение 30 лет с момента аварии инкорпорированные радионуклиды теряют свою активность и выводятся из организма в ходе метаболизма [2]. Поэтому на индивидуальном уровне радиационная нагрузка у переселённых женщин снизилась. Среди постоянно проживающих на загрязнённых территориях женщин 83% не имеют обменов хромосомного типа. У большинства из тех, у кого они обнаружены, частота дицентриков составляет 1% и выявлены 3 женщины с более чем одним дицентриком на 100 клеток. Это может указывать на наличие радионуклидов в местах проживания, а также на особенности в рационах питания и в индивидуальном поведении.

Известно, что радиационное воздействие вызывает делеции и перестройки хромосом, индуцирует нестабильность генома [20]. Поэтому нам представлялось интересным исследовать зависимость частоты фрагментов хромосомного типа, aberrаций хроматидного типа от частоты дицентриков-маркёров радиационного воздействия. Поскольку по частоте aberrаций хромосомного и хроматидного типов значимые различия между двумя группами постоянно проживающих не выявлены, они были объединены для повышения статистической значимости анализа. Значения этих параметров представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота хроматидных aberrаций (средняя±стандартная ошибка, разброс значений) в зависимости от частоты обменов хромосомного типа в лимфоцитах женщин, проживающих в районах с различным радиационным фоном

Цитогенетические показатели	Постоянно проживающие		Переселенцы	
	0 n=154	Обмены есть n=31	0 n=7	Обмены есть n=8
Хроматидные aberrации	1,33±0,12 0-8	1,88±0,30 0-7	1,2±0,35 0-2,4	1,5±0,56 0-4,5
p	0,056		0,48	
Фрагменты хромосомного типа	0,23±0,04 0-2	0,42±0,12 0-3	0,11±0,11 0-0,8	0,25±0,16 0-1
p	0,061		0,56	

Определялись частоты aberrаций хроматидного типа и фрагментов хромосомного типа в зависимости от наличия обменов хромосомного типа. В результате обнаружена тенденция повышения частоты хроматидных aberrаций и фрагментов хромосомного типа в группе постоянно проживающих лиц, нагруженных дицентриками ($p=0,056$ и $0,06$ соответственно, табл. 2). Появление дицентриков и фрагментов хромосомного типа обусловлено скорее радиационным воздействием, а не «возможной трансформацией при делении клеток хроматидных по происхождению aberrаций в феноменологически выглядящие aberrации хромосомного типа» [21]. Женщины постоянно находятся на территориях, загрязнённых долгоживущими радионуклидами, и подвергаются сочетанному (внешнее и внутреннее) облучению. Среди переселенцев (внутреннее облучение) частоты хроматидных aberrаций и фрагментов хромосомного типа ниже по сравнению с постоянно проживающими и сопоставимы с контролем. У них дицентрики, фрагменты хромосомного типа и хроматидные aberrации убывают параллельно со снижением радиационного воздействия вследствие распада или вывода инкорпорированных радионуклидов. Геномная нестабильность в виде увеличения частоты хроматидных aberrаций выше фоновых колебаний в группах обследованных женщин не обнаружена. Не обнаружено также значимых различий между долями лиц, населяющих территории с разной дозовой нагрузкой, у которых частоты хроматидных aberrаций превышают 5% (табл. 3). Разброс значений не выходил за пределы фоновых показателей.

Таблица 3

Доля лиц с повышенной частотой хроматидных aberrаций в лимфоцитах женщин, проживающих в районах с различным радиационным фоном

Число ХтАб на 100 кл	Эффективная доза в 2014 г.		Переселенцы, число (%)	p
	3,4-6,1 мЗв, число (%)	25,6-48,6 мЗв, число (%)		
>5	4 (4%)	2 (2%)	0	0,57
≤5	91 (96%)	87 (98%)	15 (100%)	

Примечание: ХтАб – хроматидные aberrации.

Вероятность опухолевой трансформации тканей не предопределяется только дозой или мощностью дозы облучения, которые мы можем предсказывать с помощью цитогенетических показателей. Население различается по радиочувствительности благодаря генетическим и эпигенетическим факторам, определяющим окислительно-восстановительный гомеостаз [20, 22, 23]. Негативные долгосрочные эффекты оксидативного стресса проявятся, если антиоксидантный статус низкий, а уровень свободных радикалов высокий. С другой стороны, антиоксидантный стресс обнаруживается при низкой продукции свободных радикалов и повышенной экспрессии антиоксидантов [24]. Оба вида стрессов оказывают негативное воздействие на организм человека и находятся под контролем многих генов. В ранее проведённых исследованиях нами была показана ассоциация аллеля E2 гена аполипопротеина E с онкологическими заболеваниями матки и повышенным уровнем железа в сыворотке крови [25, 26]. Известно, что дисбаланс в системе окислительно-восстановительного гомеостаза ведёт к нарушению передачи внутри- и межклеточных сигналов, тем самым предрасполагая к опухолевой трансформации клеток [27, 28]. В данной работе проводилась оценка оксидативного статуса плазмы по содержанию малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АОА) по способности плазмы нейтрализовать радикалы, индуцированные сильным окислителем. В табл. 4 приведены показатели МДА, АОА для женщин, проживающих в условиях разного уровня радиационного загрязнения.

Таблица 4

**Показатели общей АОА, МДА в зависимости от проживания
(средняя±стандартная ошибка, разброс значений)**

Показатели	Группы сравнения				р ANOVA
	Контроль n=26 (15-71 год)	1 n=96 (19-68 лет)	2 n=6 (28-61 год)	3 Переселенцы n=15 (39-64 года)	
		Эффективная доза в 2014 г.			
		3,4-6,1 мЗв	25,6-48,6 мЗв		
МДА, мкмоль/л	34,0±3,20	35,12±0,83 17,08-69,2	37,29±0,97 [#] 23,3-66,2	40,95±3,22 ^{##} 24,9-71,7	0,13
р	-	0,70	0,37	0,23	-
Общая АОА, мкМ Тролокс эквивалент	145,8±6,4 41,2-189,0	61,45±3,6 33,9-246,3	93,75±8,5* 69,7-124,8	124,6±11,03** 56,4-199,3	<0,0001
р	-	<0,0001	0,002	0,096	-

Примечание: * при сравнении 2 и 1 групп $p=0,002$; ** 3 с 1 $p<0,0001$; # 2 с 1 $p=0,065$; ## 3 с 1 $p=0,051$.

Уровень МДА увеличивается в ряду исследуемых групп: контроль, 1, 2, 3 на уровне тенденции (табл. 4). В группах постоянно проживающих наблюдается значимое по сравнению с контролем и переселенцами уменьшение уровня АОА плазмы: $61,45\pm3,6$ в первой группе; $93,75\pm8,5$ – во второй. У переселенцев данный показатель выше и не отличается от контрольных значений: $124,6\pm11,03$ и $145,0\pm8,0$; $p=0,17$. Представляло интерес исследовать окислительно-восстановительный гомеостаз плазмы крови в зависимости от наличия или отсутствия дицентриков. В результате показано, что уровень АОА плазмы крови женщин, у которых обнаружены обмены хромосомного типа, значимо повышен по сравнению с теми, у кого они отсутствуют ($103\pm11,7$ и $61,8\pm2,95$ соответственно, $p=0,001$; табл. 5, рис. 3). Радикал-связывающая активность значимо не отличалась между здоровыми ($n=29$) и больными ($n=155$) доброкачественными заболеваниями органов репродуктивной сферы и щитовидной железы женщинами ($54,1\pm4,15$ и $65,27\pm3,02$ мкМ Тролокс эквивалент соответственно, $p=0,26$).

Таблица 5

**Значения МДА и общей АОА в зависимости от наличия хромосомных обменов
у жительниц загрязнённых территорий**

Показатели	С обменами хромосомного типа n=27	Без обменов хромосомного типа n=89	р
	mean±SE	mean±SE	
Возраст, лет	43,84±1,65	44,09±0,81	0,66
МДА, мкмоль/л	38,21±1,70 17,08-66,2	36,15±0,70 21-71,7	0,31
Общая АОА, мкМ Тролокс эквивалент	103±11,7 36,6-246,3	61,8±2,95 33,9-124,8	0,001

На рис. 3 показано, что у женщин с дицентриками наблюдается больший разброс значений АОА по сравнению с теми индивидуумами, у которых дицентрики отсутствуют. Стандартные отклонения АОА с «дицентриками» и в их «отсутствие» у постоянно проживающих на загрязнённых территориях равны 64,4 и 17,5 соответственно, а у переселенцев – 50,8 и 35,0 соответственно, в контроле – 32,8. Возможно, это является отражением вариаций индивидуальной ра-

диочувствительности, т.к. дицентрики указывают на факт облучения. Наибольшая радикал-связывающая активность плазмы, превышающая верхнюю границу 95% доверительного интервала, наблюдаемого в контроле, обнаружена у шести женщин, нагруженных дицентриками: трое в первой группе и трое – переселенцы. В этих случаях можно предполагать наличие антиоксидантного стресса. У значительной части лиц, проживающих в районах с низкодозовой радиационной нагрузкой, значения АОА понижены и лежат за пределами нижней границы 95% доверительного интервала в контроле, что может свидетельствовать о наличии у них оксидативного стресса. Низкие значения АОА выявлялись независимо от наличия дицентриков. Возможно, категория женщин без дицентриков осталась недооценённой в отношении радиационного воздействия, т.к. у них не определялся уровень FISH-регистрируемых транслокаций.

Рис. 3. Распределение показателей АОА у женщин, проживающих в районах с разным уровнем загрязнения, в зависимости от наличия или отсутствия дицентриков. Показаны средние значения и 95% доверительный интервал.

Уровень МДА у носительниц дицентриков незначимо выше по сравнению с индивидуумами, у которых они отсутствуют. Незначимость различий может быть обусловлена тем, что показатель МДА сильно коррелирует со статусом здоровья обследованных женщин: коэффициент корреляции равен 0,20 при уровне значимости 0,0001. В дальнейшем было бы интересно изучить корреляции АОА и МДА с патологиями женской репродуктивной сферы и щитовидной железы у женщин, населяющих чистые территории.

Мы не знаем, какие именно антиоксиданты дают высокий уровень АОА, а каких не хватает. Проводимые ранее другими авторами исследования показали, что после облучения в малых дозах повышается уровень экспрессии митохондриальной супероксиддисмутазы [29]. В работе [30] было выявлено увеличение концентрации восстановленного глутатиона (ГSH) в крови ликвидаторов с высоким процентом хромосомных aberrаций. Восстановленный глутатион и митохондриальная супероксиддисмутаза рассматриваются в качестве одних из основных эндогенных антиоксидантов, участвующих в процессе клеточной репарации после облучения.

На том же контингенте лиц, что в настоящей работе, в лимфоцитах периферической крови изучалось содержание активных форм кислорода (АФК) и частота мутаций по Т-клеточному рецептору [31, 32]. Было показано, что у жительниц загрязнённых территорий снижена концентрация АФК и повышена частота TCR-мутантных клеток у внутриутробно облучённых лиц по сравнению с контролем. В прогностическом отношении представляет интерес провести анализ корреляций цитогенетических показателей, АОА, МДА с АФК, частотой мутаций по Т-клеточному рецептору, а также с полиморфными сайтами генов оксидативного стресса для выявления маркёров индивидуальной радиочувствительности.

Заключение

Прошло уже более 30 лет с момента аварии на ЧАЭС, тем не менее, до сих пор частота обменов хромосомного типа у жительниц загрязнённых районов в 4,5 раза превышает аналогичный показатель в контрольной группе ($p=0,01$). Среди женщин, переселённых в 1991 г. из зон, рекомендованных к отселению, доля лиц, у которых обнаружены дицентрики, в 3 раза выше по сравнению с обследованными жительницами загрязнённых районов Брянской, Орловской, Тульской и Калужской областей. Однако в группе переселенцев в 75% случаев индивидуальная частота дицентриков составляет 0,5 на 100 клеток, а в группе постоянно проживающих в 77% случаев она равна или больше единицы на 100 клеток. Не обнаружены значимые различия между долями лиц, населяющих территории с разной дозовой нагрузкой, у которых частота хроматидных aberrаций превышает 5%. У жительниц, проживающих в загрязнённых районах, наблюдается значимое по сравнению с контролем и переселенцами уменьшение уровня общей АОА плазмы ($p<0,005$). Показатель общей АОА плазмы крови женщин, у которых обнаружены обмены хромосомного типа, значимо повышен по сравнению с теми, у кого они отсутствуют ($p=0,001$). Полученные данные важны для прогнозирования неблагоприятных последствий облучения и подтверждают необходимость дальнейших исследований для выявления чувствительных критериев раннего выявления патологических состояний здоровья.

Данная работа проводилась по Программе совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на период до 2016 г. и в ходе выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015-2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [33].

В заключение выражаем искреннюю благодарность Н.И. Рябченко и М.М. Антощиной за ценные консультации при выполнении исследований.

Литература

1. Публикация 103 МКРЗ: пер. с англ. /под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. 312 с.
2. Occupational intakes of radionuclides: Part 2. ICRP Publication 134 //Ann. ICRP. 2016. V. 45(3/4). 352 p.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
4. **Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Кашеев В.В., Меньяло А.Н., Власов О.К., Щукина Н.В., Корело А.М., Туманов К.А.** Прогноз отдалённых медицинских радиологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС для граждан России и Республики Беларусь по основным радиационно-обусловленным заболеваниям //Радиация и риск. 2016. Т. 25, № 4. С. 7-19.
5. **Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Кашеев В.В., Меньяло А.Н., Власов О.К., Щукина Н.В., Корело А.М., Туманов К.А.** Методы и критерии формирования групп повышенного радиационного риска для оказания адресной специализированной медицинской помощи населению России и Республики Беларусь, подвергнутому радиационному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС //Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 1. С. 8-22.
6. **Иванова Т.И., Кондрашова Т.В., Крикунова Л.И., Смирнова И.А., Шентерёва Н.И., Сыченкова Н.И., Рыкова Е.В., Жарикова И.А., Хорохорина В.А., Рябченко Н.И., Замулаева И.А.** Полиморфизм генов катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и гемохроматоза (HFE) у жителей загрязнённых радионуклидами районов с разной частотой хромосомных aberrаций //Радиационная биология. Радиозология. 2010. Т. 50, № 2. С. 117-127.
7. **Севаньяев А.В.** Некоторые итоги цитогенетических исследований в связи с оценкой последствий чернобыльской аварии //Радиационная биология. Радиозология. 2000. Т. 40, № 5. С. 590-597.
8. **Севаньяев А.В., Замулаева И.А., Михайлова Г.Ф., Потетня О.И., Цепенко В.В., Хвостунов И.К., Голуб Е.В., Пятенко В.С., Поздышкина О.В., Верещагина А.О., Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Савенко А.С., Паршин В.С.** Сравнительный анализ генных и структурных соматических мутаций у жителей загрязнённых радионуклидами районов Орловской области после аварии на ЧАЭС //Радиационная биология. Радиозология. 2006. Т. 46, № 3. С. 315-321.
9. **Воробцова И.Е., Семёнов А.В.** Комплексная цитогенетическая характеристика лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС //Радиационная биология. Радиозология. 2006. Т. 46, № 2. С. 140-152.
10. **Снигирёва Г.П., Новицкая Н.Н., Попова Г.М.** Значение цитогенетического обследования для прогноза отдалённых последствий облучения //Радиационная биология. Радиозология. 2011. Т. 51, № 1. С. 162-167.
11. Публикация 118 МКРЗ: пер. с англ. /под общей ред. А.В. Аклеева и М.Ф. Киселёва. Челябинск, 2012. 384 с.
12. **Темирбуланов Р.А., Селезнёв Е.Н.** Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение //Лабораторное дело. 1981. Т. 4. С. 209-211.
13. **Osipov A.N., Ryabchenko N.I., Ivannik B.P., Dzikovskaya L.A., Ryabchenko V.I., Kolomijtseva G.Ya.** A prior administration of heavy metals reduces thymus lymphocyte DNA lesions and lipid peroxidation in gamma-irradiated mice //J. Phys. IV France. 2003. V. 107. P. 987-992.
14. **Werber J., Wang Y.J., Milligan M., Li X., Ji J.A.** Analysis of 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride degradation and hydrolysis in aqueous solutions //J. Pharm. Sci. 2011. V. 100, N 8. P. 3307-3315.
15. **Marimoutou M., Le Sage F., Smadja J., d'Hellencourt C.L., Gonthier M-P., Da Silva C.R.** Antioxidant polyphenol-rich extracts from the medicinal plants *Antirhea borbonica*, *Doratoxylon apetalum* and *Gouania mauritiana* protect 3T3-L1 preadipocytes against H₂O₂, TNF α and LPS inflammatory mediators by regulating the expression of superoxide dismutase and NF- κ B genes //J. Inflamm. 2015. V. 12, N. 10. P. 3-15.

16. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет /под общей ред. чл.-корр. РАН В.К. Иванова, чл.-корр. РАН А.Д. Каприна. М.: ГЕОС, 2015. 450 с.
17. **Bender M.A., Awa A.A., Brooks A.L., Evans H.J., Groer P.G., Littlefield L.G., Pereira C., Preston R.J., Wachholz B.W.** Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation //Mutat. Res. 1988. V. 196, N. 2. P. 103-159.
18. Использование цитогенетической дозиметрии для обеспечения готовности и реагирования при радиационных аварийных ситуациях. Вена: МАГАТЭ, 2014. 243 с.
19. **Нугис В.Ю., Хвостунов И.К., Голуб Е.В., Козлова М.Г., Надеждина Н.М., Галстян И.А.** Ретроспективная цитогенетическая оценка дозы. I. Уровни aberrаций хромосом в отдалённые сроки после острого внешнего облучения в различных ситуациях //Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55, № 4. С. 341-354.
20. **Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.** Радиоиндуцированная геномная нестабильность: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение //Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41, № 3. С. 272-289.
21. **Нугис В.Ю., Козлова М.Г.** Проблема связи частоты aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови с риском развития заболеваний, в том числе после действия радиации //Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57, № 1. С. 18-29.
22. **Lourenço J., Mendo S., Pereira R.** Radioactively contaminated areas: Bioindicator species and biomarkers of effect in an early warning scheme for a preliminary risk assessment //J. Hazard. Mater. 2016. V. 317. P. 503-542.
23. **Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Белопольская О.Б., Рубанович А.В.** Генетические и цитогенетические предикторы радиочувствительности хромосом человека //Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53, № 3. С. 259-266.
24. **Poljsak B., Šuput D., Milisav I.** Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants //Oxid. Med. Cell. Longev. 2013. V. 2013, Article ID 956792.
25. **Ivanova T.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I., Mkrtchyan L.S., Khorokhorina V.A., Salnikova L.E.** Association of the apolipoprotein E2 allele with concurrent occurrence of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma //Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. V. 2015, Article ID 956792.
26. **Иванова Т.И., Полуэктова М.В., Хорохорина В.А., Воробьёва О.А., Чиркова Т.В., Мкртчян Л.С., Сыченкова Н.И., Крикунова Л.И.** Влияние генотипов АРОЕ на биохимические показатели метаболизма железа и липидов у больных неопластическими заболеваниями эндометрия и здоровых женщин //Исследования и практика в медицине. 2014. Т. 1, № 1. Р. 35-44.
27. **Михайлов В.Ф., Мазурик В.К., Бурлакова Е.Б.** Сигнальная функция активных форм кислорода в регуляторных сетях ответа клеток на повреждающие воздействия: участие в реализации радиочувствительности и нестабильности генома //Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43, № 1. С. 5-18.
28. **Frijhoff J., Winyard P.G., Zarkovic N., Davies S.S., Stocker R., Cheng D., Knight A.R., Taylor E.L., Oettrich J., Ruskovska T., Gasparovic A.C., Cuadrado A., Weber D., Poulsen H.E., Grune T., Schmidt H.H., Ghezzi P.** Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress //Antioxid. Redox. Signal. 2015. V. 23, N 14. P. 1144-1170.
29. **Spitz D.R., Azzam E.I., Li J.J., Gius D.** Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionising radiation: a unifying concept in stress response biology //Cancer Metastasis Rev. 2004. V. 23, N 3-4. P. 311-322.
30. **Вартанян Л.С., Гуревич С.М., Козаченко А.И., Наглер Л.Г.** Возрастные особенности влияния малых доз ионизирующей радиации на состояние ферментной антиоксидантной системы крови участников ликвидации чернобыльской аварии //Успехи геронтологии. 2004. Т. 14. С. 48-54.
31. **Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М., Бирюков В.А., Карпычева А.Б., Карякин О.Б., Крикунова Л.И., Ктиторова О.В., Мкртчян Л.С., Никонова М.Ф., Орадовская И.В., Пашенкова**

- Ю.Г., Рева Е.В. Содержание активных форм кислорода у здоровых индивидуумов, лиц, облучённых в результате аварии на ЧАЭС, и больных раком предстательной железы //Радиационная биология. Радиозэкология. 2016. Т. 56, № 5. С. 469-474.
32. Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А. Частота лимфоцитов с мутациями по локусу Т-клеточного рецептора у жителей радиационно-загрязнённых районов Брянской области спустя 28 лет после аварии на Чернобыльской АЭС //Радиационная биология. Радиозэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 9-10.
33. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику //Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 2. С. 26-40.

A study of chromosome aberrations and markers of oxidative stress (malondialdehyde, plasma total antioxidant activity) among females residing in territories contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl accident

Ivanova T.I., Fesenko E.V., Dzikovskaya L.A., Degtyareva E.S., Mkrtychyan L.S., Ovsyannikova N.C., Khorokhorina V.A., Krikunova L.I.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The goal of the study was to evaluate cytogenetic assay results and markers of oxidative stress (malonic dialdehyde, plasma antioxidant activity) in women living in territories with different levels of radioactive contamination, as well as those resettled in 1991 from areas recommended for resettlement in "clean" areas. Cytogenetic analysis in peripheral blood lymphocytes was performed according to a standard procedure for 200 women. The controls women (54) were living in Moscow and Obninsk. Malondialdehyde (MDA) was determined in the presence of thiobarbituric acid by means of photometry. The plasma total antioxidant activity (AOA) was measured in the trolox system, ABAP-fluorescein (2,2'-azobis(2-methylpropionamide)). It was shown that the frequency of chromosomal exchanges in groups of women permanently residing in areas with different levels of contamination did not differ from each other, averaging 0.16 per 100 cells, but exceeds by 4.5 times the same index in the control group ($p=0.01$). Proportion of individuals with dicentrics in these two groups was of similar magnitude 19% and 15% ($p=0.6$). In the case of migrants, the percentage of women with dicentrics (53%, $p<0.01$) and the frequency of dicentrics (0.33 per 100 cells) were almost twofold higher as compared with those in living permanently in contaminated areas ($p=0.002$). An analysis of dicentrics distribution revealed a significant difference between "migrants" and those living permanently in contaminated areas ($p=0.03$). The individual frequency of dicentrics in 75% of the migrants is 0.5 per 100 cells, and in the "permanently living" group in 77% of cases the individual frequency of dicentrics is equal to or greater than 1%. The frequencies of the total number of aberrations, chromosome-type fragments and chromatid aberrations did not significantly differ between groups and with control. A decrease in the plasma AOA level ($p<0.005$) is observed in the groups of "permanently living" in the contaminated territories comparison with the control and "migrants". The plasma AOA of women with dicentrics is significantly increased in comparison with those who do not have them (103 ± 11.7 and 61.8 ± 2.95 respectively, $p=0.001$).

Key words: *accident at the Chernobyl NPP, radiobiological effects, chromosomal aberrations, dicentrics, settlers, permanent residents, contaminated territories, total antioxidant activity, lymphocytes, peripheral blood.*

Ivanova T.I.* – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Fesenko E.V. – Lead. Res., C. Sc., Biol.; Dzikovskaya L.A. – Sen. Res., C. Sc., Biol.; Degtyareva E.S. – Res.; Mkrtychyan L.S. – Lead. Res., C. Sc., Med.; Ovsyannikova N.C. – Jun. Res.; Khorokhorina V.A. – Lead. Res., C. Sc., Biol.; Krikunova L.I. – Head of Dep., D. Sc., Med., Prof. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (484) 399-32-97*73-70; e-mail: stasia14@yandex.ru..

References

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*, vol. 37 (2-4).
2. Occupational intakes of radionuclides: Part 2. ICRP Publication 134. *Ann. ICRP*, vol. 45 (3/4). 352 p.
3. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, Herzen MORI – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. 250 p. (In Russian).
4. **Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Kashcheev V.V., Menailo A.N., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Korelo A.M., Tumanov K.A.** The forecast of the long-term medical radiological consequences of the Chernobyl accident for population of Russia and Republic of Belarus on the main radiation-caused diseases. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2016, vol. 25, no. 4, pp. 7-19. (In Russian).
5. **Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Kashcheev V.V., Menailo A.N., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Korelo A.M., Tumanov K.A.** Methods and criteria for selecting groups at risk of cancer from population of Russia and Belarus, residing in areas contaminated with radionuclides following the Chernobyl accident, for organization of targeted specialized medical assistance. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 1, pp. 8-22. (In Russian).
6. **Ivanova T.I., Kondrashova T.V., Krikunova L.I., Smirnova I.A., Shentereva N.I., Sychenkova N.I., Rykova E.V., Zharikova I.A., Khorokhorina V.A., Ryabchenko N.I., Zamulaeva I.A.** Polymorphism of genes for catechol-O-methyltransferase (COMT) and hemochromatosis (HFE) in residents of radiocontaminated regions varying in chromosome aberration frequency. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2010, vol. 55, no. 6, pp. 1076-1084. (In Russian).
7. **Sevan'kaev A.V.** Results of cytogenetic studies of the consequences of the Chernobyl accident. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2000, vol. 40, no. 5, pp. 590-597. (In Russian).
8. **Sevan'kaev A.V., Zamulaeva I.A., Mikhailova G.F., Potetnya O.I., Tsepenco V.V., Khvostunov I.K., Golub E.V., Pyatenko V.S., Pozdysheva O.V., Vereschagina A.O., Smirnova S.G., Orlova N.V., Saenko A.S., Parshin V.S.** The comparative analysis of gene and structural somatic mutations in inhabitants of Orel district areas contaminated with radionuclides as a result of Chernobyl accident. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2006, vol. 46, no. 3, pp. 315-321. (In Russian).
9. **Vorobtsova I. E., Semyonov A. V.** Complex cytogenetic characteristic of people suffered from Chernobyl accident. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2006, vol. 46, no. 2, pp. 140-152. (In Russian).
10. **Snigiryova G.P., Novitskaya N.N., Popova G.M.** The role of cytogenetic examination for predicting delayed consequences of irradiation. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2011, vol. 51, no. 1, pp. 162-167. (In Russian).
11. ICRP Statement on Tissue Reactions. Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication 118. *Ann. ICRP*, vol. 41(1/2). 384 p.
12. **Temirbulanov P.A., Seleznev E.H.** A method for increasing the intensity of free radical oxidation of blood lipid-components and its diagnostic value. *Laboratornoe delo – Laboratory Work*, 1981, vol. 4, pp. 209-211. (In Russian).
13. **Osipov A.N., Ryabchenko N.I., Ivannik B.P., Dzikovskaya L.A., Ryabchenko V.I., Kolomijtseva G.Ya.** A prior administration of heavy metals reduces thymus lymphocyte DNA lesions and lipid peroxidation in gamma-irradiated mice. *Journal De Physique IV France*, 2003, vol. 107, pp. 987-992.
14. **Werber J., Wang Y.J., Milligan M., Li X., Ji J.A.** Analysis of 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride degradation and hydrolysis in aqueous solutions. *J. Pharm. Sci.*, 2011, vol. 100, no. 8, pp. 3307-3315.
15. **Marimoutou M., Le Sage F., Smadja J., d'Hellencourt C. L., Gonthier M-P., Da Silva C.R.** Antioxidant polyphenol-rich extracts from the medicinal plants *Antirhea borbonica*, *Doratoxylon apetalum* and *Gouania*

- mauritiana protect 3T3-L1 preadipocytes against H₂O₂, TNF α and LPS inflammatory mediators by regulating the expression of superoxide dismutase and NF- κ B genes. *J. Inflamm.*, 2015, vol. 12, no. 10, pp. 3-15.
16. *Medical radiological consequences of Chernobyl: the forecast and actual data after 30 years*. Eds.: V.K. Ivanov, A.D. Kaprin. Moscow, GEOS, 2015. 450 p. (In Russian).
 17. **Bender M.A., Awa A.A., Brooks A.L., Evans H.J., Groer P.G., Littlefield L.G., Pereira C., Preston R.J., Wachholz B.W.** Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. *Mutat. Res.*, 1988, vol. 196, no. 2, pp. 103-159.
 18. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna, IAEA, 2014. 243 p.
 19. **Nugis V.Yu., Khvostunov I.K., Golub Ye.V., Kozlova M.G., Nadezhkina N.M., Galstyan I.A.** Retrospective cytogenetic dose evaluation. I. Chromosome aberrations levels in the remote terms after acute external irradiation in different situations. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2015, vol. 55, no. 4, pp. 341-354. (In Russian).
 20. **Mazurik V.K., Mikhajlov V.F.** Radiation-induced genome instability: the phenomenon, molecular mechanisms, pathogenetical significance. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2001, vol. 41, no. 3, pp. 272-289. (In Russian).
 21. **Nugis V.Yu., Kozlova M.G.** The problem of connection of the chromosome aberrations frequency in peripheral blood lymphocytes with risk of diseases development, including after the radiation action. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2017, vol. 57, no. 1, pp. 18-29. (In Russian).
 22. **Lourenço J., Mendo S., Pereira R.** Radioactively contaminated areas: Bioindicator species and biomarkers of effect in an early warning scheme for a preliminary risk assessment. *J. Hazard. Mater.*, 2016, vol. 317, pp. 503-542.
 23. **Salnikova L.E., Chumachenko A.G., Belopolskaya O.B., Rubanovich A.V.** Genetic and cytogenetic predictors of human chromosomal radiosensitivity. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2013, vol. 53, no. 3, pp. 259-266. (In Russian).
 24. **Poljsak B., Šuput D., Milisav I.** Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013, vol. 2013, Article ID 956792.
 25. **Ivanova T.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I., Mkrtchyan L.S., Khorokhorina V.A., Salnikova L.E.** Association of the apolipoprotein E2 allele with concurrent occurrence of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015, vol. 2015, Article ID 956792.
 26. **Ivanova T.I., Poluektova M.V., Khorokhorina V.A., Vorob'eva O.A., Chirkova T.V., Mkrtchyan L.S., Sychenkova N.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I.** Influence of APOE genotypes on biochemical indices of iron and lipid metabolism in patients with the endometrium neoplastic diseases and healthy women. *Issledovaniya i praktika v meditsine – Research'n Practical Medicine Journal*, 2014, vol. 1, no. 1, pp. 35-44. (In Russian).
 27. **Mikhailov V.F., Mazurik V.K., Burlakova E.B.** Signal function of the reactive oxygen species in regulatory networks of the cell reaction to damaging effects: contribution of radiosensitivity and genome instability. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2003, vol. 43, no. 1, pp. 5-18. (In Russian).
 28. **Frijhoff J., Winyard P.G., Zarkovic N., Davies S.S., Stocker R., Cheng D., Knight A.R., Taylor E.L., Oettrich J., Ruskovska T., Gasparovic A.C., Cuadrado A., Weber D., Poulsen H.E., Grune T., Schmidt H.H., Ghezzi P.** Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid. Redox. Signal*, 2015, vol. 23, no. 14, pp. 1144-1170.
 29. **Spitz D.R., Azzam E.I., Li J.J., Gius D.** Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: a unifying concept in stress response biology. *Cancer Metastasis Rev.*, 2004, vol. 23, no. 3-4, pp. 311-322.

30. **Vartanyan L.S., Gourevitch S.M., Kozachenko A.I., Nagler L.G., Burlakova E.B.** Age-related peculiarities of effect of low dose ionizing radiation on blood antioxidant enzyme system status in Chernobyl's accident liquidation participant. *Uspekhi gerontologii – Advances in Gerontology*, 2004, vol. 14, pp. 48-54. (In Russian).
31. **Pelevina I.I., Aleshchenko A.V., Antoschina M.M., Biryukov V.A., Karpycheva A.B., Karyakin O.B., Krikunova L.I., Ktitorova O.V., Mkrtchyan L.S., Nikonova M.F., Oradovskaya I.V., Paschenkova Yu.G., Reva E.V.** The content of ROS in blood lymphocytes of healthy individuals, individuals irradiated as a result of Chernobyl disaster and patients with prostate cancer. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2016, vol. 56, no. 5, pp. 469-474. (In Russian).
32. **Smirnova S.G., Orlova N.V., Krikunova L.I., Mkrtchyan L.S., Zamulaeva I.A.** Frequency of lymphocytes with mutations at the locus of T-cell receptor in residents of radiation polluted Bryansk region 28 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2016, vol. 56, no. 3, pp. 285-292. (In Russian).
33. **Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S.** Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 26-40. (In Russian).