

М.М. Ткаченко, Т.Ф. Любарець

Генетичні наслідки віддалених стохастичних ефектів іонізуючого випромінювання

В огляді представлені теоретичні та практичні дані щодо виявлення ушкоджень генетичного матеріалу в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, з використанням сучасних методів обстеження. Аналізуються механізми розвитку генетичних ушкоджень як підґрунтя канцерогенезу в опромінених у різних дозах осіб.

Ключові слова: гени, індетерміністичні ефекти, іонізуюче випромінювання, мутації, хромосоми.

У центрі уваги науковців, починаючи з середини 20-х років минулого сторіччя, знаходяться побічні наслідки впливу іонізуючого випромінювання (ІВ), включаючи і його канцерогенні та мутагенні ефекти. Накопичений більше ніж сторічний досвід спостереження за особами, які зазнали впливу ІВ у зв'язку з професійним та/або аварійним “переопроміненням”, дав змогу систематизувати виявлені наслідки і розподілити їх на індетерміністичні (стохастичні) та детерміністичні (нестохастичні).

Індетерміністичні (від лат. *determinare* – визначати, зумовлювати) або стохастичні (від гр. *stochos* – мішень), випадкові ефекти за визначенням Міжнародного комітету з радіаційного захисту (МКРЗ) – “це ті ефекти, для яких вірогідність виникнення, а не його тяжкість, розглядається як функція дози без порогу” (публікація МКРЗ № 26). Іноді їх називають віддаленими наслідками опромінення. Для стохастичних впливів дозовий поріг відсутній, і ймовірність їх виникнення існує при опроміненні в будь-якій дозі, відмінній від нуля. Дозозалежною є не ступінь тяжкості виникнення наслідків. Науковий комітет з

питань дії атомної радіації (НКДАР) і МКРЗ дійшли висновку, що доведено існування лише двох основних видів стохастичних ефектів опромінення: виникнення злоякісних пухлин і ушкоджень генетичного матеріалу, що спричиняють захворювання у наступних, народжених від опромінених осіб, поколінь.

Нині накопичений значний досвід щодо виявлення радіаційно-індукованих ушкоджень генетичного матеріалу в соматичних клітинах людини. Для біоіндикації радіаційного впливу широко застосовуються цитогенетичні методи дослідження, оскільки культура лімфоцитів людини дає змогу достатньо точно визначити саме ІВ як мутагенний чинник. Матеріали численних вітчизняних і зарубіжних цитогенетичних досліджень стали основою для розробки рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародної агенції з питань дії атомної енергії (МАГАТЕ), НКДАР ООН щодо практичного використання цього методу як біологічної дозиметрії (ICRP, 1974; UNSCEAR, 1982) [10, 23, 22, 37, 30]. Подальшими дослідженнями було показано, що вміст хромосомних аберацій нестабільного типу в

лімфоцитах дає можливість визначати дозу ІВ у найближчі терміни після опромінення. Але у віддаленому періоді кількість традиційних маркерів (дицентричних, поліцентричних хромосом, центричних кілець, фрагментів) поступово знижується внаслідок оновлення лімфоцитарної популяції, що ускладнює оцінку отриманої дози. У зв'язку з цим на теперішній час окрім стандартного застосовуються такі специфічні забарвлення хромосом, як G-диференційоване та флуоресцентне з використанням *in situ* гібридизації клітин (FISH-метод). Ці методи дають можливість виявляти не лише нестабільні (дицентрики, центричні кільця), але й стабільні аберації хромосом (транслокації, інсерції, інверсії), які можуть бути потенційним джерелом малігнізованих клітин [20, 21, 25].

Цитогенетичне обстеження працівників ядерно-хімічних підприємств у віддаленому періоді після припинення професійного контакту з ІВ свідчить про підвищення у них частоти нестабільних хромосомних аберацій [25]. У осіб, які зазнали гострого аварійного опромінення з наступним розвитком гострої променевої хвороби (ГПХ), у віддаленому (10 і понад років) пострадіаційному періоді середня частота як нестабільних, так і стабільних хромосомних аберацій суттєво зростала. Частота стабільних (транслокації) аберацій значно перевищувала таку нестабільних (дицентрики). Середня частота стабільних аберацій (повні та неповні транслокації), виявлених методом FISH, збігалася з частотою обмінних стабільних аберацій, які визначалися з використанням методу повного каріотипування G-диференційованого забарвлених хромосом.

Обстеження учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) у 1986 р. через 5–20 років після опромінення дало змогу визначити терміни, протягом яких частота аберацій хромосом зменшується вдвічі: для дицентриків цей термін становить 3 роки, для відсотка клітин з дицентриками – 3,7 року, для всіх неста-

більних аберацій – 3,6 року, для клітин з нестабільними абераціями хромосом – 4,4 року [8]. Через 20 років у осіб цієї групи сумарна кількість цитогенетичних маркерів радіаційного впливу залежала від отриманих доз ІВ і становила для обстежених з дозовими навантаженнями 0,7–2,3 Гр – 30 %, 2,8–4,3 Гр – 50 %, при інкорпорованих дозах 4,7–9,8 Гр – 90 %.

Особливістю цитогенетичних змін в УЛНА на ЧАЕС було виявлення в 10 % випадків мультиаберантних (МАБ) клітин у популяції лімфоцитів периферичної крові, в індукції яких певну роль відіграють α -випромінюючі радіонукліди [18]. Частота появи МАБ-клітин (на 1000 клітин) становила 0,82–24,9 при їх відсутності у осіб контрольної групи. Частота появи дицентриків і центричних кілець у немультіаберантних клітинах у цій самій групі УЛНА більше ніж удвічі перевищувала їх кількість порівняно з іншими опроміненими клітинами. Кореляційної залежності між дозою опромінення, кількістю інкорпорованого ^{137}Cs та частотою появи МАБ-клітин не виявлено. Цей феномен в УЛНА узгоджується з даними літератури: подібні зміни спостерігали у жителів Хіросіми та Нагасакі, які зазнали атомного бомбардування [46], у осіб, які народилися від опромінених батьків, а також у дитячого та дорослого населення, яке проживає на територіях, забруднених радіонуклідами внаслідок Чорнобильської катастрофи. Цитогенетичне обстеження дітей в Україні, опромінених внутрішньоутробно у віддаленому післяаварійному періоді свідчить про підвищення структурних аномалій хромосом з переважанням стабільних ушкоджень і переважною локалізацією розривів у них 1–3, 5, 7, 11, 13, 17 [15]. У дітей, які зазнали тривалої дії радіаційного чинника в період внутрішньоутробного розвитку і на наступних етапах онтогенезу, спостерігається збільшення частоти як стабільних, так і нестабільних індукованих ІВ хромосомних аберацій і підвищена пошкоджуваність хромосом 1, 4, 5, 9, 17, 22. У обох категорій

постраждалих дітей виявлена кореляція між еквівалентною дозою опромінення червоного кісткового мозку та кількістю аберацій клітин і типом хромосомних аберацій.

Селективний цитогенетичний моніторинг критичних груп постраждалого населення України свідчить, що у різні терміни після опромінення частота аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові (як інтегральних, так і специфічних для дії ІВ *in vivo*) вірогідно перевищує дозаварійні показники, характерні для спонтанного хромосомного мутагенезу [17]. Підвищена частота хромосомних аберацій виявлена у дітей, які зазнали комбінованого опромінення ^{131}I і ^{137}Cs , особливо на ендемічних за йодом територіях. Установлено взаємозв'язок тиреоїдної патології і хромосомної нестабільності соматичних клітин людини [47]. Виявлено віддалений цитогенетичний ефект у послідовних генераціях клітин у нащадків опромінених батьків, що свідчить про існування трансмісії хромосомної нестабільності [4].

Результати цитогенетичного обстеження дітей, які проживають на контамінованих радіонуклідами територіях Росії та Білорусі протягом 17 років після аварії на ЧАЕС і зазнають впливу малих доз опромінення, показали суттєве (в 2–5 разів порівняно з контролем) підвищення стабільних і нестабільних хромосомних аберацій, у тому числі дицентричних хромосом і центричних кілець [14, 24]. Водночас не виявлено достовірного зв'язку між частотою виявлення хромосомних аберацій і захворюваністю.

У внутрішньоутробно опромінених дітей цих самих регіонів частота нестабільних і стабільних хромосомних аберацій була ще більшою та перевищувала контрольні значення у 3–6 разів [14, 24]. Рівень цитогенетичних порушень залежав від стадії ембріонального розвитку – найвища частота аберацій хромосомного типу, а також сумарна частота дицентриків і центричних кілець спостерігалася в першому гестаційному періоді (0–8 тиж) і була у всіх опромінених дітей. Для дітей цієї

групи встановлена кореляція між підвищеним рівнем цитогенетичних порушень і наявністю патології щитоподібної залози, органів травного тракту та дихальної системи.

Методи визначення соматичних мутацій генів у стовбурових клітинах, які зберігають життєздатність протягом тривалого часу, дають змогу більш коректно оцінити ступінь впливу ІВ на організм порівняно з цитогенетичним обстеженням. Виявлення мутацій генів також дає можливість прогнозувати ризик канцерогенезу у опромінених осіб на більш ранніх етапах обстеження порівняно зі структурними мутаціями. Наявність мутацій такого типу можливо оцінити за допомогою виявлення або відсутності білкових продуктів синтезу відповідних генів. Дослідження мутацій генів, які зумовлені впливом радіаційного чинника, надає можливість виявляти невеликі за розміром ушкодження ДНК, які призводять до нестабільності геному у нащадків опромінених клітин.

Відомі нині генетичні наслідки дії ІВ поділяють на ранні та віддалені. До ранніх належать ефекти, які проявляються загибеллю нащадків опромінених батьків на різних етапах онтогенезу, появою вроджених дефектів і аномалій розвитку. До віддалених генетичних ефектів опромінення відносять підвищений ризик канцерогенезу та фізіологічна неповноцінність нащадків опромінених батьків.

Аналіз генетичних наслідків опромінення є досить складним, оскільки ті або інші генетичні дефекти мають приблизно 10 % новонароджених і важко відокремити випадки, зумовлені впливом саме радіаційного чинника. Експертні оцінки показують, що хронічне опромінення протягом 30 років з сумарним дозовим навантаженням 1 Зв призводить до появи приблизно 2000 випадків генетичних захворювань на кожний мільйон новонароджених від опромінених батьків.

У віддалені терміни після опромінення на стан геному соматичних клітин можуть впливати різноманітні фактори, які як збільшуватимуть, так і зменшуватимуть ступінь

ушкодження генетичного матеріалу [11]. З часом у пострадіаційному періоді відбувається елімінація частини соматичних клітин з мутаціями [43, 48]. Насамперед гинуть клітини з грубими порушеннями, які впливають на життєздатність. Потім, внаслідок природного оновлення популяцій клітин, які диференціюються, починається елімінація мутантних клітин з обмеженим терміном життя. Елімінація клітин з ушкодженим генетичним матеріалом може проходити різними шляхами, у тому числі – через апоптоз [10]. У деяких роботах показана наявність взаємозв'язку ступеня ушкодження ДНК, що спостерігається в мутантних клітинах, та інтенсивності процесів апоптозу.

Найбільш тривало зберігаються хромосомні та генні мутації, які не впливають на життєздатність, поділ клітини та які виникли в клітинах з тривалим терміном життя, наприклад у стовбурових гемопоетичних елементах. З іншого боку встановлено, що вплив радіаційного чинника не обмежується тими змінами, які можуть бути виявлені безпосередньо після опромінення [2, 13, 42]. Експериментальними дослідженнями показано, що у віддалені терміни після дії ІВ у частини нащадків опромінених клітин може виникати нестабільність геному. Застосування методу оцінки мутацій генів, який базується на визначенні частоти мутантних за генами Т-клітинного рецептора (TCR) лімфоцитів периферичної крові [40], дає змогу дослідити віддалені мутагенні ефекти опромінення соматичних клітин, у тому числі мутації, які виникають *de novo* внаслідок можливої нестабільності геному. Мутації генів у клітинах периферичної крові також можливо оцінити з використанням глікофоринового тесту.

У віддалені терміни від 10 до 40 років після гострого опромінення в дозах 0,5–6,0 Гр у третини осіб встановлено підвищення частоти TCR-мутантних лімфоцитів [11]. Через 10 років після пролонгованого опромінення в дозах до 0,25 Гр 15 % обстежених також спостерігається збільшення кількості TCR-

мутантних лімфоцитів, яке у частини осіб залежить від віку на момент опромінення. За умов інкорпорації радіоактивного плутонію у 74 % людей виявлено збільшення кількості цього показника. У частини УЛНА на ЧАЕС з дозами опромінення до 0,25 Гр через 9–13 років підвищилося число TCR-мутантних клітин, що свідчить про нестабільність геному соматичних клітин і потребує виділення груп ризику щодо онкологічної патології.

Дослідження свідчать, що частота виявлення TCR-мутантних клітин корелює з дозованим навантаженням протягом 4 років після опромінення [10]. Вплив ІВ у діапазоні малих доз зумовлює підвищення цього показника і підтверджує наявність радіаційно-індукованої генетичної нестабільності таких клітин, яка у частини опромінених зберігається протягом тривалого (9–17 років) часу та залежить від віку осіб на момент контакту з радіаційним чинником.

У найближчі терміни після впливу ІВ кількість еритроцитів з мутаціями локусу глікофору А на одиницю дози залежить від її потужності: при пролонгованій дії радіаційного чинника їх відсоток в три рази нижчий, ніж при гострому опроміненні [10]. За умови пролонгованого опромінення частота виявлення таких клітин на одиницю дози корелює з тривалістю контакту з радіаційним чинником і збільшується при скороченні цього періоду. В осіб, які зазнали дії ІВ в діапазоні малих доз (до 0,25 Гр), не відмічено підвищення кількості глікофорин-А-мутантних клітин.

Радіаційно зумовлені генетичні ефекти залежать від стадії онтогенезу на момент дії радіаційного чинника [19]. Генетичні зміни в соматичних клітинах, які оцінюються за частотою виявлення TCR-мутантних лімфоцитів, найбільш виражені в опромінених у пренатальному періоді розвитку. Встановлені якісні відмінності щодо частоти виявлення мутантних клітин у опромінених в пренатальному (в усіх осіб) і постнатальному періодах (у 12–18 % осіб). Ця закономірність спосте-

рігається у різних контингентів опромінених (жителі забруднених радіонуклідами територій, УЛНА, працівники атомної промисловості). Кількість TCR-мутантних лімфоцитів в УЛНА і професійних працівників обернено пропорційна віку на момент контакту з ІВ.

Нестабільність геному виявлено у дітей, які народились у батьків, опромінених з приводу пухлинних захворювань, а також у дітей УЛНА на ЧАЕС [1, 6, 27]. Цей факт є свідченням того, що опромінення батьків дестабілізує спадковий апарат нащадків, збільшує ймовірність мутації в будь-яких генах і, зокрема, в тих, які відповідальні за процеси злоякісної трансформації. Отримані результати узгоджуються з даними експерименту щодо передачі мутацій, які виникли в статевих клітинах, наступним поколінням [3, 12, 26].

Для оцінки впливу малих доз ІВ на організм людини перевагу надають методам виявлення мутацій у мікро- і мінісателітних локусах ДНК. Вони потребують обстеження значно менших за обсягом вибірок, ніж при використанні традиційних методів оцінки частоти мутацій, що має значення для біоіндикації та біодозиметрії [12, 28, 31–33, 35]. Обстеження населення чоловічої статі, яке зазнало тривалого радіаційного впливу внаслідок проживання поблизу р. Теча (дози опромінення 0,03–62,4 сГр), свідчить про суттєве збільшення у них частоти мінісателітних мутацій. У жінок цього самого регіону проживання з дозами опромінення 0,02–49,3 сГр не виявлено збільшення мутацій такого типу.

У дітей з феноменом геномної нестабільності, народжених від опромінених батьків, частіше реєструються зовнішні стигми дизембріогенезу, малі аномалії розвитку внутрішніх органів і вроджені вади. У віддалені терміни після аварії на ЧАЕС виявлено неадекватну реакцію хромосомного апарату на тестове мутагенне навантаження *in vitro* – адаптивну відповідь у дитячого населення забруднених територій і нестабільність геному в УЛНА із значними індивідуальними

коливаннями [4]. Діагностовано вірогідне зростання (до 1,6 раза) частоти мутацій у мінісателітних локусах ДНК дітей, народжених від опромінених батьків, в той час як опромінення матерів не супроводжувалося збільшенням таких мутацій [34].

Підсумовуючи все вищевикладене, очевидно, що ушкодження генетичного матеріалу зумовлює підвищення ризику канцерогенезу в опромінених контингентів. Останніми двома десятиліттями дослідження радіаційного канцерогенезу зосередилися на клітинних і молекулярних механізмах, які зумовлюють появу радіаційних ефектів і включають: мутації в полігенах життєздатності [44]; наявність різноманітних та/або епігеномних порушень ДНК статевих клітин батьків, що призводить до нестабільності і функціональної неповноцінності геному [5, 48, 50]; мутації в генах, які контролюють основні процеси в ДНК (реплікацію, репарацію, транскрипцію) [36]; мутації в гіперваріабельних локусах [1, 27]. З'явилися відомості про так звані гіперваріабельні локуси міні- та мікросателітних послідовностей ДНК, високу частоту мутацій в них і передачу нащадкам нестабільності геному. Загальною ознакою всіх вищезгаданих механізмів є їх полімішенна природа.

Значних успіхів досягнуто в розумінні механізмів репарації ДНК, вивченні генів, залучених до різноманітних сигнальних шляхів апоптозу. Відомо, що ІВ викликає багато уражень ДНК, включаючи пошкодження нуклеотидних основ, одно- та двониткові розриви (від англ. double-strand breaks – DSBs). Нині вважається, що аномально відновлені DSBs мають принципове значення для індукції хромосомних аномалій і мутацій генів [29, 42].

Саме здатність до відновлення генетичного апарату, тобто репарація ДНК є важливим аспектом радіочутливості клітин організму. Показана залежність між зниженням ефективності репарації ДНК і підвищеною частотою спонтанних хромосомних аберацій у клітинах людини при дії ІВ [9]. Дослідженнями встановлено зниження індексу репарації

ДНК у професійних працівників підприємств атомної промисловості, які зазнають хронічного фракціонованого γ -випромінювання у віддалені терміни після контакту з ІВ; зниження ефективності репаративного синтезу ДНК у віддалені терміни після гострого аварійного опромінення порівняно з хронічним фракціонованим опроміненням [16]. Цитогенетичне дослідження цієї групи осіб, які зазнали хронічного радіаційного впливу та були обстежені через 40 і більше років, показало, що частота всіх типів нестабільних хромосомних аберацій у них достовірно перевищувала спонтанний рівень. Частота виявлення дицентриків і центричних кілець у три рази перевищували контрольні значення і залежала від сумарної дози опромінення. У обстежених осіб відмічено зворотний кореляційний зв'язок між частотою виявлення маркерів радіаційного впливу та індексом репарації ДНК.

Генетичних змін, специфічно пов'язаних з радіаційним чинником, виявити не вдалося. Вони можуть проявлятися у клітинах, які не контактували безпосередньо з радіаційним чинником, тобто в клітинах „оточення”. Опромінені клітини можуть передавати радіаційно-опосередковані зміни, які виникли в них, невеликій частині (10^{-6}) своїх нащадків першого чи наступного покоління [38]. Припускається, що меншою мірою у 12, а, можливо, навіть у 25 поколінь опромінених клітин, виникає минуча нестабільність геному [45, 51]. Цей, так званий „bystander” ефект (ефект „свідка”) є наслідком порушень міжклітинної взаємодії й активує р53-опосередкований сигнальний шлях апоптозу. Показано, що р53-опосередковане ураження ДНК відповідальне за активацію сигнальних шляхів апоптозу як у опромінених, так і в „bystander” клітинах, яке врешті-решт призводить до генетичних змін останніх [38]. Встановлено, що ІВ зумовлює активацію численних шляхів апоптозу, частина з яких пов'язана з неідентифікованими нині онкогенами і генами-супресорами пухлин [39], що може бути однією

з причин виникнення індетерміністичних гемопоетичних наслідків.

Таким чином, основою радіаційного канцерогенезу є відкриті в культурі клітин *in vitro* три феномени: ушкодження ДНК; порушення функціонування онкогенів і генів-супресорів пухлин; наявність „bystander” ефекту. Надалі ці положення були підтвержені в експерименті на тваринах [45, 51] і дали змогу поглибити знання щодо індукції радіаційно-зумовлених захворювань людини, у тому числі – злоякісних пухлин. Наведені дані підтверджують необхідність генетичного моніторингу опромінених контингентів, що допоможе ранньому виявленню та профілактиці у них соматичної патології. Особливої актуальності ця проблема набуває через чверть століття після Чорнобильської катастрофи, що зумовлено як значною кількістю постраждалих в Україні (понад 3,5 млн. осіб зазнали впливу комплексу негативних поставарійних факторів), так і зростанням серед них захворюваності на злоякісні новоутворення.

М.Н. Ткаченко, Т.Ф. Любарець

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОТДАЛЕННЫХ СТОХАСТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

В обзоре представлены теоретические и практические данные о выявлении поврежденной генетического материала у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, с использованием современных методов обследования. Анализируются механизмы развития генетических повреждений как основы канцерогенеза у облученных в разных дозах лиц.

Ключевые слова: гены, индетерминированные эффекты, ионизирующее излучение, мутации, хромосомы.

M.N. Tkachenko, T.F. Liubarets

GENETIC ASPECTS OF INDETERMINISTIC EFFECTS OF IONIZING RADIATION

The theoretical and practical data on damage of cell genome using modern investigating methods in persons exposed to ionizing radiation are revealed. The mechanisms of cell genome damage as a basis of cancerogenesis in exposed to different doses of ionizing radiation persons are analyzed.

Key words: genes, indeterministic effects, ionizing radiation, mutations, chromosomes.

*A.A. Bogomoletz National Medical University, Kyiv;
SI "National Research Center for Radiation Medicine
NAMS of Ukraine", Kyiv*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безлепкин В.Г., Газиев А.И. Индуцированная нестабильность генома половых клеток животных по мини- и микросателлитным последовательностям // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – **41**, № 3. – С. 475–488.
2. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцированной нестабильности генома // Там же. – С. 489–499.
3. Веремеева Г.А. Влияние хронического радиационного воздействия на уровень соматических мутаций в клетках периферической крови людей в отдаленные сроки: Дис. ... к-та биол. наук: 03.00.01. – Челябинск, 1996. – 111 с.
4. Вілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б. Виявлення хромосомної нестабільності у нащадків батьків, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи, за допомогою двотермінового культивування лімфоцитів периферичної крові // Цитология и генетика. – 2005. – **39**, № 4. – С. 32–40.
5. Воробцова И.Е. Особенности потомков облученных биологических объектов // Мед. радиология. – 1974. – № 11. – С. 76–83.
6. Воробцова И.Е. Соматические и генетические последствия действия радиации (сравнительный аспект) // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1991. – **31**, № 4. – С. 568–570.
7. Воробцова И.Е., Воробьева М.В. Радиочувствительность хромосом детей, родители которых подверглись противоопухолевой рентгено-химиотерапии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – № 12. – С. 655–657.
8. Дудочкина Н.Е. Цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови людей в отдаленные сроки после острого внешнего облучения: Дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.01. – М., 2009. – 196 с.
9. Жестяников В.Д., Игушева О.А. Связь транскрипции и репарации радиационно-индуцированных повреждений ДНК // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – **37**, № 4. – С. 549–553.
10. Замулаева И.А. Генные мутации в соматических клетках человека in vivo: радиобиологические закономерности: Дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.01. – Обнинск, 2003. – 282 с.
11. Замулаева И.А., Сальникова Л.Е., Иванова Т.И. и др. Сопряженность ТCR-мутаций с полиморфизмом ДНК у женщин, проживающих в загрязненных радионуклидами районах РФ // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – **49**, № 4. – С. 389–396.
12. Козионова О.С. Частота мутаций в минисателлитных локусах ДНК у жителей прибрежных сел реки Теча, подвергшихся хроническому радиационному воздействию: Дис. ... к-та биол. наук: 03.00.01. – М., 2006. – 138 с.
13. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф. Радиационно-индуцированная нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – **41**, № 3. – С. 272–289.
14. Михайлова Г.Ф. Анализ результатов цитогенетических исследований населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях после Чернобыльской аварии: Дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.01. – Обнинск, 2009. – 203 с.
15. Мішаріна Ж.А. Соматичні та генетичні ефекти в дітей у віддалені строки після внутрішньоутробного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15. – К., 2006. – 12 с.
16. Никанорова Е.А. Репаративный синтез ДНК и цитогенетические эффекты в клетках периферической крови профессионалов-атомщиков в отдаленные сроки: Дис. ... к-та биол. наук: 03.00.01. – Саров, 2006. – 113 с.
17. Пилинская М.А., Шеметун А.М., Дыбский С.С. Результаты 14-летнего цитогенетического мониторинга контингентов приоритетного наблюдения, пострадавших от действия факторов аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник Рос. акад. мед. наук. – 2001. – № 10. – С. 80–84.
18. Ривкинд Н.Б., Старицина Л.П., Скворцова Г.В. Мультиабберрантные клетки у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Терап. архив. – 1996. – № 7. – С. 77–79.
19. Саенко А.С., Замулаева И.А., Смирнова С.Г. и др. Определение частоты мутаций по локусам гликофорина А и Т-клеточного рецептора: обследование ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. – **38**, № 2. – С. 181–185.
20. Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Веснина И.Н. Анализ генотипической зависимости частот хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека при облучении in vivo и in vitro // Там же. – 2010. – **50**, № 3. – С. 340–344.
21. Севаньяев А.В., Шкаврова Т.Г., Потетня О.И. Сравнительное исследование структурных и генных соматических мутаций у работников ядерно-химических предприятий. I. Исследование нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций // Там же. – 2005. – **45**, № 2. – С. 149–161.
22. Степанова Е.И., Мишарина Ж.А., Вдовенко В.Ю. Отдаленные цитогенетические эффекты у детей, облученных внутриутробно в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Там же. – 2002. – **42**, № 6. – С. 700–703.
23. Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М. Состояние периферической крови при отдаленных послед-

- ствиях острой лучевой болезни // Мед. радиология и рад. безопасность. – 2007. – **52**, № 4. – С. 14–24.
24. Цепенко В.В. Динамика цитогенетических нарушений у детей и подростков, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях после аварии на Чернобыльской АЭС: Дис. ... к-та биол. наук: 03.00.01. – М., 2004. – 114 с.
 25. Шкаврова Т.Г. Изучение нестабильных и стабильных aberrаций хромосом у работников ядерно-химических предприятий и лиц с острой лучевой болезнью в отдаленный пострadiационный период: Автореф. дис. ... к-та биол. наук: 03.00.01. – Обнинск, 2002. – 24 с.
 26. Armour J.A.L., Brinkworth M.H., Kamischke A. Direct analysis by smallpool PCR of MS205 minisatellite mutation rates in sperm after mutagenic therapies // *Mutat. Res.* – 1999. – **444**. – P.73–80.
 27. Barber R., Plumb M.A., Boulton E. Elevated mutation rates in germ line of first- and second-generation offspring of irradiated male mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – **99**. – P. 6877–6882.
 28. Buard J., Vergnaud G. Complex recombination events at the hypermutable minisatellite CEB1 (D2S90) // *EMBO J.* – 1994. – **13**. – P. 3203–3210.
 29. Chadwick K.H., Seymour C., Barnhart B. Cell transformation and radiation-induced cancer. – N.-Y.: Adam Higer, 1989. – 236 с.
 30. Coborukova A., Lukasova E., Kozubek S. The exchanging chromosome aberrations of human peripheral lymphocytes after gamma-irradiated // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2001. – **77**, № 4. – P. 419–429
 31. Dubrova Y.E. Radiation-Induced Mutation at Tandem Repeat DNA loci in the mouse germline: spectra and doubling doses // *Rad. Res.* – 2005. – **163**. – P. 200–207.
 32. Dubrova Y.E., Jeffreys A.J., Malashenko A.M. Mouse minisatellite mutations induced by ionizing radiation // *Nat. Genet.* – 1993. – **5**. – P. 92–94.
 33. Dubrova Y.E., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G. Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after Chernobyl accident // *Mutat. Res.* – 1997. – **381**. – P. 267–278.
 34. Dubrova Y.E., Grant G., Chumak A.A. Elevated minisatellite mutation rate in the post-chernobyl families from Ukraine // *Amer. J. Hum. Genetics.* – 2002. – **71**. – P. 801–809.
 35. Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W. DNA Repair and mutagenesis. – ASM Press: Washington, DC. – 1995. – P.59–61.
 36. Harms-Ringdahl M. Some aspects on radiation induced transmissible genomic instability // *Mutat. Res.* – 1998. – **404**. – P. 27–33.
 37. Ivanov B., Praskova L., Mileva M. et al. Spontaneous chromosomal aberration levels in human peripheral lymphocytes // *Ibid.* – 1978. – **52**, № 3. – P. 421–426.
 38. Kennedy A.R., Cairns J., Little J.B. Timing of the steps in transformation of C3H 10T^{1/2} cells by X-irradiation // *Nature.* – 2005. – **307**. – P. 85–86.
 39. Krolevski B., Little J.B. Alterations of mdm2 gene in X-ray transformed mouse 10T^{1/2} cell clones // *Int. J. Oncol.* – 1995. – **6**. – P. 1123–1127.
 40. Kyoizumi S., Nakamura N., Takebe H. Frequency of variant erythrocytes at the glycophorin-A locus in two Bloom's syndrome patients // *Mutat. Res.* – 1989. – **214**. – P.215–222.
 41. Little J.B. The relevance of cell transformation to carcinogenesis in vivo. – Low dose radiation – biological basis on risk assessment / Eds. K.F. Baverstock, J.W. Strather. – London: Taylor and Francis, 1989. – P. 396–413.
 42. Little J.B. Radiation-induced genomic instability // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1998. – **74**. – № 6. – P. 663–671.
 43. Lloyd D.C., Purrott R.J., Reeder E.J. The incidence of unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from unirradiated and occupationally exposed people // *Mutat. Res.* – 1980. – **72**. – P. 523–532.
 44. Mukai T., Cockerman C.C. Spontaneous mutation rate at enzyme loci in *Drosophila melanogaster* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1977. – **74**. – P. 2514–2517.
 45. Pampfer S., Streffer C. Increased chromosome alteration levels in cells from mouse fetus after zygote X-irradiation // *Int. J. Rad. Biol.* – 1989. – **55**. – P. 85–92.
 46. Pierce D., Shimizu Y., Preston D. Studies of the mortality of atomic bomb survivors // *Rad. Res.* – 1996. – № 146. – P. 1–27.
 47. Pilinskaya M.A., Dibskiy S.S., Shemetun Y.V. Chromosome instability in children with thyroid pathology born to irradiated parents due to Chernobyl accident // *Europ. J. of Human Genetics.* – 2005. – **13**, Suppl. 1. – P. 146.
 48. Seifert A.M., Bradley W.C., Messing K. Exposure of nuclear medicine patients to ionizing radiation is associated with rises in HPRT mutation frequency in peripheral T-lymphocytes // *Mutat. Res.* – 1987. – **191**. – P. 57–63.
 49. Tkachenko M.N., Kotsjuruba A.V., Bazilyuk O.V. et al. Vascular reactivity and metabolism of the reactive forms of oxygen and nitrogen: effects of low doses of radiation // *Int. J. Lov. Radiat.* – 2011. – **8**, – P. 107–121.
 50. Vorobtsova I.E. Increased cancer risk as a genetic effect of ionizing radiation // In.: N.P. Napalkov, J.M. Rice, L. Tomatis, H. Yamasaki (Eds.). – IARC, Lyon. – 1989. – № 96. – P. 389–401.
 51. Watson G.E., Lorimore S.A., Wright E.G. Long term in vivo transmission of alpha-particle-induced chromosome instability in murine hemopoietic cells // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1996. – **69**. – P. 175–182.

Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця, Київ;
 ДУ “Національний науковий центр радіаційної
 медицини НАМН України”, Київ
 E-mail: mtkachenkodeprad@mail.ru

Матеріал надійшов
 до редакції 19.04.2012