

УДК 577.112:612.112:616.15:616-001.28
DOI: 10.15587/2519-8025.2019.165703

РІВЕНЬ БІЛКА CYCLIN D1 У ЛІМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

Л. М. Зварич, Н. А. Голярник, І. М. Ільєнко

Мета: оцінити зміни продукції білка *Cyclin D1* у лімфоцитах периферичної крові учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, як віддалені наслідки дії іонізуючого випромінювання.

Методи: обстежено 120 учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС у віддаленому періоді після опромінення та 45 осіб контрольної групи. Для оцінки мітоген-індукованих рівнів *Cyclin D1* використовували мікрометод культивування лейкоцитів цільної крові. Кількісну оцінку спонтанного та мітоген-індукованого рівнів *Cyclin D1* у лімфоцитах периферичної крові (ПК) проводили з використанням реагентів FITC Mouse Anti-Human Cyclin D1 Antibody Set (BD, США) методом проточної цитометрії.

Результати досліджень: визначено дозозалежне збільшення спонтанного рівня *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС. Найвищі значення показника встановлено у підгрупі учасників ЛНА, опромінених в діапазоні доз 500-1000 мЗв. Максимальні значення рівня *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК виявлено в учасників ЛНА на ЧАЕС, які перебували у стані загострення бронхо-легеневої патології, мали бронхіальну астму в анамнезі, та у реконвалесцентів гострої променевої хвороби з дозами опромінення $D \geq 500$ мЗв. Після мітогенної стимуляції лімфоцитів визначено зниження рівня *Cyclin D1* у групі учасників ЛНА та збільшення у осіб контрольної групи.

Висновки: дослідження виявило відмінності у продукції *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС та осіб контрольної групи. Визначені зміни спонтанного та мітоген-індукованого рівнів *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС із соматичною патологією, відображають порушення у процесах регуляції проліферації та клітинного циклу. Отримані дані доповнюють уявлення про механізми радіаційно-індукованого порушення клітинного циклу, які можуть бути проявом нестабільності геному та стати тригерним фактором онкогенезу у віддаленому періоді після опромінення

Ключові слова: *Cyclin D1*, клітинний цикл, нестабільність геному, лімфоцити, іонізуюче випромінювання, аварія на ЧАЕС

Copyright © 2019, Л. М. Зварич, Н. А. Голярник, І. М. Ільєнко.
This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Стабільність геному забезпечується ефективністю функціонування в клітині системи відповіді на пошкодження ДНК. Цей механізм направлений на контроль репарації ДНК та мінімізує ймовірність виникнення геномної нестабільності, а також ініціації та прогресії пухлин [1]. Розпізнавання пошкодження ДНК сенсорними білками призводить до активації складної мережі сигнальної трансдукції та зупинки клітинного циклу, що забезпечує репарацію ушкоджень ДНК або апоптоз клітини [1, 2]. Внаслідок дії випромінювання виникають одно- та дволанцюгові розриви ДНК, а її відновлення залежить від природи та величини викликаних пошкоджень [3]. При цьому зміни у механізмах регуляції клітинного циклу можуть призводити до порушень репарації ДНК, виникнення соматичних мутацій, утворення пулу дефектних клітин і сприяти розвитку різноманітних патологій.

Характерною особливістю впливу іонізуючого випромінювання є довготривале збереження пошкоджень в окремих ланках імунної системи та розвиток хвороб, пов'язаних із ними. Довготривалий моніторинг стану здоров'я осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС демонструє збільшення соматичних та онкологічних захворювань [4]. Дослідження механізмів основних фізіологічних процесів клітини (клітинний цикл, проліферація, апоптоз), які пов'язані із

підвищенням ризиків виникнення захворювань у віддаленому періоді після опромінення, відносяться до актуальних питань сьогодення у галузі радіобіології та радіаційної медицини.

2. Літературний огляд

Клітинний цикл регулюється своєчасним продукуванням і руйнуванням циклінів. *Cyclin D1* є позитивним регулятором клітинного циклу під час переходу клітин G_1/S -фази та ключовою молекулою, яка регулює клітинний цикл та проліферацію нормальних і трансформованих клітин [5]. У людини він кодується геном *CCND1*, розташованим в хромосомному локусі 11q13 [6]. Гіперекспресія *Cyclin D1* спостерігається при пухлинах молочної залози, печінки, сечового міхура, передміхурової залози, ендометрію, гіпофіза, легенів, головного мозку, множинній мієломі та лімфомі мантийної зони [7].

В еукаріотичній клітині *Cyclin D1* є першим з циклінів, який у відповідь на стимуляцію мітогенів і факторів транскрипції формує комплекси з CDK4 і CDK6. Під час клітинного циклу комплекси *Cyclin D1*-CDK4 і *Cyclin D1*-CDK6 фосфорилують pRb-зв'язані p107 і p130 білки, та транскрипційні фактори Smad3 і FOXM1. При фосфорилуванні ці білки втрачають свою здатність пригнічувати транскрипційні фактори E2F, призводячи до експресії генів-мішеней E2F, які необхідні для входу в S-фазу, син-

тезу ДНК і проходження через пізні фази клітинного циклу [8, 9].

Рівні *Cyclin D1* змінюються протягом клітинного циклу, зі збільшенням під час G_1 -фази, піком на межі G_1/S , спадом в S -фазі та повторним збільшенням у G_2 -фазі [10]. Високі рівні експресії *Cyclin D1* необхідні для проходження через G_1 -фазу і початку синтезу ДНК, та мають швидко знижуватися під час S -фази для ефективного синтезу ДНК. Пригнічення рівнів *Cyclin D1* під час S -фази ефективно видаляє будь-які наслідки проліферативної передачі сигналів від попередніх фаз клітинного циклу та забезпечує умови для повторного аналізу проліферативного середовища на початку кожної G_2 -фази для продовження клітинного циклу. По завершенні синтезу ДНК рівні *Cyclin D1* знову збільшуються протягом G_2 -фази для проліферації клітини [9]. Деградація та пригнічення рівнів *Cyclin D1* є важливим молекулярним механізмом, який зупиняє проліферацію клітин після пошкодження ДНК [10]. Крім того, *Cyclin D1* зв'язує промотори з генами, які гіперекспресуються, і контролює експресію кількох важливих транскрипційних факторів, що беруть участь в клітинній диференціації, включаючи *Notch1* і *NFkB*. Також *Cyclin D1* зв'язується з промоторами *Cyclin D2* і *Cyclin D3*, що дозволяє припустити, що він може брати участь в їх транскрипції, тому можливо має сильний вплив на ініціювання прогресії клітинного циклу [11].

Дослідниками показано, що гостре опромінення сприяє зниженню експресії *CCND1* у культурі фібробластів людини, що призводить до запуску протеасомального убіквітин-залежного механізму деградації *Cyclin D1* та зниженню його рівнів для забезпечення блоку клітинного циклу у G_1/S -фазі, що запобігає переходу клітин з пошкодженою ДНК в S -фазу [8]. При хронічному фракціонованому опроміненні в малих дозах культур клітин *HerG2* та *HeLa* гіперекспресія *Cyclin D1* обумовлює активацію АТМ і ДНК-залежної протеїнази, що можливо, призводить до онкогенезу в нормальних клітинах, викликаного індукцією геномної нестабільності, через утворення *Cyclin D1*-залежних дволанцюгових розривів [12]. В учасників ЛНА на ЧАЕС, опромінені у дозі $> 0,1$ Гр, виявлено дозозалежне збільшення вмісту *Cyclin D1*-позитивних клітин у мононуклеарах ПК. Дослідники вважають, що це збільшення пов'язане із розвитком імунної відповіді на подразник, та свідчить про порушення механізмів регуляції клітинного циклу [13]. За умов гіперекспресії *Cyclin D1* пригнічується мітохондріальний метаболізм, посилюється чутливість ДНК до пошкодження та порушується процес її репарації [14, 15].

Порушення механізму регуляції клітинного циклу, в який залучений *Cyclin D1*, підвищує ймовірність розвитку онкологічних захворювань. Особливо це актуально у відношенні клітин імунної системи, які є одними з найбільш радіочутливих клітин. Висока частота (12 %) онкогематологічних захворювань та солідних злоякісних пухлин у реконвалесцентів гострої променевої хвороби після аварії на ЧАЕС, демонструє важливість вивчення молекулярно-генетичних механізмів, які залучені у розвиток даних патологій [16].

3. Мета та задачі дослідження

Метою роботи було оцінити зміни продукції білка *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС, як віддалені наслідки дії іонізуючого випромінювання.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Провести кількісне визначення спонтанного рівня білка *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС та встановити особливості змін даного показника.
2. Провести кількісне визначення та встановити особливості змін мітоген-індукованого рівня *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС.
3. Порівняти дані аналізу спонтанного та мітоген-індукованого рівнів *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС та осіб групи зовнішнього контролю.

4. Матеріали та методи

4.1. Групи обстеження

Основну групу склали 120 учасників ЛНА на ЧАЕС чоловічої статі з соматичною патологією в анамнезі, які проходили комплексне обстеження у клінічних відділеннях та у поліклініці радіаційного реєстру ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» за програмою Клініко-епідеміологічного реєстру. Індивідуальні дози зовнішнього опромінення коливались в межах від 4,87 до 3600 мЗв. Основну групу було розподілено на 3 підгрупи в залежності від дози опромінення, отриманої в 1986–1987 рр.:

- I – $0,1 < D \leq 500$ мЗв,
- II – $500 < D \leq 1000$ мЗв,
- III – $D \geq 500$ мЗв.

До контрольної групи увійшли 45 неопромінені осіб, які не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і не мешкали на радіоактивно-забруднених територіях. Критеріями включення осіб до контрольної групи були відсутність тяжких інфекційних та пухлинних захворювань, гематологічні та імунологічні показники яких знаходилися в межах вікових норм. Середній вік загальної когорти учасників ЛНА на ЧАЕС $50,38 \pm 5,7$ ($M \pm m$) та осіб контрольної групи становив $59,80 \pm 6,7$ ($M \pm m$).

4.2. Визначення рівня білка циклін D1 у лімфоцитах периферичної крові

Дослідження проводили на лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС та осіб контрольної групи. Для кількісної оцінки мітоген-індукованих рівнів *Cyclin D1* використовували фітогемаглютинін-Р (ФГА-Р) та мікрометод культивування лейкоцитів цільної крові, що заснований на феномені реакції бласттрансформації лімфоцитів. Культивування проводили у стандартних умовах: в інкубаторі при 5 % CO_2 атмосфері, температурі $t = 37$ °C і 95 % вологості протягом 18 годин.

Спонтанний та мітоген-індукований рівні продукції білка *Cyclin D1* у лімфоцитах ПК визначали за стандартною, рекомендованою виробником методикою імуофлуоресцентного забарвлення внутрішньоклітинних білків з використанням реагентів FITC Mouse Anti-

Human Cyclin D1 Antibody Set (BD, США), що включає FITC-кон'югати МКАТ миші AntiHuman Cyclin D1 та IgG1 – ізотипічний (негативний) контроль. Пермеабілізацію клітинної мембрани лімфоцитів проводили із використанням Fixation/Permeabilization Solution Kit (BD, США). Аналіз проводили на проточному цитометрі FACSCalibur (BD, США) за допомогою програмного забезпечення CellQuest Pro 5.1 (BD, США) для 20 000 подій у режимі «Dot Histogram».

Статистичну обробку даних проводили за параметричними та непараметричними критеріями (Т-критерій Уїлксона, Т-критерій Стьюдента) та з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном у програмі Statistica 8.0 StatSoft. Inc. 1998–2007 pp.

5. Результати досліджень та їх обговорення

Для визначення впливу іонізуючого випромінювання на процес проходження клітинного циклу, проведено аналіз спонтанного рівня білка Cyclin D1 у

лімфоцитах ПК. За результатами даних виявлено тенденцію до підвищення спонтанного рівня білка Cyclin D1 у лімфоцитах ПК у підгрупах учасників ЛНА на ЧАЕС опромінених $0,1 < D \leq 500$ та $D \geq 1000$ мЗв. Значне підвищення показника встановлено у групі учасників ЛНА на ЧАЕС, які були опромінені в інтервалі доз $500 < D \leq 1000$ мЗв, ($p < 0,01$) у порівнянні з контрольною групою. Результати наведено на рис. 1 та табл. 1

Проведено кореляційний аналіз між показником рівня білка Cyclin D1 та дозою опромінювання, що перевищує 500 мЗв. Встановлено наявність кореляції, коефіцієнт кореляції за Пірсоном становив $r=0,49$ ($p < 0,05$) та $r=0,41$ ($p < 0,05$) для діапазону доз $500 < D \leq 1000$ та $D \geq 1000$ мЗв, відповідно. У підгрупі учасників ЛНА на ЧАЕС, доза опромінювання яких не перевищувала 500 мЗв, не виявлено залежності рівня експресії Cyclin D1 у лімфоцитах ПК від дози опромінювання ($r=-0,061$).

Таблиця 1

Відносний рівень спонтанної продукції Cyclin D1 у лімфоцитах ПК учасників ЛНА на ЧАЕС у віддаленому періоді після опромінювання в залежності від дози опромінювання, (M±SD), %

Показник	Групи обстеження			
	Контроль	Учасники ЛНА на ЧАЕС		
		0,1<D≤500 мЗв	500<D≤1000 мЗв	D≥1000 мЗв
Cyclin D1	17,49±12,0	20,21±14,7	29,66±14,3*	20,07±12,3

Примітка: * – $p \leq 0,01$ порівняно з контрольною групою

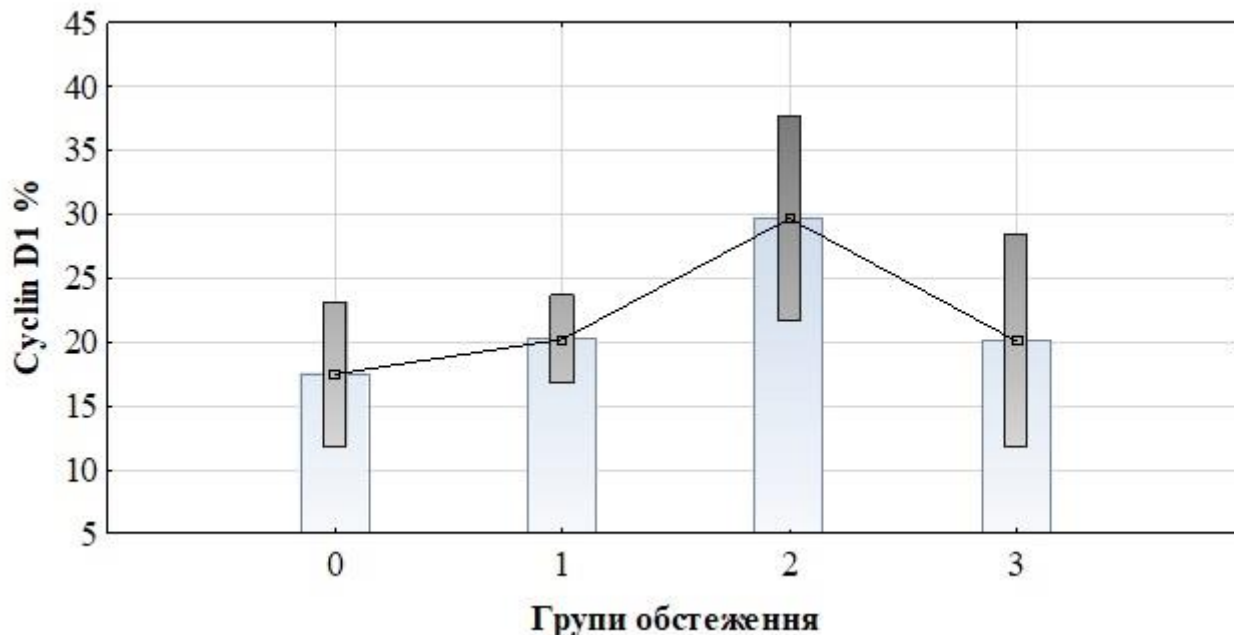


Рис. 1. Відносний рівень спонтанної продукції білка Cyclin D1 у лімфоцитах ПК залежно від дози: 0 – контрольна група, 1 – група учасників ЛНА на ЧАЕС ($0,1 < D \leq 500$ мЗв), 2 – група учасників ЛНА на ЧАЕС ($500 < D \leq 1000$ мЗв), 3 – група учасників ЛНА на ЧАЕС ($D \geq 1000$ мЗв)

Рівень цитоплазматичного Cyclin D1 у нормі не є стабільним. Його експресія починає збільшуватись на початку G₁-фази, зростає до переходу клітини у S-фазу та значно залежить від загального стану організму. Серед обстежених учасників ЛНА на ЧАЕС

виявлено 16 осіб (13,91 %), які мали наднизький рівень Cyclin D1 та 32 особи (27,8 %) з надвисоким рівнем (>30 %) Cyclin D1 у лімфоцитах ПК. Найвищі показники рівня Cyclin D1 (>40 %) у лімфоцитах ПК виявлено в учасників ЛНА на ЧАЕС, які перебували

у стані загострення бронхо-легеневої патології, мали бронхіальну астму в анамнезі, та у реконвалесцентів гострої променевої хвороби, з дозами опромінення $D \geq 500$ мЗв. За відсутності стадії загострення хвороби, гіперекспресія Cyclin D1 може свідчити про радіо-індуковані порушення регуляції клітинного циклу лімфоцитів ПК людини та бути тригерним фактором виникнення онкопатології.

Якщо клітина зазнала дії опромінення, то вона частково блокує прогресію G1-фази, швидко руйнуючи Cyclin D1 або блокує S-фазу, підтримуючи високий рівень білку. Ці зупинки клітинного циклу дозволяють клітині репарувати ДНК. Якщо пошкодження ДНК не можливо відновити, стійкі рівні Cyclin D1 в S-фазі призводять до подальшого пошкодження ДНК та апоптозу. Результати дослідження нокаутних за *CCND1* мишачих фібробластів показали, що апоптоз, індукований опроміненням, більш виражений, ніж у клітинах дикого типу, що може свідчити про захисну роль Cyclin D1. Натомість хронічне опромінення призводить до цито-

плазматичного накопичення Cyclin D1, з яким зв'язується і, таким чином, блокується Вах, що призводить до інгібування мітохондріально-опосередкованої загибелі клітин. Надмірна експресія Cyclin D1 пов'язана з поганим прогнозом при раку ротової порожнини, голови та шиї після променевої терапії або одночасному застосуванні хіміо- та радіотерапії. Перманентно високий рівень Cyclin D1 під час S-фази інгібує реплікацію ДНК, що викликає дволанцюгові розриви ДНК [17–19].

Тому для визначення рівнів Cyclin D1 у лімфоцитах ПК, було проведено культуральні дослідження мітоген-індукованої активації та проліферації лімфоцитів ПК 22 учасників ЛНА на ЧАЕС та 6 осіб з контрольної групи. Після мітогенної стимуляції лімфоцитів у пацієнтів контрольної групи із низькими показниками (<5 %) спонтанного рівня Cyclin D1 відбувається підвищення його рівня, а у осіб із більш високим (>20 %) спонтанним рівнем Cyclin D1 спостерігається зниження даного показника. Результати представлено на рис. 2.

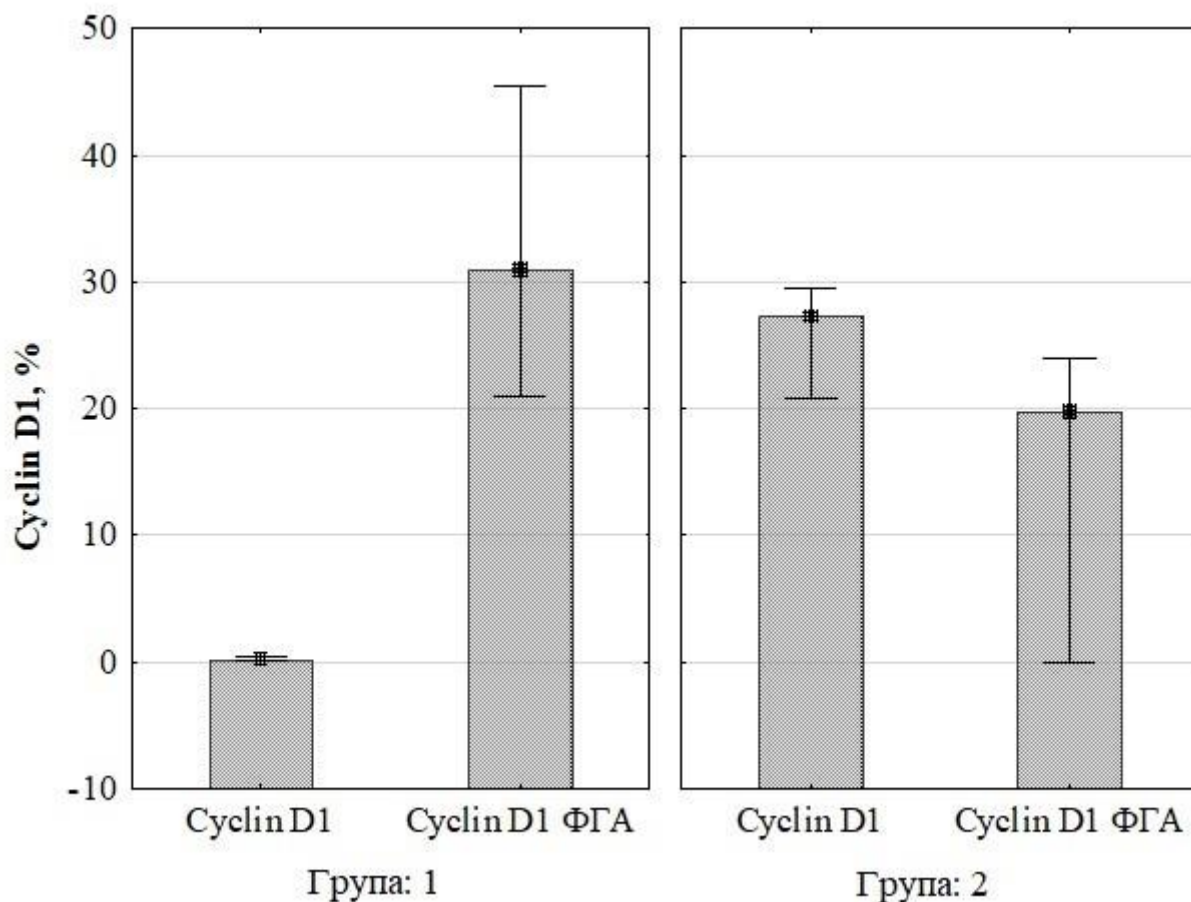


Рис. 2. Відносний рівень спонтанної та мітоген-індукованої продукції Cyclin D1 у лімфоцитах ПК неопромінених осіб в залежності від ступеня його продукції: 1 група – не продукований, рівень Cyclin D1 (<5 %), 2 група – продукований, рівень Cyclin D1 (>20 %)

Порівняльний аналіз мітогенної стимуляції лімфоцитів ПК учасників ЛНА на ЧАЕС виявив, що відносний рівень Cyclin D1 після стимуляції ФГА знижувався, тоді як у осіб контрольної групи

стимуляція мітогеном призводила до підвищення рівня Cyclin D1 у лімфоцитах ПК в межах G₁/S-фази клітинного циклу. Результати наведено на рис. 3.

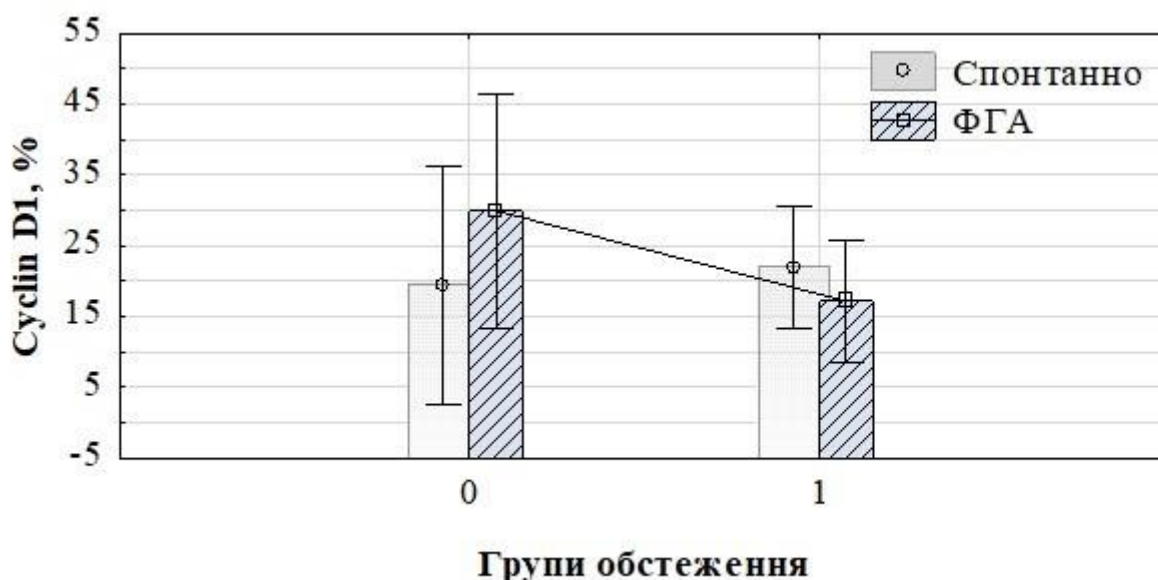


Рис. 3. Відносний рівень спонтанної та мітоген-індукованої продукції Cyclin D1 у лімфоцитах ПК: 0 – контрольна група, 1 – учасники ЛПН на ЧАЕС

Отримані дані дозволяють припустити, що у віддаленому періоді після опромінення, зміни продукції Cyclin D1 призводять до дискоординації проходження клітинного циклу у контрольній точці G₁/S-фази та можуть призводити до збереження пошкоджень ДНК, як прояву нестабільності геному, що підвищує ймовірність клітинної трансформації.

6. Висновки

1. Встановлено дозозалежне збільшення рівня Cyclin D1 у лімфоцитах периферичної крові в УЛНА на ЧАЕС, що у більшій мірі проявляється у підгрупі учасників ЛПН на ЧАЕС з дозами опромінення 500–1000 мЗв.

2. Високий рівень Cyclin D1 у лімфоцитах периферичної крові в учасників ЛПН на ЧАЕС із соматичною патологією, може свідчити про радіо-індуковані порушення регуляції клітинного циклу лейкоцитів людини, що підвищує ймовірність розвитку онкопатології.

3. Визначені зміни спонтанного та мітоген-індукованого рівнів Cyclin D1 у лімфоцитах периферичної крові учасників ЛПН на ЧАЕС, відображають порушення в процесах регуляції проліферації та клітинного циклу лімфоцитів, можуть бути проявом нестабільності геному та стати тригерним фактором онкогенезу у віддаленому періоді після опромінення.

Література

1. The Biology of the Cytolethal Distending Toxins / Guerra L., Cortes-Bratti X., Guidi R., Frisan T. // *Toxins*. 2011. Vol. 3, Issue 3. P. 172–190. doi: <http://doi.org/10.3390/toxins3030172>
2. Transcription profile of DNA damage response genes at G0 lymphocytes exposed to gamma radiation / Saini D., Shelke S., Mani Vannan A., Toprani S., Jain V., Das B., Seshadri M. // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012. Vol. 364, Issue 1-2. P. 271–281. doi: <http://doi.org/10.1007/s11010-012-1227-9>
3. Peripheral Blood Lymphocytes as In Vitro Model to Evaluate Genomic Instability Caused by Low Dose Radiation / Tewari S., Khan K., Husain N., Rastogi M., Mishra S. P., Srivastav A. K. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016. Vol. 17, Issue 4. P. 1773–1777. doi: <http://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.4.1773>
4. Особливості експресії генів-регуляторів апоптозу та клітинного циклу лімфоцитів периферичної крові при порушеннях когнітивних функцій у учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Ільєнко І. М., Бази́ка Д. А., Чума́к С. А., Логановський К. М. // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2012. № 17. С. 163–176.
5. The expression of β -catenin, cyclin D1 and c-myc mRNA on thymus tissue exposed irradiation / Wang H.-Y., Chen Y.-B., Gong S.-L., Qu L. // 2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology. Macao, 2012. P. 1822–1825. doi: <http://doi.org/10.1109/icbeb.2012.425>
6. Cyclin D1 Amplification in Tongue and Cheek Squamous Cell Carcinomas / Mahdey H. M., Ramanathan A., Ismail S. M., Abraham M. T., Jamaluddin M., Zain R. B. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2011. Vol. 12, Issue 9. P. 2199–2204.
7. Overview of cyclins D1 function in cancer and the CDK inhibitor landscape: past and present / Casimiro M. C., Velasco-Velázquez M., Aguirre-Alvarado C., Pestell R. G. // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2014. Vol. 23, Issue 3. P. 295–304. doi: <http://doi.org/10.1517/13543784.2014.867017>
8. Proteomic identification of a direct role for cyclin d1 in DNA damage repair / Jirawatnotai S., Hu Y., Livingston D. M., Sicinski P. // *Cancer Research*. 2012. Vol. 72, Issue 17. P. 4289–4293. doi: <http://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-3549>
9. Phosphorylation of cyclin D1 regulated by ATM or ATR controls cell cycle progression / Hitomi M., Yang K., Stacey A. W., Stacey D. W. // *Molecular and Cellular Biology*. 2008. Vol. 28, Issue 17. P. 5478–5493. doi: <http://doi.org/10.1128/mcb.02047-07>

10. Shimura, T., Kobayashi, J., Komatsu, K., Kunugita, N. (2014). DNA damage signaling guards against perturbation of cyclin D1 expression triggered by low-dose long-term fractionated radiation. *Oncogenesis*, 3 (12), e132–e132. doi: <http://doi.org/10.1038/oncsis.2014.48>
11. The cyclin D1 carboxyl regulatory domain controls the division and differentiation of hematopoietic cells / Chaves-Ferreira M., Krenn G., Vasseur F., Barinov A., Gonçalves P., Azogui O. et. al. // *Biology Direct*. 2016. Vol. 11, Issue 1. doi: <http://doi.org/10.1186/s13062-016-0122-9>
12. Cyclin D1 overexpression perturbs DNA replication and induces replication-associated DNA double-strand breaks in acquired radioresistant cells / Shimura T., Ochiai Y., Noma N., Oikawa T., Sano Y., Fukumoto M. // *Cell Cycle*. 2013. Vol. 12, Issue 5. P. 773–782. doi: <http://doi.org/10.4161/cc.23719>
13. Експресія білка Cyclin D1 та генів CCND1 і PKNP у мононуклеарах периферичної крові учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з різним станом імунітету / Базика Д. А., Кубашко А. В., Ільєнко І. М., Беляєв О. А., Плєскач О. Я. // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2015. № 20. С. 269–282.
14. Pestell R. G. New roles of cyclin D1 // *The American Journal of Pathology*. 2013. Vol. 183, Issue 1. P. 3–9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.03.001>
15. Casimiro M. C. Pestell R. G. Cyclin D1 induces chromosomal instability // *Oncotarget*. 2012. Vol. 3, Issue 3. P. 224–225. doi: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.476>
16. Коваленко А. Н. Чернобыльские очерки клинициста: монография. Николаев: ЧГУ им. Петра Могилы, 2012. 347 с.
17. The other side of the coin: the tumor-suppressive aspect of oncogenes and the oncogenic aspect of tumor-suppressive genes, such as those along the CCND-CDK4/6-RB axis / Lou X., Zhang J., Liu S., Xu N., Liao D. J. // *Cell Cycle*. 2014. Vol. 13, Issue 11. P. 1677–1693. doi: <http://doi.org/10.4161/cc.29082>
18. Acquired radioresistance of human tumor cells by DNA-PK/AKT/GSK3 β -mediated cyclin D1 overexpression / Shimura T., Kakuda S., Ochiai Y., Nakagawa H., Kuwahara Y., Takai Y. et. al. // *Oncogene*. 2010. Vol. 29, Issue 34. P. 4826–4837. doi: <http://doi.org/10.1038/onc.2010.238>
19. Shimura T., Fukumoto M., Kunugita N. The role of cyclin D1 in response to long-term exposure to ionizing radiation // *Cell Cycle*. 2013. Vol. 12, Issue 17. P. 2738–2743. doi: <http://doi.org/10.4161/cc.25746>

Received date 14.03.2019

Accepted date 08.04.2019

Published date 30.04.2019

Зварич Лілія Миколаївна, лаборант, Лабораторія імуноцитології, Інститут клінічної радіології, Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, Україна, 04050
E-mail: l.zvarych@ukr.net

Голярник Наталія Анатоліївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, Лабораторія імуноцитології, Інститут клінічної радіології, Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, Україна, 04050
E-mail: golyarnik@ua.fm

Ільєнко Ірина Миколаївна, доктор біологічних наук, завідувач лабораторії, Лабораторія імуноцитології, Інститут клінічної радіології, Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, Україна, 04050
E-mail: ilyenko@ukr.net