Український Радіологічний Журнал
© Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва (2002)

Н.О. Мазник, В.А. Вінніков,
О.А. Міхановський,
О.М. Сухіна, В.О. Тепла

Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, м. Харків

Цитогенетичні ефекти в осіб з онкогінекологічними захворюваннями в процесі променевого лікування

Cytogenetic effects in patients with cervical and ovarian cancers undergoing radiation therapy

Цель работы: Изучение цитогенетических показателей в лимфоцитах крови пациенток с онкогинекологическими заболеваниями на этапах лучевой терапии и определение информативности различных видов хромосомных повреждений для оценки радиационных эффектов в условиях фракционированного локального облучения.

Материалы и методы: Обследовались пациентки, получавшие лучевое лечение по поводу рака яичников (дистанционная гамма-терапия) и рака тела матки (внутриполостная гамма-терапия или сочетание внутриполостной и дистанционной гамма-терапии). Классический цитогенетический анализ с выявлением нестабильных аберраций хромосом и геномных нарушений в метафазах 50-часовой культуры лимфоцитов периферической крови был проведен у 30 больных до начала лучевой терапии, у 20 — в середине, у 23 — в конце курса лечения.

Результаты: Общая картина изменений цитогенетических показателей у пациенток в процессе лучевого лечения проявилась в виде резкого повышения частоты аберраций хромосомного типа на фоне умеренного тренда накопления хроматидных аберраций и геномных нарушений от начала до конца курса терапевтического облучения. В интервале «до лечения — середина курса» проявились достоверные различия по частоте аберрантных клеток, общей частоте аберраций, суммарному уровню аберраций хромосомного типа, уровням дицентриков и кольцевых хромосом, а также ацентрических фрагментов, а в интервале «середина курса — конец лечения» — для всех перечисленных показателей, за исключением уровня ацентрических фрагментов. Сверхдисперсность распределения индивидуальных уровней аберраций, наблюдавшаяся в группах больных в процессе лучевого лечения, была обусловлена значительной вариабельностью частоты дицентриков и колец.

Выводы: Достоверное повышение уровня аберрантных лимфоцитов и частоты аберраций у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями в процессе лучевого лечения подчеркивает эффективность генотоксического воздействия ионизирующей радиации на нормальные ткани, попадающие в зону локального облучения при лучевой терапии. При оценках цитогенетического эффекта от различных методов лучевого лечения главным объектом анализа следует считать суммарный уровень аберраций хромосомного типа и частоту обменных хромосомных аберраций.

Ключевые слова: аберрации хромосом, лимфоциты, лучевая терапия, рак яичников, рак тела матки.

Objective: To study the cytogenetic effects in peripheral blood lymphocytes of patients with ovarian or cervical cancers during radiation therapy course and to evaluate the informativity of different cytogenetic end-points for radiation effect estimation in cases of fractionated partial-body irradiation.

Material and Methods: Patients undergoing radiation treatment due to ovarian or cervical cancers were investigated. The unstable chromosome aberration and aneuploidy yields in metaphases of 50-hrs peripheral blood lymphocyte cultures using the routine cytogenetic technique were measured in 30 patients before irradiation, in 20 - at the middle of the irradiation course and in 23 - at the end of the treatment.

Results: The cytogenetic changes in patients during radiation therapy were displayed as dramatic increase of chromosome type aberration level accompanied by the low positive trend of chromatid aberrations and genomic damage yields accumulation from the beginning to the end of the treatment course. Within the interval "before treatment - the middle of the course" the statistical increase was shown for the yields of aberrant cells, total aberrations, chromosome type aberrations, dicentrics and centric rings, acentrics. Between the middle to the end of treatment the difference in the cytogenetic damage level appeared to be significant for all the end-points mentioned above exept acentrics. The individual aberration yields within the groups were overdispersed mainly because of significant variability of the dicentric and centric ring levels.

Conclusion: Statisticaly significant increase of the aberrant lymphocyte level in patients undergoing radiation therapy underlines the efficacy of the genotoxic effect of ionizing radiation on the normal tissues within the irradiated part of the body during radiation treatment course. The total level of chromosome type aberrations and the unstable chromosome exhanges yield appeared to be the main end-points for comparative analysis of the cytogenetic effects induced by different methods of radiation therapy.

Key words: chromosome aberrations, lymphocytes, radiation therapy, ovarian cancer, cervical cancer.

Променева терапія — один з найбільш розвинених та ефективних засобів лікування онкологічних захворювань жіночої статевої сфери. У реальних умовах терапевтичного опромінювання неможлива абсолютна концентрація дії іонізувального випромінення виключно на клітинах пухлини, що призводить до розвитку променевих ушкоджень нормальних тканин у зоні радіаційної дії [1, 2].

Стеження за процесом накопичення радіаційного навантаження в нормальних тканинах тільки за даними фізичної дозиметрії не завжди дає очікувані результати, тому що в розвитку променевих реакцій суттєву роль відіграють чинники індивідуальної радіочутливості організму та параметри швидкості репараційних процесів, яким властива значна індивідуальна варіабельність. Перспективним

шляхом розв'язання проблеми кількісної оцінки радіаційних ефектів є використання засобів біологічної індикації дозного навантаження, серед яких перше місце за інформативністю посідає облік аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові людини [3]. Цитогенетичні порушення відомі як найбільш специфічні кількісні маркери опромінення на субклітинному рівні, а їх вивчення в лімфоцитах периферичної крові осіб, які зазнали радіаційного впливу, має безумовну цінність, оскільки надає інформацію про ступінь радіаційного навантаження в термінах біологічної еквівалентної дози, що автоматично враховує безпосередню індивідуальну радіочутливість даної особи, отже, має більшу прогностичну значущість, ніж урахування тільки фізичної дози [4–6].

Метою даного дослідження було вивчення цитогенетичних ефектів у лімфоцитах крові хворих на рак яєчників (РЯ) і рак тіла матки (РТМ) на різних етапах променевої терапії та визначення інформативності різних видів хромосомних ушкоджень для оцінки радіаційних ефектів в умовах фракціонованого локального опромінювання.

Методика дослідження

Група обстежених складалася з 30 жінок віком від 28 до 77 років, хворих на РЯ і РТМ, для яких променева терапія була етапом комплексного лікування онкопатології.

Хворі на РЯ I–IV стадій (T1–3 N0–1 M0–1) у післяопераційному періоді проходили курс дистанційної променевої гамма-терапії на апараті РОКУС-АМ (з джерелом ^{60}Co енергією 1,25 МеВ) на ділянки малого таза й зони регіонарного метастазування. Опромінювання проводили щодня у режимі класичного дрібного фракціонування, разова осередкова доза на точки А і В складала 2 Гр, сумарна осередкова доза — 40–45 Гр при розмірі поля 16S16 або 18S18 см.

У 10 хворих на РТМ I–II стадій (T1a–T1b NX M0) променеве лікування проводили як внутріпорожнинну гамма-терапію на апараті АГАТ-В; разова осередкова доза у точках А і В — 5 Гр та 1,25 Гр, відповідна сумарна осередкова доза — 40–50 Гр та 8–10 Гр. В інших 10 хворих з даною локалізацією пухлини був застосований поєднано-променевий метод з комбінацією внутріпорожнинної та дистанційної гамма-терапії. Дистанційне опромінювання даних пацієнток здійснювали на ділянки малого таза й зони регіонарного метастазування на апараті РОКУС-АМ за стандартною методикою при розмірі поля 16S16 або 18S18 см. Внутріпорожнинну компоненту з використанням апарата АГАТ-В підключали після досягнення осередкової дози 20 Гр від дистанційного опромінення. Сумарна доза при лікуванні поєднано-променевим методом на точку А складала 80–90 Гр, на точку В — 50–55 Гр.

Всім обстеженим було проведено класичний цитогенетичний аналіз у культурі лімфоцитів периферичної крові до початку, в середині та наприкінці курсу променевого лікування. Культивування лімфоцитів периферичної крові проводили за стандартизованою методикою [7]. Суцільну гепаринізовану кров переносили до культурального флакона з додатком середовища Ігла та сироватки великої рогатої худоби (у співвідношенні 4:1), вносили фітогемаглютинін і протягом 50 годин витримували культуру в термостаті при 37,5 °С. На 47-й годині додавали розчин колхіцину до фінальної концентрації 0,1 мкг на 1 мл культури. Клітини фіксували метанолом або абсолютним етанолом і крижаною оцтовою кислотою у співвідношенні 3:1. Суспензію клітин наносили на предметне скло і забарвлювали за Гімзою. Аналіз препаратів виконували під світловими мікроскопами БІОЛАМ-І та МБІ-6 з масляною імерсією. При розпізнанні цитогенетичних ушкоджень враховували дицентричні та кільцеві хромосоми з супутніми ацентричними фрагментами, вільні ацентричні фрагменти, хроматидні делеції, хроматидні обміни, гіперплоїдні і поліплоїдні клітини та ендоредуплікації. Від кожної особи аналізували від 30 до 300 метафаз.

У кожному індивідуальному аналізі визначали рівень цитогенетичних ушкоджень на 100 клітин. При об'єднанні індивідуальних даних розраховували зважені середньогрупові частоти цитогенетичних порушень; чинником зважування виступало відношення кількості проаналізованих клітин у індивіда до їх середньої кількості на одну особу в групі. Стандартні похибки середнього та довірчі інтервали (95%) розраховували, виходячи з дисперсії індивідуальних частот аберацій та геномних порушень у групі. Дисперсність розподілу індивідуальних частот аберацій в групах оцінювали за критерієм c^2, а вірогідність різниці між середньогруповими рівнями хромосомних ушкоджень визначали за розбіжністю довірчих інтервалів [8].

Результати та їх обговорення

Мітотична відповідь лімфоцитів крові на стимуляцію фітогемаглютиніном у культурі була задовільною для проведення хромосомного аналізу в усіх 30 пацієнток до початку, у 20 — в середині та у 23 — наприкінці курсу терапевтичного опромінювання.

Загальна картина змін цитогенетичних показників у осіб з онкогінекологічними захворюваннями від початку до кінця курсу променевого лікування представлена в таблиці.

Порівняння показників у хворих до початку променевої терапії з даними літератури щодо спонтанних рівнів цитогенетичних порушень в контрольних популяційних вибірках (у тому числі зіставлення з власними даними авторів) засвідчило наявність вихідного підвищення частоти аберацій хромосом та геномних порушень у осіб з онкопатологією порівняно зі здоровими донорами [9, 10]. Такі показники, як рівень аберантних клітин, сумарна частота аберацій хромосом і частота геномних порушень у хворих до променевого лікування були збільшеними в 1,5–2 рази відносно на-

Група (n)	Показник	Цитогенетичний показник (частота на 100 клітин)								
		АКл	АХр	АХс	Диц+ЦК	АцФр	АХт	ХтОб	ХтДел	ГП
До лікування (30) SKл=7865	Y ±SE	2,64±0,40	2,78±0,45	1,37±0,26	0,38±0,11	0,99±0,17	1,41±0,28	0,24±0,08	1,17±0,25	0,15±0,07
	95%-ний довірчий інтервал	2,05–3,23	2,21–3,55	1,10–1,84	0,22–0,54	0,74–1,25	1,00–1,82	0,12–0,36	0,80–1,54	0,05–0,25
	Розподіл індивідуальних частот	c^2=51,3 p=0,0065	c^2=60,0 p=0,0006	c^2=38,7 p=0,1075	c^2=25,2 p=0,6678	c^2=25,2 p=0,6678	c^2=47,3 p=0,0174	c^2=20,5 p=0,8767	c^2=46,1 p=0,0229	c^2=27,1 p=0,5663
Середина лікування (20) SKл=3169	Y ±SE	15,21± ±2,01	20,95± ±4,32	18,96± ±4,20	10,38± ±2,57	8,58± ±1,38	1,99± ±0,25	0,44± ±0,15	1,55± ±0,18	0,41± ±0,12
	95%-ний довірчий інтервал	11,25– 19,17	13,43– 30,37	11,68– 28,14	5,34– 15,42	5,88– 11,28	1,50– 2,48	0,15– 0,73	1,20– 1,90	0,17– 0,65
	Розподіл індивідуальних частот	c^2=96,5 p<0,0001	c^2=308,2 p<0,0001	c^2=320,5 p<0,0001	c^2=229,3 p<0,0001	c^2=79,8 p<0,0001	c^2=11,0 p=0,9238	c^2=18,1 p=0,5158	c^2=8,0 p=0,9867	c^2=12,5 p=0,8632
Кінець лікування (23) SKл=7865	Y ±SE	24,00± ±2,26*	40,64± ±4,97*	38,25± ±4,79*	25,18± ±3,38*	13,07± ±1,29	2,39± ±0,46	0,43± ±0,14	1,96± ±0,44	0,61± ±0,16
	95%-ний довірчий інтервал	19,57– 28,43	32,61– 52,09	30,57– 49,35	17,58– 32,78	10,54– 15,60	1,49– 3,29	0,16– 0,70	1,10– 2,82	0,30– 0,92
	Розподіл індивідуальних частот	c^2=102,7 p<0,0001	c^2=282,7 p<0,0001	c^2=277,9 p<0,0001	c^2=219,3 p<0,0001	c^2=61,6 p<0,0001	c^2=42,4 p=0,0056	c^2=22,0 p=0,4599	c^2=47,3 p=0,0013	c^2=19,5 p=0,6143

Примітка. n — кількість досліджень; SKл — кількість проаналізованих клітин; Y — середня частота; SE — стандартна похибка середнього; АКл — аберантні клітини; АХр — сума аберацій хромосом; АХс — аберації хромосомного типу; Диц+ЦК — дицентрики і центричні кільця; АцФр — ацентричні фрагменти; АХт — аберації хроматидного типу; ХтОб — хроматидні обміни; ХтДел — хроматидні делеції; ГП — геномні порушення; * — вірогідна різниця між серединою і кінцем лікування. Стандартні похибки середнього обраховані, виходячи з розподілу індивідуальних частот цитогенетичних ушкоджень у групі. Значення p<0,05 у розподілі індивідуальних частот цитогенетичних ушкоджень свідчать про наддисперсність відносно очікуваного рандомізованого розподілу (за статистикою Пуассона).

ведених у літературі спонтанних значень. Аналіз за кожним видом хромосомних ушкоджень показав, що частота ацентричних фрагментів та хроматидних делецій у онкологічних хворих цілковито відповідає контрольному рівневі (0,5–1,5 на 100 клітин), проте вихід обмінних аберацій — дицентриків і кільцевих хромосом та хроматидних обмінів у групі хворих виявився в 3–5 разів підвищеним відносно норми (0,05–0,1 на 100 клітин).

Серед осіб з різною локалізацією пухлин (яєчники чи тіло матки) не спостерігалося суттєвих відмінностей за вихідними цитогенетичними показниками, але в узагальненій вибірці індивідуальна варіабельність рівнів фрагментних аберацій була достатньо високою, що зумовило виникнення певної наддисперсності внутрігрупового розподілу індивідуальних значень сумарної частоти аберацій хромосомного й хроматидного типів, загального рівня аберацій та рівня аберантних клітин.

Підвищений відносно контролю загальний рівень хромосомних ушкоджень і значно збільшену пропорцію обмінних аберацій хромосомного й хроматидного типів у онкологічних хворих до променевого лікування можна розцінювати як індикатор вихідної нестабільності хромосомного апарату соматичних клітин у даних осіб. Подібного висновку дійшли автори [11, 12], які спостерігали значно підвищений рівень дицентриків у хворих порівняно з контрольними донорами при обстеженнях груп пацієнток з онкогінекологічними захворюваннями. Проте слід зазначити, що для остаточного встановлення можливого зв'язку між підвищеними вихідними рівнями аберацій

хромосом та наявністю онкопатології потрібні розширені дослідження на популяційному рівні [13, 14].

У середині курсу променевого лікування в хворих значуще підвищується рівень аберантних клітин і сумарної частоти аберацій відносно початкових значень. Як виявилося, дане зростання відбувалося переважно за рахунок ушкоджень хромосомного типу, й аналіз за окремими видами аберацій показав вірогідне підвищення середньої частоти дицентриків і кілець та ацентричних фрагментів у групі осіб, обстежених у середині курсу променевого лікування, порівняно з хворими до опромінення.

Зміни цитогенетичних показників у хворих між серединою та кінцем променевого лікування проявилися подальшим накопиченням усіх видів цитогенетичних ушкоджень; відмінності цитогенетичних показників наприкінці променевої терапії від вихідних ставали ще виразнішими. Вірогідна різниця між серединою й кінцем променевої терапії визначалася при порівнянні частоти аберантних клітин, сумарної частоти аберацій хромосом, частоти аберацій хромосомного типу та рівня дицентриків і кілець.

Від початку до кінця променевої терапії в хворих спостерігалися накопичувальні тренди для загального рівня хроматидних аберацій і геномних порушень. Високий ступінь індивідуальної варіабельності частоти хроматидних обмінів та делецій серед обстежених викликав статистичну незначущість змін рівня хроматидних аберацій між різними етапами променевої терапії, проте сам ефект помірного накопичення аберацій хроматидного типу протягом променевого лікування можна розцінювати як наслідок радіаційно-індукованого пригнічення функціональної активності системи репарації ДНК у лімфоцитах та лімфоцит-прекурсорах, які перебували в опроміненому регіоні тіла.

Вихід геномних порушень у хворих у середині курсу лікування ще не був істотно підвищеним відносно початкового, але до кінця терапевтичного опромінювання відбувалося вірогідне накопичення геномних порушень порівняно з вихідним значенням. Крім того, на відміну від картини до лікування, в середині та наприкінці курсу променевої терапії геномні порушення у хворих були представлені не тільки гіпер- і поліплоїдією, але й ендоредуплікаціями, які є наслідком радіаційного ушкодження механізму реплікації ДНК і розходження хромосом у зрілих лімфоцитах.

Різке зростання частоти аберацій хромосомного типу слід вважати головним ефектом променевої терапії в онкологічних хворих, що стало очікуваним наслідком дії радіаційного чинника. В цьому наші результати збігаються з даними авторів, які спостерігали підвищений рівень аберацій хромосомного типу в осіб з онкогінекологічними захворюваннями при променевій терапії [15–19]. Вірогідність підвищення рівня нестабільних хромосомних обмінів в між серединою та кінцем променевого лікування за відсутності такої в випадку ацентричних фрагментів підтвердила значно більшу інформативність дицентриків і кілець як кількісного цитогенетичного маркера радіаційного впливу.

Відомо, що переважна частка аберантних лімфоцитів, які спостерігаються при цитогенетичному аналізі в пацієнтів, одержувала променеве навантаження як клітини екстраваскулярного лімфоцитарного пулу [20]. Отже, різке зростання кількості аберантних лімфоцитів від початку до кінця променевої терапії, що спостерігалося в нашому дослідженні, є відображенням генотоксичної дії радіаційного чинника на нормальні тканини в опроміненій частині тіла хворих і в цілому дозволяє отримати уявлення про темпи розвитку променевого ушкодження критичних органів в умовах локального опромінення in vivo.

Розподіл індивідуальних частот аберантних клітин та суми аберацій хромосому досліджених групах опромінених осіб виявився наддисперсним, причому майже виключно за рахунок аберацій хромосомного типу, серед яких дисперсія дицентриків і кілець була більшою, ніж для ацентричних фрагментів, як у середині, так і наприкінці курсу променевої терапії. Найбільш вірогідним джерелом високодисперсного розподілу індивідуальних частот головного маркера опромінення — дицентриків і кілець, на наш погляд, стала різна інтен-

сивність дозного навантаження в хворих при застосуванні різних методів променевої терапії. Зважаючи на специфічність дії радіації на аберації хромосомного типу, головним об'єктом дослідження при порівнянні цитогенетичного ефекту від різних методів променевої терапії на хромосоми лімфоцитів крові пацієнтів слід визнати показники сумарного рівня аберацій хромосомного типу, рівня дицентриків і кілець та рівня вільних ацентричних фрагментів. Концентрація аналізу саме на зазначених показниках з додатковою оцінкою параметрів розподілу аберацій по клітинах становить наступний етап роботи авторів у даному напрямку.

Висновки

1. У пацієнток до променевої терапії рівень аберацій хромосом виявився дещо підвищеним відносно загальноприйнятих показників в контролю, переважно за рахунок обмінних аберацій хромосомного і хроматидного типів. Це свідчить про необхідність обов'язкового врахування вихідного рівня хромосомних ушкоджень при проведенні цитогенетичного обстеження осіб з онкопатологією для оцінки ефекту дії будь-яких генотоксичних чинників, застосованих у процесі лікування.

2. Під час променевого лікування загальна картина змін цитогенетичних показників у пацієнток виглядала як вірогідне підвищення рівня аберантних клітин і сумарної частоти аберацій від початку до кінця курсу терапевтичного опромінювання, що підкреслює ефективність іонізувального випромінення як генотоксичного чинника для нормальних тканин, які зазнають радіаційного впливу в умовах терапевтичного локального опромінювання.

3. Провідним трендом динаміки цитогенетичних ефектів у хворих в інтервалах «до опромінювання – середина курсу» та «середина – кінець курсу променевої терапії» стало різке зростання рівня аберацій хромосомного типу на фоні помірного накопичення хроматидних аберацій і геномних порушень.

4. Наддисперсність розподілу індивідуальних рівнів аберацій у хворих у процесі променевого лікування зумовлена значною варіабельністю частоти дицентриків і кілець унаслідок різниці в рівнях променевого навантаження при різних методах променевого лікування. Оцінюючи цитогенетичний ефект різних методів променевої терапії, головним об'єктом аналізу слід вважати сумарний рівень аберацій хромосомного типу та частоту обмінних хромосомних аберацій.

Література

1. *Steel G.G. Basic Clinical Radiobiology / Ed. by G. Steel. — London: OUP, 1997. — P. 1-7.*
2. *Skladowski K., Law M. G., Maciejewski B., Steel G.G. // Radiother. and Oncol. — 1994. — Vol. 30, № 2. — P. 109-120.*
3. *Biological dosimetry: chromosomal aberration analysis for dose assessment // IAEA Techn. Report Series № 260. — Vienna, 1986. — 69 p.*
4. *Bender M.A., Awa A.A., Brooks A.L. et al. // Mutat. Res. — 1988. — № 196. — P. 103-159.*
5. *Bender M.A. // Stem Cells. — 1995. — Vol. 13 — P. 172-181.*
6. *Sreedeve B., Rao B.S., Nagaraj H., Pal N.K. // Radiat. Protect/ Dosim. — 2001. — Vol. 94, № 4. — P. 317-322.*
7. *Moorhead P.S., Nowell P.S., Mellman W.J., Battips D.M. // Exp. Cell. Res. — 1960. — Vol. 20. — P. 613-616.*
8. *Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1973. — 344 с.*
9. *Мазник Н.А., Винников В.А. // Цитол. и генетика. — 1997. — Т. 31, № 6. — С. 41-47.*
10. *Севанькаев А.В. Радиочувствительность хромосом лимфоцитов человека в митотическом цикле. — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 160 с.*
11. *Antoine J.L., Gerber G.B., Leonard A. et al. // Radiat. Res. — 1981. — Vol. 86. — P. 171-177.*
12. *Venkatachalam P., Solomon F.D. Paul, Mohankumar M.M. et al. // Mutat. Res. — 1999. — Vol. 425. — P. 1-8.*
13. *Bonassi S., Hagmar L., Stromberg U. et al. // Canc. Res. — 2001. — Vol. 60. — P. 1619-1625.*
14. *Hagmar L., Bonassi S., Stromberg U. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 58. — P. 4117-4121.*
15. *Brandan M.E., Perez-Pastenes M.A., Ostrosky-Wegman P. et al. // Health Phys. — 1994. — Vol. 67, № 6. — P. 326-329.*
16. *Arutyunyan R., Martus P., Neurbauer S. et al. // Experimen. Oncol. — 1998. — Vol. 20. — P. 223-228.*
17. *Vuckovic-Dekic L., Spreino B., Stanojenic-Bakic N. et al. // Arch. Immun. et Therap. Exp. — 1994. — Vol. 42. — P. 63-66.*
18. *Kleinerman R.A., Littlefield L.G., Jarone R.E. et al. // Radiat. Res. — 1994. — Vol. 139. — P. 40-46.*
19. *Venkatachalam P., Solomon F.D. Paul, Karthikeya Pabhu B. // Mutat. Res. — 1999. — Vol. 429. — P. 1-12.*
20. *Ekstrand K. E., Dixon R. L., Plunkett S., Raben M. The calculation of the dose to lymphocytes in external beam radiation therapy // Radiat. Res. — 1981. — Vol. 85. — P. 399-407.*

Дата надходження: 12.09.2001.

Адреса для листування:
Мазник Наталія Олександрівна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна