

METODE
MODERNE DE STUDIU
UTILIZATE ÎN CERCETAREA
EFFECTELOR MEDICO-BIOLOGICE
ALE EXPUȘILOR LA RADIAȚII IONIZANTE

Mariana GÎNCU,
Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Rezumat

În vederea cuantificării schimbărilor la nivel de celulă și moleculă, în radiobiologie sunt utilizați termenii **microdozimetrie** și **nanodozimetrie**. Microdozimetria determină schimbările care au loc sub acțiunea radiațiilor ionizante la nivel de celulă, iar nanodozimetria – la nivel de moleculă, inclusiv ADN. Evaluarea impactului accidentului nuclear de la CAE Cernobil asupra sănătății umane îi preocupă pe savanții întregii lumi, inclusiv pe cei din țările care au fost afectate direct: Ucraina, Republica Belarus și Federația Rusă. Populația Republicii Moldova de asemenea a suferit în urma acestui accident. Circa 3500 de persoane au participat la diminuarea consecințelor lui. În lucrarea de față sunt prezentate metodele de studiu al efectelor medico-biologice ale radiațiilor ionizante în cazul cercetării stării de sănătate a grupelor de risc: participanții la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobil și descendenții acestora de prima și a doua generație. În acest sens, au un rol considerabil metodele igienice de cercetare, metodele de cercetare a aspectelor clinice, metodele epidemiologice de cercetare, metodele citogenetice de cercetare a aberațiilor cromozomiale și testul micronucleilor, utilizate în biodozimetria persoanelor expuse la radiații ionizante.

Cuvinte-cheie: accidentul nuclear de la Cernobil, radiații ionizante, metode de studiu al efectelor medico-biologice ale radiațiilor ionizante, aberații cromozomiale, testul micronucleilor

Summary

Modern study methods used in the research of medical-biological effects of ionizing radiation exposures

In order to quantify changes at the cell and molecular level in radiobiology, the terms **microdosimetry** and **nanodosimetry** are used. Microdosimetry determines cellular changes that occur under the action of ionizing radiation, and nanodosimetry – at the molecular level, including DNA. Impact assessment of the Chernobyl nuclear accident is of concern to the world's researchers, including those from the countries directly affected: Ukraine, the Republic of Belarus and the Russian Federation. The population of the Republic of Moldova also suffered as a result of the Chernobyl accident. About 3500 people participated in the mitigation of the consequences of the accident. This paper is intended to expose the methods of study of the medical-biological effects of ionizing radiation in case of research on the health status of the risk groups: the participants in the mitigation of the consequences of the Chernobyl nuclear accident and their descendants of the first and second generations. In this respect, hygienic research methods, research methods of clinical aspects, epidemiological research methods, cytogenetic research methods of chromosomal aber-

rations and micronucleus test, used in ionizing radiation exposure biodosimetry.

Keywords: Chernobyl nuclear accident, ionizing radiation, methods of study of the medical-biological effects of ionizing radiation, chromosome aberrations, micronucleus test

Резюме

Современные методы исследования, используемые для изучения медико-биологических эффектов воздействия ионизирующего излучения

Для количественной оценки изменений на клеточном и молекулярном уровне в радиобиологии используются термины **микродозиметрия** и **нанодозиметрия**. Микродозиметрия определяет изменения, которые происходят под действием клеточного ионизирующего излучения, а нанодозиметрия – на молекулярном уровне, включая ДНК. Оценка воздействия аварии на Чернобыльской АЭС вызывает обеспокоенность ученых всего мира, в том числе из стран, непосредственно пострадавших: Украины, Республики Беларусь и Российской Федерации. Население Республики Молдова также пострадало в результате Чернобыльской аварии. Около 3500 человек приняли участие в ликвидации последствий аварии. Целью данной работы является раскрытие методов изучения медико-биологических эффектов ионизирующего излучения при исследовании состояния здоровья групп риска: участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и их потомков первого и второго поколений. В связи с этим применяются гигиенические методы исследования, методы исследования клинических аспектов, методы эпидемиологического исследования, цитогенетические методы исследования хромосомных aberrаций и микроядерного теста, используемые в biodozimetrii воздействия ионизирующего излучения.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, ионизирующее излучение, методы исследования медико-биологических эффектов ионизирующего излучения, хромосомные aberrации, микроядерный тест

Introducere

Politica Națională de Sănătate reprezintă un ansamblu de priorități și direcții de dezvoltare în domeniul sănătății, stabilite prin decizie politică pe termen de 15 ani, în scopul fortificării sănătății populației și reducerii inechităților dintre diferite grupuri sociale și regiuni ale țării. Politica Națională de Sănătate își propune crearea condițiilor optime pentru realizarea maximă a potențialului de sănătate al fiecărui individ pe parcursul întregii vieți și atin-

gera unor standarde adecvate de calitate a vieții populației. Obiectivele ei generale sunt: majorarea speranței de viață la naștere și sporirea duratei de viață sănătoasă; asigurarea calității vieții și reducerea diferențelor în termeni de sănătate pentru toate grupurile sociale; consolidarea parteneriatului intersectorial vizând fortificarea sănătății populației; sporirea responsabilității individului pentru propria sănătate [1].

Deteriorarea stării de sănătate a populației, determinată în mare măsură de creșterea riscurilor de extindere a bolilor netransmisibile și degradarea stării mediului ambiant, sporește indicii morbidității, mortalității și invalidității populației Republicii Moldova, ceea ce determină abordarea complexă a fenomenului întru elaborarea conceptelor și planurilor de acțiuni privind combaterea și controlul principalilor factori de risc. Organizația Mondială a Sănătății și centrele științifice din Comunitatea Europeană promovează, pe parcursul ultimilor ani, acțiuni conjugate de modificare a conceptelor bazate pe monitorizarea strictă a bolilor infecțioase, stării mediului, ocrotirii și educației pentru sănătate, examinând în profunzime starea populației, strategii întruchipate în conceptul Noii Sănătăți Publice. Acest fapt a impus elaborarea actelor legislative și desfășurarea activităților orientate spre monitorizarea și diminuarea factorilor de risc pentru bolile netransmisibile, precum și elaborarea recomandărilor privind eforturile intersectoriale de protecție și de promovare a sănătății [2, 3].

Evaluarea impactului accidentului nuclear de la Cernobîl (ANC) asupra sănătății reprezintă un experiment pe termen lung privind efectele expunerii la radiații ionizante a participanților la diminuarea consecințelor accidentului, descendenților acestora, precum și a populației [4].

Raportul Comitetului Științific al Națiunilor Unite pentru Efectele Radiațiilor Atomice (UNSCEAR) prevede principiile și criteriile pentru asigurarea calității revizuirii de către Comitet a studiilor epidemiologice privind expunerea la radiații, cu accent pe evaluarea punctelor forte și a limitărilor acestor studii. Totodată, este prezentată evaluarea studiilor epidemiologice care analizează riscul de cancer pe bază de doze individuale datorate expunerii la doze mici din surse de mediu, inclusiv limitările principale ale unor astfel de studii (de exemplu, aportul analizelor statistice, incertitudinea dozimetrică și confuzia).

Contaminarea cu radiații ionizante în urma declanșării ANC a bulversat comunitatea pentru energie nucleară prin declanșarea discordanțelor privind diagnosticarea efectelor biologice și a stării de sănătate a generațiilor actuale și viitoare. Totuși, în urma ANC a fost observată o creștere majoră la nivel celular prin deteriorarea acizilor nucleici, a pro-

teinelor și a altor componente, asociate expunerii la radiații ionizante [5].

Realizarea monitoringului radioecologic pe parcursul multor ani a stabilit influența radiațiilor ionizante, inclusiv a consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl, asupra poluării mediului ambiant și indicatorilor de sănătate [6, 7], fiind elaborate măsuri eficiente de diminuare a riscului în cauză [8, 9, 10].

În vederea prevenirii și/sau reducerii expunerii populației Republicii Moldova la radon (gaz radioactiv emanat din soluri și roci la dezintegrarea radiului), a fost efectuată determinarea concentrațiilor de radon atât în solurile și apele din diferite zone ale republicii, cât și în instituțiile medicale și încăperile de locuit/producere. Au fost stabilite valorile de referință ale radonului în încăperi pentru Republica Moldova, fiind elaborată *Metodologia monitorizării surselor naturale de radon (^{222}Rn) și evaluarea riscului radiologic pentru populația expusă*, în care se aduc argumente convingătoare despre necesitatea implementării unei strategii naționale și a unui plan de acțiuni în vederea diminuării riscului expunerii populației la sursele naturale, în special la radon [12].

Generarea de energii contribuie la acumularea deșeurilor radioactive cu un impact negativ semnificativ pentru mediul ambiant. Actualmente, sunt cunoscute tehnologii de tratare a deșeurilor radioactive, dar în urma utilizării lor se formează deșeuri de ordin secundar. În acest sens, prezintă un interes științifico-practic deosebit elaborarea și implementarea biotehnologiilor noi de reducere a riscului de poluare a mediului ambiant cu substanțe radioactive. A fost propusă o metodă originală de utilizare a microorganismelor nepatogene de fungi în vederea accelerării procesului de solubilizare a compușilor din roci, apă, minereuri, depozite de deșeuri etc., contaminate cu substanțe radioactive [13].

Rezultatele obținute au stat la baza elaborării și implementării unui nou concept de monitorizare radioecologică a teritoriului, care permite implicarea operativă în situații de accident sau de urgență radioecologică. A fost elaborat un concept fundamental de stabilire a efectelor biologice radioinduse în baza utilizării locilor-satelit ADN ca markeri moleculari în dozimetria biologică a persoanelor expuse la radiații ionizante, constituind un element nou în biologia moleculară. Totodată, se pune accentul pe studierea polimorfismului genelor responsabile de reparația afecțiunilor ADN-ului induse de radiațiile ionizante.

S-a demonstrat că persoanele expuse la stres radiogen au un statut imunologic compromis, însoțit de mutagenезă radioindusă sporită, din cauza radicalilor liberi ce condiționează modificarea indicilor imunității T-celulare și diminuează rezistența organismului. Acest fapt a condiționat necesitatea elaborării

și implementării măsurilor de evaluare și de reglare a reacțiilor imune în vederea prevenirii declanșării maladiilor canceroase care, de obicei, se manifestă pe fondul dereglării imunității. Astfel, a fost elaborată și patentată o metodă originală de evaluare individuală a statutului imun la persoanele expuse la radiații ionizante. Implementarea procedurii elaborat a permis evidențierea unei corelații semnificative între expresia indicelui de tensionare a răspunsului imun și derularea clinică a patologiilor [11].

Așadar, scopul lucrării constă în elucidarea metodelor moderne utilizate pentru detectarea efectelor medico-biologice la persoanele expuse la radiații ionizante, cum ar fi participanții la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la CAE Cernobîl și descendenții acestora de prima și a doua generație.

Material și metode

Studiul propus include un eșantion constituit din participanți la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl (PDCANC) (n=320) și descendenți ai acestora de prima generație din Republica Moldova, cu vârsta mai mare de 18 ani, de ambele sexe, și descendenți din a doua generație – adulți și copii cu vârsta de la 14 ani. Potențialii subiecți ai cercetării au fost identificați aleatoriu, ținând cont de mărimea eșantionului calculat din numărul total al PDCANC și descendenții acestora din prima și a doua generație din Republica Moldova.

Datele privind starea de sănătate a grupului populațional, precum și cele individuale vor fi codate, reprezentând condițiile de expunere a părinților la factorul de risc radiațional; cât timp s-a aflat subiectul în zona de expunere la radiații ionizante; doza care a primit-o, înregistrată în livretul militar sau în cărticica personală; sexul, vârsta, patologia diagnosticată, gradul de invaliditate, morbiditatea și alte componente. Informația primară va fi colectată din cadrul instituțiilor ce curează grupurile respective, Asociația Curativ-Sanatorială și de Recuperare a Cancelariei de Stat a Republicii Moldova (PDCANC și descendenții de prima generație) și Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului (descendenții de generația a doua).

Grupurile cercetate prezintă interes științific genetic major pentru Republica Moldova. Rezultatele cercetărilor nu presupun examinarea datelor personale private.

Cercetarea va fi realizată în câteva etape, având la bază principiile metodologiei moderne și cerințele înaintate față de un studiu științific, și va cuprinde anii 1986-2017 (figura 1).

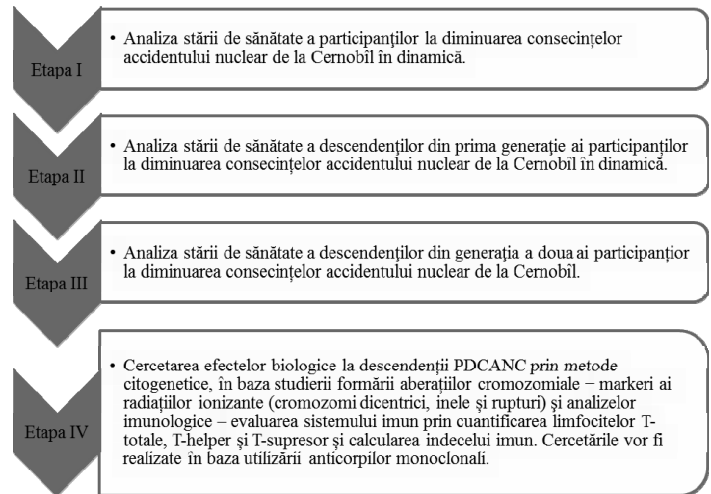


Figura 1. Algoritmul studiului selectiv

Primele trei etape cuprind analiza stării de sănătate a participanților la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl, descendenților din prima și din a doua generație, datele fiind colectate din cadrul Asociației Curativ-Sanitoriale și de Recuperare a Cancelariei de Stat a Republicii Moldova și din IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Etapa a patra va include investigațiile de laborator, fiind incluși în studiu doar descendenții din prima și din a doua generație a PDCANC care sunt curați de medicii de familie, de la care se vor recolta probe de sânge în cantitate de 5 ml în eprubete speciale, codificate și transportate, pentru a fi studiate prin metode citogenetice și imunologice, la Agenția Națională pentru Sănătate Publică, în cadrul proiectelor instituționale de cercetare.

Aceste cercetări sunt efectuate în baza unor contracte interinstituționale ale ANSP cu instituțiile ce curează grupurile de persoane incluse în studiul respectiv.

Metodele igienice de cercetare

În Republica Moldova, problema expunerii la radiații ionizante ține de consecințele ANC, de acumularea deșeurilor radioactive ca rezultat al investigațiilor de terapie cu radiații ionizante și radiodiagnostic, precum și de unele activități industriale și cercetări științifice. Accidentul nuclear de la Cernobîl a avut consecințe majore atât prin poluarea radioactivă a teritoriului, cât și prin afectarea stării de sănătate a PDCANC, a descendenților acestora și a populației generale. Fondul de expoziție gama în primele zile după ANC a fost evaluat la circa 60 $\mu\text{R/h}$, iar în unele regiuni din Nord – 100 $\mu\text{R/h}$, valorile alarmante constituind 25 $\mu\text{R/h}$ [12, 14].

Lucrarea științifică va avea un caracter descriptiv integral pentru analiza stării de sănătate a subiecților pe perioada 1986-2017, generalizând datele cu privire la morbiditatea celor expuși la radiații ionizante.

Metodele de cercetare a aspectelor clinice

Studiul va fi axat pe cercetarea unui eșantion ($n=320$) care include PDCANC și descendenții acestora, în vederea detectării consecințelor medico-sociale ale accidentului nuclear de la Cernobîl. Va fi efectuată evaluarea în dinamică a particularităților clinice ale patologiilor expușilor la radiații ionizante – participanții la diminuarea consecințelor avariei nucleare și descendenții acestora în prima și în a doua generație, inclusiv evaluarea incidenței maladiilor neoplazice la grupele de risc expuse la radiații ionizante. Informațiile despre participanții în studiu vor fi culese din registrele expușilor la radiații ionizante aflați în evidență în cadrul Asociației Curativ-Sanatoriale și de Recuperare a Cancelariei de Stat a Republicii Moldova și în IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Probele de laborator – analiza hemoleucogramei, glucoza sângelui, analiza sumară a urinei, probele biochimice și imunologice – vor fi colectate din laboratoarele specializate. Investigațiile paraclinice includ analiza ECG, FGSD, EEG, ECO-EG, REG, USG.

Metodele epidemiologice de cercetare

Pentru realizarea obiectivelor stabilite, vor fi efectuate studii descriptive integrale pentru perioada 1986-2018 și studii de cohortă prospective cu componenta retrospectivă, cu utilizarea metodelor moderne de cercetare.

Studiile descriptive descriu caracteristicile grupului-țintă, factorii socioeconomi, pentru a cunoaște situația la momentul respectiv a participanților la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl. Aceste cercetări nu încearcă să caute prezența unor asociații epidemiologice, ci permit generalizarea ipotezelor privind asociațiile epidemiologice, ipoteze care pot fi testate și demonstrate. Cunoștințele fundamentale furnizate de studiile descriptive sunt cheia de succes în planificarea programelor de prevenire și tratament [15].

Studiile de cohortă de tip descriptiv permit calcularea eșantionului pentru cercetare în baza unor formule [16].

Eșantionul reprezentativ a fost calculat în baza formulei respective:

$$n = P(1-P) (Z\alpha/d)^2,$$

unde d este distanța sau toleranța – $d=0,05$; α – nivelul de încredere că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95,0% de veridicitate a rezultatelor obținute $Z\alpha=1,96$; P – conform datelor bibliografice [16–21], impactul negativ asupra sănătății PDCANC constituie în medie 75,0% ($P=0,75$) [23].

Introducând datele în formulă, am obținut: $n = 0,75 \times 0,25 (1,96/0,05)^2 = 288$ cu rata de 10,0% lip-

să de răspuns, eșantionul reprezentativ este de 320 de participanți la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl și descendenții ai acestora.

Pentru rezultatul final, trebuie utilizată media aritmetică a rezultatelor a două determinări paralele în laborator. Discrepanța admisă în rezultatele a două determinări paralele la $P=0,95$ nu trebuie să depășească 10% în raport cu media aritmetică. Rezultatul final este rotunjit la a doua zecimală.

Studiul de cohortă prospectiv cu componenta retrospectivă ține de identificarea bolilor în rândul PDCANC și al descendenților acestora, cu efectuarea analizei retrospective prin colectarea datelor din trecut din cadrul instituțiilor medicale ce curează subiecții expuși cercetării date [15].

Metodele diagnosticului de laborator cu utilizarea substraturilor biologice ale organismului uman

Vor fi realizate investigații de laborator cu utilizarea metodelor citogenetice și genetico-moleculare de analiză a reacției de răspuns a organismului expus la stresul cauzat de radiațiile ionizante la nivel de celulă și ADN. Metode imunologice: evaluarea indicatorilor imunității tisulare, în special a subclaselor de T-limfocite: T-limfocite totale, T-helper și T-supresor. Studiul preconizat va fi efectuat în cadrul Laboratorului Științific *Igiena Radiațiilor și Radiobiologie* al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, în cadrul proiectelor instituționale de cercetare.

Totodată, prezintă interes elucidarea mecanismelor de acțiune a radiațiilor ionizante asupra sănătății la nivel molecular, inclusiv asupra ADN-ului. Este foarte importantă determinarea influenței polimorfismului genelor responsabile de mecanismele de reparație a leziunilor ADN-lui, induse de acțiunea radiațiilor ionizante. În vederea stabilirii consecințelor accidentul nuclear de la Cernobîl și a efectelor tardive asupra stării de sănătate a participanților la diminuarea consecințelor catastrofei nucleare și a descendenților acestora, este necesară studierea dinamicii structurii morbidității generale și prin maladii cancerigene în cadrul grupului de risc menționat.

Metoda de cercetare a micronucleilor prin microdozimetria expușilor la radiații ionizante

Investigațiile citogenetice în microdozimetrie sunt destinate pentru a stabili reacțiile celulare la acțiunea radiațiilor ionizante. Determinarea numărului de micronuclei este o metodă rapidă (expres), care permite estimarea nivelului de expunere a persoanei la factorii stresanți, inclusiv la radiații ionizante, în termen limitat, fiind utilă și ca test-screening în caz de accident/incident nuclear.

Principiul metodei constă în cuantificarea micronucleilor formați. Testul respectiv pare a fi un indicator mai puțin costisitor de evaluare a lezării cromozomilor din cauza expunerii la radiații sau la alți factori clas-

togeni. Testul micronucleilor este o alternativă simplă pentru analizarea cromozomilor în metafază, având și avantajul detectării atât a agenților clastogeni, cât și a celor aneuploidogeni [24, 25, 26].

Mecanismul de producere a micronucleilor

Numeroase aberații cromozomiale, ca rupturi sau schimburi cromozomiale și cromatidiene, implică formarea fragmentelor acentrice. Acestea, neavând centromer, nu pot participa în mitoză și în consecință vor fi încorporate numai în una din cele două celule-fiice [27]. În celulă, fragmentul respectiv poate fuziona cu nucleul sau poate rămâne în citoplasmă, formând un micronucleu. Micronucleii pot lua naștere și din diverse configurații aberante cu mai mult de un centromer, deoarece aceste structuri determină frecvent complicații în timpul anafazei [28]. De asemenea, micronucleii se pot forma și din cromozomi cu configurație normală, dar care sunt anihilați prin deteriorarea fusului mitotic. Întrucât nu toate tipurile de aberații cromozomiale produc fragmente acentrice și pentru că nu toate fragmentele acentrice sunt convertite în micronuclei, frecvența observabilă a micronucleilor poate subestima efectul total asupra cromozomilor.

Micronucleii apar în telofaza primei mitoze după tratament. Odată formați, ei pot să persiste și să se acumuleze în citoplasmă de-a lungul multor cicluri celulare, și apoi să dispară gradat prin diluție și, probabil, prin autoliză.

Numărul de micronuclei poate fi subestimat, dacă culturile nu au respectat timpul optim de creștere sau dacă acestea nu au proliferat corespunzător [29, 30]. Micronucleii trebuie numărați în celulele care au trecut de prima diviziune nucleară după acțiunea genotoxică [29].

Există o dependență clară între frecvența micronucleilor și celulele care se divid imediat după expunerea la agenți genotoxici [31].

Microscopia ne permite să diferențiem celule binucleate (figura 2), tetrade (figura 3), celule binucleate cu un micronucleu (figura 4), celule binucleate cu doi micronuclei (figura 5), care și reprezintă aberațiile cromozomiale cauzate de radiațiile ionizante.

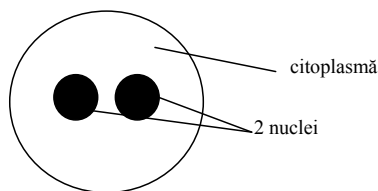


Figura 2. Celulă binucleată

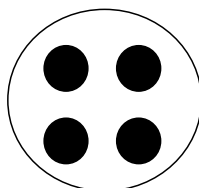


Figura 3. Tetrade

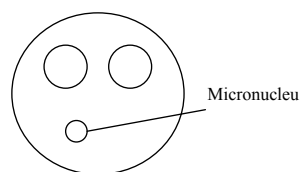


Figura 4. Celulă binucleată cu un micronucleu

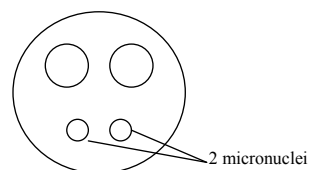


Figura 5. Celulă binucleată cu doi micronuclei

Pentru studierea aberațiilor cromozomiale, cultura se crește 48 de ore, iar cu două ore înainte (la 46 ore) se adaugă colhicină sau colcemidă pulbere (sau demecolcină lichidă) – 10 $\mu\text{g/ml}$. Se solubilizează în apă distilată sterilă sau în mediu RPMI nesuplementat. Pentru cariotipare, cultura este de 72 de ore și colcemida se adaugă cu 15 minute înainte de expirarea timpului.

La fiecare pacient se analizează câte 1000 de celule binucleate și se întocmește o fișă de citire a micronucleilor.

Metodele de evaluare statistică a rezultatelor

Tehnologia de selectare a eșantioanelor de cercetare, precum și interpretarea rezultatelor studiului, se vor baza pe metode statistice tradiționale, asigurând gradul de confidențialitate și de reprezentativitate a datelor. Prelucrarea statistică a rezultatelor va fi efectuată în baza programelor computerizate Microsoft Excel, STATISTICA 7 și Epi InfoTM.

Concluzii

1. Studiul va conține rezultate originale cu privire la datele din Registrele expușilor la radiații ionizante, aflați în evidența Asociației Curativ-Sanatoriale și de Recuperare a Cancelariei de Stat a Republicii Moldova și a IMSP Institutul Mamei și Copilului: participanții la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl și descendenții ai acestora, iar feedbackul pozitiv va avea ca scop utilizarea datelor pentru optimizarea supravegherii sanitare, cu evaluarea riscului asociat expunerii la radiații ionizante, inclusiv a stresului radiațional, și pentru elaborarea măsurilor de protecție și de profilaxie.

2. Baza de date va fi constituită din informațiile obținute în urma studiului și din situația actuală din Republica Moldova privind expușii la radiații ionizante, pentru monitorizarea stării de sănătate în dinamică și supravegherea grupurilor-țintă cu risc major de expunere la radiații ionizante.

3. Datele obținute în cadrul cercetării vor servi ca suport pentru elaborarea măsurilor adecvate ce vor crește gradul de conștientizare și cunoștințele populației, vor contribui la reducerea nivelului de expunere la radiații ionizante și a riscului asociat expunerii la aceste radiații.

Bibliografie

1. *Politica Națională de Sănătate*, aprobată prin Hotărârea de Guvern nr. 886 din 06.08.2007. In: Monitorul Oficial al Republicii Moldova din 17.08.2007, nr. 127-130, art. 931.
2. Brown L. *World on the Edge: How to Prevent Environmental and Economic Collapse*. Earth Policy Institute, 2011, 174 p.; *Self-assessment tool for public health services in Europe*. May 2009, 64 p.
3. Bahnarel I., Corețchi L. ș.a. *Fundamentarea științifică și implementarea conceptului Noii Sănătăți Publice în Republica Moldova*. In: Akademos, 4/2015, nr. 53, pp. 52-58.
4. Bahnarel I., Corețchi L., Moldovan M. *Medical and biological aspects of the Chernobyl nuclear accident influence on the population of the Republic of Moldova*. Ch.: Î.S.F.E.-P., Tipografia Centrală, 2006, 160 p. ISBN 978-9975-78-176-3.
5. UNSCEAR 2017 Report. *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation*. Sales no. E.18.IX.1; ISBN: 978-92-1-142322-8; e-ISBN: 978-92-1-362680-1.
6. Bahnarel I., Corețchi L., Moldovan M. *Aspecte medicobiologice ale acțiunii accidentului nuclear de la Cernobil asupra populației Republicii Moldova*. 2005. 152 p.
7. Corețchi L., Bahnarel I. et al. *Health effects of children of the Chernobyl NPP accident consequences liquidation participants*. In: Engaging the public to fight the consequences of terrorism and disasters. NATO Workshop, 2-4 June, 2014, NATO Science for peace and Security Series E: Human and Societal Dynamics, vol. 120. IOS Press, 2015, pp. 275-285.
8. *Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 632 din 24.08.2011 cu privire la aprobarea "Regulamentului sanitar privind radioprotecția și securitatea radiologică în practicile de radioterapie"*. In: Monitorul Oficial al Republicii Moldova din 06.09.2011, nr. 147.
9. *Lege privind desfășurarea în siguranță a activităților nucleare și radiologice*. Nr. 132 din 08.06.2012.
10. *Regulamentul privind controlul și supravegherea de stat a activităților nucleare și radiologice*, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 1220 din 30.10.2008. In: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 07.11.2008, nr. 198-200 art. 1231.
11. Bahnarel I., Corețchi L. ș.a. *Fundamentarea științifică și implementarea conceptului noii sănătăți publice în Republica Moldova*. In: Akademos, 2015, nr. 4, pp. 52-58.
12. Corețchi L., Bahnarel I. *Evaluarea sanitar-igienică a concentrației radonului și descendenților săi în solurile Republicii Moldova*. In: Buletinul AȘM. Științe Medicale, 2017, nr. 1(53). ISSN: 1857-0011.
13. Corețchi L., Bahnarel I., Frunze N., Spînu C. (MD). *Brevet de invenție nr. 161. 3657 G2, MD, C 12 N 1/14. Tulpină de fungi Penicillium viride 2 pentru solubilizarea compușilor insolubili ai cobaltului*. Cerere depusă 25.12.2007, BOPI, nr. 7/2008.
14. Corețchi L., Cojocari A., Bahnarel I., Plăvan I. *Supravegherea stării de sănătate a descendenților participanților la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobil*. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2016, nr. 1(65). ISSN: 1729-8687.
15. Tintiuc D., Badan V., Raevschi E. ș.a. *Biostatistica și metodologia cercetării științifice*. 2011, pp. 208-230.
16. Spinei L. *Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate*. Chișinău, 2012, pp. 7-42.
17. Corețchi L., Bahnarel I. *Medical and biological aspects of the Chernobyl nuclear accident: influence on the population of the Republic of Moldova*. In: Optimization of disaster forecasting and prevention measures in the context of human and social dynamics. NATO Science for peace and Security Series E: Human and Societal Dynamics, vol. 52. IOS Press Amsterdam-Berlin-Tokyo-Washington, 2009, pp. 226-237.
18. World Health Organization. *1986-2016: Chernobyl at 30*, 25 Aprilie, 2016.
19. *Health effects due to radiation from the Chernobyl accident*. Report of United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2011.
20. Bogdanova T. et al. *Histopathological features of papillary thyroid carcinomas detected during four screening examinations of a Ukrainian-American cohort*. In: Br. J. Cancer, 2015, nr. 113(11), pp. 1556-1564. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26625214>. Accesat 21 septembrie 2018.
21. Кузьмина Е.Г. и др. *Иммунитет ликвидаторов в отдаленные сроки после чернобыльской аварии*. В: Международная научно-практическая конференция "Медицинские Радиологические Последствия Чернобыля: Прогноз и Фактические Данные спустя 30 Лет". Обнинск, 2016, с. 74.
22. Неронова Е.Г., Алексанин С.С. *Исследование генетических эффектов в соматических клетках участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в послеаварийном периоде*. В: Международная научно-практическая конференция "Медицинские Радиологические Последствия Чернобыля: Прогноз и Фактические Данные спустя 30 Лет". Обнинск, 2016, с. 98.
23. Spinei L., S. Ștefăneț, C. Moraru ș.a. *Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare*. Chișinău, 2006, pp. 167-168.
24. Jin Y.B., Kang G.Y., Lee J.S., et al. *Effects on micronuclei formation of 60-Hz electromagnetic field exposure with ionizing radiation, hydrogen peroxide, or c-Myc over expression*. U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health. In: Divisions of Radiation Effects, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences. Seoul, Korea, 2012, nr. 88(4), pp. 374-380.
25. Ropolo M., Balia C., Roggieri P., et al. *The micronucleus assay as a biological dosimeter in hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation*. IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST, Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova, Italy. In: Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2012, nr. 747(1), pp. 7-13.
26. Thomas P., Fenech M. *Cytokinesis-block micronucleus cytome assay in lymphocytes*. U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health. CSIRO Human Nutrition, Adelaide, SA, Australia. In: Methods Mol. Biol., 2011, nr. 682, pp. 217-234.
27. Nodiți M. *Citogenetica expunerii la radiații ionizante*. 1999. 163 p.
28. *Biological effects of ionizing radiation, electromagnetic fields and chemical toxic agents*. 2001, IFIN-HH.
29. *Biological dosimetry*. Technical reports IAEA, Series 260.
30. Fenech M. *The lymphocyte cytokinesis-block micronucleus cytome assay and its application in radiation biodosimetry*. U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health. CSIRO, PO Box 10041, Adelaide BC SA 5000, Australia. In: Health Phys., 2010, Feb., nr. 98(2), pp. 234-243. doi: 10.1097/HP.0b013e3181b85044
31. Vral Anne, M. Fenech, H. Thierens. *The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionising radiation exposure*. In: Oxford Journal, 2010, pp. 11-17.

Mariana Gîncu, doctorandă,
 Agenția Națională pentru Sănătate Publică,
 tel.: 068170224;
 e-mail: mariana.gincu.cigolea@gmail.com