

Н.О. Мазник

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

## Стабільні аберації хромосом як довгостроковий маркер радіаційного впливу

Stable chromosome aberrations as the long-term  
indicators of past radiation exposure

Одним з головних завдань радіаційної біології людини виступає пошук об'єктивних та інформативних показників ступеня опромінення в ранні та віддалені терміни після контакту з променевим чинником, оцінки радіогенного ризику та прогнозування ймовірності розвитку негативних наслідків радіаційного впливу.

Серед багатьох радіобіологічних ефектів біофізичної, біохемічної, молекулярної та цитоморфологічної природи, які були запропоновані для біологічної детекції опромінення і виявилися спроможними забезпечити значущі результати індикації променевого впливу в широкому спектрі умов експозиції *in vivo*, одне з провідних місць посідає рівень структурних ушкоджень хромосомного апарату, що визначається в соматичних клітинах людини цитогенетичним методом. Цитогенетичний аналіз, спрямований на виявлення радіаційно-індукованих хромосомних аберацій в культурі лімфоцитів периферичної крові, довів свою високу інформативність у достатній кількості радіаційних інцидентів, щоб досягти статусу методу біологічної дозиметрії № 1 [1, 2].

«Працездатність» класичного хромосомного аналізу з визначенням рівня незбалансованих хромосомних перебудов (дицентриків, кільцевих хромосом, ацентричних фрагментів) у галузі детекції радіаційного впливу обмежується досить коротким інтервалом часу після опромінювання. Причиною цього виступає поступове зниження частоти даних видів аберацій у лімфоцитах крові, яке є наслідком поєднання двох процесів — природного ста-

ріння й загибелі зрілих абераційних лімфоцитів та негативної селекції лімфоцитопрекурсорів із тими видами аберацій, які не можуть вільно передаватися через низку клітинних генерацій, блокуючи мітоз чи механічно втрачаючись під час поділу клітин-попередників.

Це викликало необхідність пошуку інших цитогенетичних маркерів опромінення, які були б інформативними для детекції променевого навантаження в будь-який віддалений період після радіаційного впливу. За сучасними уявленнями, найбільш перспективним підходом до вирішення даного завдання є аналіз стабільних хромосомних перебудов, які не перешкоджають мітотичному поділу клітин-попередників і вільно, без втрати генетичного матеріалу, передаються в дочірні клітини, що забезпечує константність їх рівня, незважаючи на оновлення популяції лімфоцитів із плином часу після експозиції.

Активно вивчати стабільні аберації в лімфоцитах крові людини почали провідні цитогенетичні лабораторії країн Західної Європи і США та деякі лабораторії країн колишнього СНД із появою наприкінці 80-х років ХХ століття техніки флуоресцентної *in situ* гібридації (FISH), яка значно полегшила візуалізацію збалансованих хромосомних обмінів — транслокацій та інсерцій [3]. Достатньо швидке накопичення досвіду щодо використання FISH-техніки протягом останніх 10 років показало наявність безперечних переваг даного підходу для ретроспективної біологічної дозиметрії порівняно з класичним хромосомним аналізом, але паралельно засвідчило присутність

значних розбіжностей у результатах цитогенетичних обстежень FISH-методом контрольних виборок та окремих когорт, що зазнали опромінення при схожих умовах експозиції.

Представлений огляд зосереджено на двох аспектах застосування рівня стабільних аберацій, які візуалізуються методом флуоресцентної *in situ* гібридизації хромосом, у галузі біологічної детекції опромінення, а саме на варіабельності оцінок частоти стабільних хромосомних перебудов у контролі та ефективності визначення надспонтанної частоти стабільних аберацій в експонованих когортах у віддалені терміни після радіаційного впливу.

Дослідження спонтанного рівня хромосомних пошкоджень у репрезентативних вибірках контрольних донорів є методично необхідною складовою роботи кожної цитогенетичної лабораторії при вивченні наслідків впливу мутагенних чинників на генетичний апарат людини на когортному чи субпопуляційному рівнях. Перші ж роботи з вивчення спонтанного рівня аберацій показали, що частота транслокацій у контролі дещо вища за частоту нестабільних хромосомних обмінів-дицентриків, стосовно яких було накопичено великий обсяг інформації при численних обстеженнях контрольних виборок методом класичного хромосомного аналізу на попередньому етапі розвитку радіаційної цитогенетики людини.

При сукупному аналізі багатьох повідомлень різних авторів визначилося, що усереднений спонтанний рівень дицентриків коливається навколо значення 1 на 1 000 клітин, при цьому характеризується цілком помірною міжіндивідуальною варіабельністю та дуже слабкою залежністю від віку людини. Середня спонтанна частота дицентриків, які встановлювали при обстеженнях груп контрольних донорів різного віку, варіювала на 100 клітин від 0 до 0,08 у дітей і підлітків [4–12] та від 0,02–0,04 до 0,17–0,35 у дорослих осіб [11–19], але в переважній більшості публікацій оцінка даного показника вкладається у вузький діапазон: у класичному огляді Lloyd [20], при узагальненні результатів 57 публікацій 70-х років, вона дорівнювала 0,055–0,078, у пізніших публікаціях

різних авторів — від 0,07 до 0,11 на 100 клітин [8–10, 21–25].

На відміну від значного обсягу інформації щодо спонтанного рівня дицентриків, на сьогоднішній день накопичено відносно невелику кількість даних стосовно частоти стабільних аберацій у контролі, які були отримані при ретельно спланованих обстеженнях репрезентативних, верифікованих виборок донорів.

За даними [26], середній рівень всіх транслокацій у 20 осіб контрольної групи віком від 20 до 67 років на 100 клітин становив 0,24, а середня частота повних транслокацій — 0,12 (з індивідуальними коливаннями обох показників від 0 до 0,71 на 100 клітин). Такі середні значення в дорослих донорів є найнижчими за всі відомі нам повідомлення літератури. Залежності рівня стабільних аберацій від віку обстежених у даній роботі не спостерігали. З цими результатами перекликаються дані [27], де також не виявлено залежності частоти транслокацій від віку досліджуваних контрольної групи, яка складалася з 30 осіб віком 20 — 60 і більше років. В усіх вікових підгрупах на 100 клітин рівень повних транслокацій становив від 0,3 до 0,5, а сумарний рівень транслокацій — від 0,5 до 1,0. Автори обох досліджень [26, 27] характеризували свої дані як попередні.

У повідомленнях дослідників Інституту загальної генетики РАН та НДІ діагностики й хірургії МОЗ Росії наведено такі оцінки: в контрольній групі з 12 чоловіків віком 39–62 роки, обстежених FISH-методом, середній рівень транслокацій становив 0,32 на 100 клітин [13, 14].

У дослідженні [28] показано, що рівень стабільних аберацій хромосом у контролі має позитивну залежність від віку донорів, яка найкраще описується квадратичною функцією, але водночас має значну міжіндивідуальну варіабельність. Найвище значення індивідуального рівня транслокацій дорівнювало 2,5 на 100 клітин і було виявлене у трьох осіб віком 59, 60 та 70 років. Найбільша варіабельність існувала в групі 50-річних донорів, у яких індивідуальні показники становили від 0,2 до 2,1 транслокацій на 100 клітин, тоді як розраховане за ре-

гресією (очікуване) середнє значення для цієї вікової підгрупи становило 0,9 на 100 клітин. На думку авторів, такі індивідуальні розбіжності у контрольному рівні можуть вносити певну похибку при спробах біологічної реконструкції дози опромінення.

У праці [29] при дослідженні рівня транслокацій у 42 здорових донорів віком 21–73 роки показано, що рівень стабільних аберацій не залежить від статі та звички до паління, але значуще підвищується з віком донорів. Варіації показників були більшими серед осіб віком понад 40 років. Так, у групі до 40 років рівень транслокацій варіював від 0 до 0,3, а в групі понад 40 років — від 0,1 до 0,6 на 100 клітин.

При обстеженні 55 осіб контрольної групи (32 жінки та 23 чоловіки) середній рівень транслокацій дорівнював 0,4–0,8 на 100 клітин. Аналіз аберацій у вікових підгрупах показав його зростання тільки у найстаршій підгрупі, в яку входили особи віком понад 51 рік. У цій підгрупі середній рівень транслокацій був у 1,5 рази вищим, ніж у наймолодшій підгрупі (від 21 до 30 років). Різниця показників залежно від статі чи життєвих звичок не виявлено. Сумарний рівень транслокацій у контролі у 3–4 рази перевищував рівень дицентриків [30].

У праці [31] показано, що середньогруповий рівень усіх транслокацій дорівнював 0,7 на 100 клітин при діапазоні індивідуальних значень від 0 до 2,3 на 100 клітин. Ці дані були отримані у групі з 53 осіб віком 28–55 років. Дві третини від усіх виявлених транслокацій становили повні, одну третину — неповні перебудови. Рівень стабільних аберацій дещо зростав з віком, різниця показників залежно від життєвих звичок не виявлено. Авторів вважають, що індивідуальні розбіжності у контрольному рівні можуть вносити ускладнення в біологічну реконструкцію дози опромінення.

Встановлений у праці [32] спонтанний рівень стабільних аберацій виявився дещо вищим, ніж в інших дослідженнях, однак при формуванні контрольної групи автори включали до неї пенсіонерів, які раніше працювали в ядерній промисловості, але мали низькі накопичені дози опромінення (до 50 мЗв). Це, на нашу думку,

привело не тільки до завищення середньогрупових оцінок (1,43 на 100 клітин для сумарної частоти транслокацій; 1,08 на 100 клітин для рівня повних транслокацій), але й до значних коливань індивідуальних значень (від 0,29 до 7,07 на 100 клітин).

У праці [33] повідомлялося про результати обстеження 32 осіб контрольної групи віком від 9 до 71 року. Середній рівень транслокацій дорівнював 0,45 на 100 клітин; при цьому спостерігалася тенденція до підвищення показника в донорів віком понад 40 років (0,61 на 100 клітин) порівняно з молодшими особами (0,30 на 100 клітин). У вибірці контрольних донорів з місцевостей Південного Уралу, яка складалася з 39 осіб віком 40–70 років, ті ж дослідники встановили середню частоту транслокацій на рівні 0,57 на 100 клітин.

При обстеженні 47 здорових донорів віком 19–77 років та 8 новонароджених [34] встановлено наявність чіткої тенденції до накопичення частоти транслокацій з віком донорів. Дані були представлені у графічній формі, через що вони підлягають тільки інтервальній оцінці. Діапазон індивідуальних значень частоти транслокацій на 100 клітин становив від 0 до 0,3 у немовлят, від 0 до 1,0 в осіб віком 19–55 років (при середньому значенні близько 0,4–0,5) та від 0,4 до 3,5 у донорів старшого віку. Тренд зростання частоти стабільних хромосомних перебудов найвиразніше проявився при переході від категорії «<55 років» до 60–70-річних осіб; узагальнена регресія «вік — ефект», яку побудували автори, характеризувалася квадратичним характером і в цілому визначала 25-разове підвищення рівня транслокацій в лімфоцитах крові людини за 70 років життя.

Ті ж автори в іншому повідомленні [35] представили спробу залучити до аналізу даних щодо спонтанного рівня стабільних аберацій, крім фактора віку, ще й фактор звички до паління. Обстежену вибірку склали 53 мешканці Росії віком 21–69 років. Як і в раніше цитованій роботі, дані були представлені у графічній формі. В узагальненій вибірці контрольних донорів була встановлена тенденція до нако-

пичення частоти транслокацій з віком, причому зростання було інтенсивнішим в осіб віком понад 50 років. Модальні значення частоти транслокацій в обстежених, які не мали звички до паління, становлячи 0,5–1,0 на 100 клітин у 20–30-річних та 1,0–1,5 у донорів віком 30–50 років, виявилися дещо нижчими, ніж у споживачів тютюнових виробів з аналогічних вікових категорій (відповідно 1,0–1,5 та близько 2,0 на 100 клітин). На жаль, дана праця стала прикладом подання результатів FISH-дослідження за номенклатурою PAINT [36] у її «чистому» вигляді, тобто із врахуванням реципрокних транслокацій як двох аберацій в одній клітині. Відокремити рівні неповних транслокацій і одержати дійсні рівні стабільних хромосомних перебудов у даному випадку не було можливим, тому представлену картину спонтанного рівня транслокацій не можна порівняти з показниками, отриманими в інших лабораторіях.

У дослідженні [37] при обстеженні 35 осіб контрольної групи віком від 0 до 98 років для збільшення статистичної ваги хромосомний аналіз кожного зразка проводили до виявлення щонайменше 16 транслокацій. Було визначено, що рівень транслокацій зростає з віком. Для встановлення характеру залежності «вік — ефект» тестували експоненційну, лінійно-квадратичну та кубічну моделі, серед яких найкращий фітінг мала лінійно-квадратична модель. Варіабельність середнього рівня транслокацій поміж окремими віковими групами на 100 клітин становила від 0,15 у 20–30-річних до 0,99 в осіб, старших 70 років.

У країнах колишнього СНД найбільша група контрольних донорів — загалом 115 осіб віком 3–72 роки — була обстежена у спеціалізованій лабораторії Центрального науково-дослідного рентгенорадіологічного інституту МОЗ Росії [11, 12]. При аналізі вікової залежності частоти транслокацій у контролі автори дійшли висновку, що накопичення рівня стабільних аберацій із зростанням віку донорів найкращим чином характеризується квадратичною функцією. Середній рівень транслокацій, за даними двох цитованих праць, дорів-

нював на 100 клітин: 0,14–0,19 в осіб віком 3–19 років; 0,42–0,66 у групі 20–29-річних; 0,76–0,91 у двох групах віком 30–39 років і 40–49 років; 1,31–1,53 в осіб віком 50–59 років та 1,54–2,63 у групі найстаріших донорів. У кожній віковій категорії частота стабільних обмінів у 2–8 разів перевищувала паралельно оцінюваний рівень дицентриків.

У спробах вирішити питання щодо наявності вікової залежності рівня стабільних аберацій хромосом привертає увагу праця, в якій об'єднані результати досліджень у контрольних вибірках від кількох цитогенетичних лабораторій [38]. Це дозволило авторам істотно підвищити статистичну вагу отриманих даних і, на наш погляд, сформуванню найбільшу на поточний момент вибірку контрольних донорів, обстежених FISH-методом: 436 осіб віком від 10 до 82 років, яких розподілили на 7 вікових категорій із десятирічними інтервалами, починаючи з наймолодшої групи (до 19 років) до найстарішої групи (понад 70 років). У зв'язку з тим, що критерії обліку різних видів транслокацій не були остаточно уніфікованими, особливо на початку становлення FISH-досліджень, оптимальним підходом до сукупного аналізу даних від різних лабораторій стало порівняння сумарного рівня транслокацій. Виявилось, що свідомство будь-якої залежності для рівня стабільних аберацій від статі не існує, а середньогрупова спонтанна частота транслокацій чітко збільшується з віком обстежених. Так, у наймолодшій групі середня частота транслокацій становила 0,28 на 100 клітин, а в найстарішій — 1,42. Цікавим аспектом є те, що в цій роботі до аналізу ввійшли дані цитованих вище праць [26, 27], в яких автори в межах власних груп контрольних донорів не знайшли вікової залежності для рівня транслокацій. Окремий аналіз за частотою реципрокних транслокацій як самостійного параметра теж виявив вікову залежність: даний показник на 100 клітин дорівнював 0,18 у наймолодшій групі та 1,07 у найстарішій. Але, на наш погляд, зростання рівня стабільних аберацій у дорослих осіб молодого та особливо середнього віку відбувається повільніше, ніж у найстаріших групах, при-

кладом чого є дані наведеної публікації [38]. Сумарний рівень транслокацій на 100 клітин становив: у групі 20–29-річних — 0,38; 30–39-річних — 0,47; 40–49-річних — 0,78; 50–59-річних — 0,76 і тільки у 60–69-річних зростав до 1,19. При нашому реаналізі табличних даних праці [38] виявилось, що вікове зростання спонтанного рівня стабільних хромосомних перебудов відбувається здебільшого за рахунок реципрокних транслокацій, тоді як частота неповних транслокацій зовсім не залежить від віку в діапазоні від 20–29 до 50–59 років. Незважаючи на деякі непевності, що неодмінно виникають при порівнянні даних від різних лабораторій, ця праця, по-перше, засвідчила необхідність підбору збалансованого за віком контролю у радіаційно-цитогенетичних дослідженнях і, по-друге, вказала на недоцільність утворення надто подрібнених вікових інтервалів при розподілі обстежених за віковим критерієм.

Таким чином, при дослідженні рівня аберацій хромосом у контрольних вибірках FISH-методом встановлено, що спонтанна частота транслокацій вища за спонтанну частоту дицентриків та має більшу міжіндивідуальну варіабельність, ніж рівень дицентриків, і це особливо чітко проявляється в осіб старших вікових груп (понад 50 років). Спонтанна частота транслокацій не залежить від статі людини, а щодо залежності її рівня від життєвих звичок ще не існує єдиної думки. Переважна більшість авторів вважають, що частота транслокацій збільшується зі зростанням віку людини. Очевидно, саме здатність стабільних транслокацій вільно переходити крізь низку мітозів клітин-попередників приводить до накопичення їх рівня в лімфоцитах крові протягом життя. Кластогенні процеси, природне старіння, різноманітні фізіологічні фактори у поєднанні з дією фонових рівнів радіації відіграють провідну роль у формуванні частоти транслокацій в контрольній популяції. Незважаючи на кількаразове перевищення контрольного рівня дицентриків, спонтанна частота стабільних аберацій хромосом є достатньо низькою, щоб вимагати аналізу значних за обсягом виборок клітин для досягнення

вірогідного результату при її визначенні. Наявність позитивної залежності «вік—ефект» робить необхідною вікову корекцію контрольних показників при використанні їх у ретроспективній біологічній дозиметрії. Тим часом, цей фактор дуже часто враховують недостатньо, про що свідчить відсутність остаточного вирішення питання про якісний характер і кількісні параметри вікової залежності спонтанного рівня транслокацій.

Як відомо, при здійсненні біологічної детекції пошкоджувального впливу зовнішніх чинників на організм людини *in vivo* першочерговим етапом є порівняння досліджуваних параметрів в експонованих людських когортах із відповідними показниками контролю. В разі індикації впливу йонізуювальних випромінень цитогенетичним методом вирішення даного завдання полягає в оцінці ступеня підвищеності частоти аберацій хромосом в осіб, які зазнали дії генотоксичних факторів, над спонтанним рівнем хромосомних ушкоджень у лімфоцитах крові людини.

Серед відомих людству радіаційних інцидентів перше місце за масштабністю наслідків посідає катастрофа на Чорнобильській АЕС 1986 року, яка супроводжувалася повною втратою контролю над джерелами йонізуювальних випромінень, викидом великої кількості радіоактивного матеріалу до навколишнього середовища, забрудненням значних територій та опроміненням численних людських контингентів [39–41]. Чорнобиль став прикладом широкомасштабної радіаційної катастрофи, внаслідок якої переважна більшість експонованих осіб (евакуанти з 30-кілометрової Чорнобильської зони, мешканці радіоактивно забруднених територій та значна частина ліквідаторів) зазнала променевого навантаження в діапазоні низьких доз (до 1 Гр), а радіаційний вплив мав характер хронічного чи пролонгованого опромінювання. Певним чином це надало унікальну можливість для вивчення цитогенетичних ефектів, індукованих іонізуювальною радіацією в низьких дозах у людини *in vivo*, не на окремих, спорадичних випадках радіаційних інцидентів із низькопо-

тужним опроміненням, а на репрезентативних вибірках, близьких до популяційного рівня. Дослідження частоти стабільних аберацій хромосом із використанням FISH-методу в осіб чорнобильського контингенту розпочалися в середині 90-х років і проводилися здебільшого в межах міжнародних науково-дослідних проектів за участю лабораторій з країн СНД, Західної Європи та США. В деяких працях, присвячених вивченню цитогенетичних ефектів технікою FISH у віддалені терміни після експозиції в чорнобильських когортах, автори не тільки подавали опис спектра й частоти хромосомних пошкоджень, але й робили спроби визначити дози опромінення за рівнем стабільних аберацій, хоч такі повідомлення з біодозиметричними оцінками є відносно нечисленими.

Порівняння даних, одержаних різними дослідниками щодо частоти стабільних хромосомних перебудов у групах ліквідаторів, евакуантів та мешканців радіоактивно забруднених територій показало, що окремі лабораторії визначали різні рівні стабільних аберацій в аналогічних вибірках.

Імовірно внаслідок того, що на початку впровадження методики флуоресцентної *in situ* гібридизації у практику цитогенетичного скринінгу чорнобильських когорт першочерговий інтерес становили групи з наявністю індивідуальних дозиметричних даних (насамперед, ліквідатори), існує зовсім небагато публікацій з результатами обстеження FISH-методом мешканців радіоактивно забруднених регіонів України, Білорусії та Росії.

Підвищення середньогрупового рівня транслокацій відносно контролю, яке встановлювали при дослідженні частоти стабільних аберацій FISH-методом у мешканців забруднених радіонуклідами територій у праці [42], було не дуже значним: рівні стабільних хромосомних обмінів у дорослих осіб 0,37 на 100 клітин в експонованій вибірці та 0,26 в контролі можуть вважатися дещо заниженими порівняно з результатами інших досліджень.

Значно вищу частоту стабільних аберацій спостерігали при обстеженні однієї особи з категорії «самоселів» 30-кілометрової Чор-

нобильської зони, яка на початку травня 1986 року була звідти евакуйована та потім повернулася до зони відчуження у 1987 році і звідки не виїжджала до моменту обстеження у 1995 році. У даної жінки рівень реципрокних транслокацій становив 1,66 на 100 клітин, а сумарна частота транслокацій — 16,62 на 100 клітин, що навіть з урахуванням віку обстеженої (59 років), на нашу думку, перевищує спонтанний рівень [43].

Дослідження частоти стабільних транслокацій FISH-методом у дітей та підлітків із двох населених пунктів, розташованих на території з істотним рівнем радіонуклідного забруднення в Калузькій області (Росія), показало, що в експонованих групах середній рівень стабільних обмінів, дорівнюючи 0,32–0,54 на 100 клітин, перевищував віковий референтний контроль відповідно у 3 та 5 разів [44].

Про вірогідно підвищену частоту транслокацій, детектованих FISH-методом у мешканців радіоактивно забруднених територій, повідомлялось у публікаціях дослідників із Лейденського університету [30, 45]. Експонована вибірка складалася з 45 мешканців радіоактивно забрудненої території Білорусі за 80–125 км від Чорнобильської АЕС. Середній рівень транслокацій в осіб різних населених пунктів на 100 клітин становив від 1,10 до 1,80 при 0,60 у контролі (20 мешканців Мінська). Відповідна надспонтанна частота стабільних обмінів у експонованих осіб (від 0,5 до 1,2 на 100 клітин) конвертувалася авторами в середні біологічно-еквівалентні дози від 0,18 до 0,40 Гр залежно від населеного пункту.

Дані про частоту стабільних аберацій в евакуантів із 30-кілометрової зони ЧАЕС та радіоактивно забруднених місцевостей наведено у працях дослідників з Центрального науково-дослідного рентгенорадіологічного інституту МОЗ Росії. За публікаціями різних років, середній рівень транслокацій у дітей та підлітків із Чорнобильської зони (віковий діапазон 6–17 років) дорівнював 0,65–0,69 на 100 клітин, у дорослих евакуантів (віковий діапазон 22–43 роки) — 0,95–1,08 [11, 46, 47]. Зіставлення показників у експонованих осіб з

контролем проводили окремо для дітей і дорослих, що є адекватним методичним підходом, зважаючи на наявність власних та літературних даних про підвищення рівня стабільних аберацій з віком. Автори акцентували увагу на більшому прирості над спонтанним рівнем аберацій у дітей порівняно з дорослими евакуантами: середня надспонтанна частота транслокацій становила 0,34–0,36 на 100 клітин у дорослих евакуантів та 0,55–0,57 у групі дітей [11, 47].

Що стосується результатів обстеження FISH-методом ліквідаторів наслідків катастрофи на ЧАЕС, то в літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про незначущість відмінностей у середній частоті транслокацій між представниками цієї когорти і контрольними донорами. Наприклад, при обстеженні реєстрової вибірки ліквідаторів з Естонії (118 осіб), 40 % яких працювали в зоні жорсткого контролю, а середня доза опромінення за документами для вибірки становила 100 мГр, у тому числі у 63 % осіб була нижчою, ніж 150 мГр, автори не тільки не знайшли жодної кореляції індивідуальних частот транслокацій із даними фізичної дозиметрії, а й узагалі не виявили відмінності між ліквідаторами і контрольними донорами за середнім рівнем стабільних обмінів, який, дорівнюючи 0,7 на 100 клітин в обох групах, не досягав очікуваного підвищення при зазначених документованих дозах опромінення в експонованих осіб [48].

Проте в усіх інших доступних для нас повідомленнях про результати обстеження FISH-методом представників даної чорнобильської когорти, які зазнали опромінення в низьких дозах, частота транслокацій у ліквідаторів перевищувала референтний контроль. Так, при виконанні міжнародного проекту «ЕСР-6. Біологічна дозиметрія для осіб, які зазнали опромінення внаслідок Чорнобильської аварії» однією з лабораторій-учасників із застосуванням техніки FISH у вибірці з 56 ліквідаторів встановлено середню частоту транслокацій 0,69 на 100 клітин (при 0,44 у контролі); інша група дослідників у межах цього ж проекту при обстеженні 47 ліквідаторів

одержала середньогрупове значення рівня транслокацій 0,55 на 100 клітин (при 0,17 на 100 клітин в контролі). Узагальнені дані лабораторій-учасників проекту показали наявність геном-еквівалентної частоти транслокацій 0,62 на 100 клітин у ліквідаторів із зареєстрованими дозами до 100 мГр і 0,74 — в осіб із дозами понад 100 мГр [46].

Співробітники цитогенетичної лабораторії Лейденського університету при обстеженні 25 ліквідаторів з Естонії з різним терміном перебування в Чорнобильській зоні (до 7 місяців) визначали середню сумарну частоту транслокацій у різних групах (залежно від типу об'язків, виконуваних у зоні ЧАЕС) на рівні від 0,80 до 1,70 на 100 клітин. Загалом для даної вибірки осіб середній рівень транслокацій становив 1,34 на 100 клітин [30, 49]. Виходячи з надспонтанних значень частоти стабільних аберацій, середні оцінки біологічно-еквівалентних доз коливалися в межах 40–280 мГр у різних професійних групах, в середньому становлячи близько 200 мГр, що було близьким до офіційного ліміту 0,25 Гр, однак, на думку авторів, беручи до уваги рівень статистичної непевності, неможливо відкинути ймовірність присутності в цих групах осіб із дозами 1–2 Гр [30].

Серед ліквідаторів, обстежених на базі Центрального науково-дослідного рентгенорадіологічного інституту МОЗ Росії (у тому числі за участю дослідників із США), у 2 індивідуальні рівні транслокацій становили 2,49 та 3,05 на 100 клітин у ранньому повідомленні [47], при розширенні експонованої вибірки середньогрупова частота транслокацій у ліквідаторів дорівнювала 1,72 [46], 1,24 [50] та 1,77 на 100 клітин [11] (в останній публікації — у вибірці зі 164 осіб). У праці [50] для групи зі 126 ліквідаторів, яка характеризувалася середньою документованою дозою 250 мГр, автори здійснили конвертацію частоти стабільних аберацій у дозу опромінення і отримали біодозиметричну оцінку 90 мГр в середньому для вибірки із діапазоном індивідуальних значень від 0 до 510 мГр. Урахування при інтерпретації даних факторів віку та звички до паління дещо

змінює результати: середня біологічно-еквівалентна доза дорівнювала 0,14–0,15 Гр, медіанні дози — 0,11–0,13 Гр; у 43 осіб унаслідок відсутності різниці їх рівня транслокацій з контролем доза не визначалася, а для решти біодозиметричні оцінки становили від 0,05 до 0,56–0,95 Гр залежно від способу аналізу даних [35]. В обох працях автори проводили співвіднесення рівня стабільних аберацій у ліквідаторів із кривою «доза—ефект» для гострого  $\gamma$ -опромінення.

Цитогенетики, які обстежували ліквідаторів у 1994–1995 рр. у Московському НДІ діагностики і хірургії МОЗ Росії та Інституті загальної генетики РАН, проводили біодозиметричну інтерпретацію результатів FISH-дослідження в такий самий спосіб, тобто з використанням залежності «доза—ефект» для гострого опромінення [13, 14, 51]. У першому повідомленні з даного циклу наведено результати обстеження 20 ліквідаторів із різноманітними розладами стану здоров'я, серед яких 9 не мали офіційно зареєстрованих доз, а в решти їх документовані значення становили від 110 до 270 мГр. Біологічні дози не визначались у 4 осіб унаслідок невиявленості транслокацій, в решти біодозиметричні оцінки дорівнювали 130–980 мГр, а верхня межа 95 %-вого довірчого інтервалу при цьому становила 320–1500 мГр [51]. Згодом вибірку ліквідаторів було розширено до 53 осіб і біологічну дозиметрію проводили як на індивідуальному, так і на груповому рівнях [13, 14]. Доза опромінення була зазначена в документах 34 осіб і становила в середньому 190 мГр у тих, хто працював у зоні ЧАЕС тільки в 1986 році, та 350 мГр в обстежених, які виїжджали до зони аварії кілька разів у різний час. Середня частота транслокацій становила близько 1,20 на 100 клітин, у тому числі близько 0,9–1,0 у ліквідаторів із зареєстрованими дозами (12–800 мГр) та 1,2–1,4 в осіб без документованих доз. Групова біодозиметрія за рівнем транслокацій показала, що середня біологічна доза в підгрупі ліквідаторів із наявністю офіційних доз становила 0,25 Гр із 95 %-вим інтервалом від 0,05 до 0,50 Гр, а в підгрупі без до-

кументованої дози — 0,27 Гр із 95 %-вим інтервалом від 0,01 до 0,70 Гр, тобто дозові оцінки в ліквідаторів із документованими і невідомими дозами на груповому рівні були фактично однаковими. Середня документована доза в осіб у праці [13] становила 0,26 Гр, що не відрізнялося від середньої біодозиметричної оцінки. Проте при індивідуальному аналізі в тому ж дослідженні не знайдено кореляції між частотами стабільних аберацій і дозами за документами. Автори вважають, що в частини обстежених документовані дози були дещо завищені, а в інших ліквідаторів (особливо з дозами до 0,2 Гр) — занижені відносно реальних значень. При аналізі результатів FISH-обстеження 10 ліквідаторів, у яких частота транслокацій вірогідно перевищувала контроль, розподіл індивідуальних біодозиметричних оцінок був таким: у 3 осіб встановлено дозу 300, у 4 — 400 мГр, у решти — 700, 800 і 1000 мГр [14]. У жодного представника вибірки ліквідаторів, обстежених даними дослідниками, не виявлено ознак радіаційного ураження. При цьому в кожній публікації з циклу [13, 14, 51] автори відзначали, що їх біодозиметричні оцінки з використанням FISH-аналізу транслокацій проводилися без корекції щодо пролонгованості променевого впливу, отже отримані значення біологічних доз занижені відносно реальних рівнів променевого навантаження.

В Україні найбільш репрезентативна вибірка ліквідаторів, які не мали симптомів променевої хвороби, але лікувалися в спеціалізованому закладі радіаційно-медичного профілю, була обстежена в Науковому центрі радіаційної медицини АМН України [52, 53]. У цих працях визначено найбільш високі, серед усіх відомих з літератури, середні рівні транслокацій для представників даної когорти. У першому повідомленні у 13 ліквідаторів, які на момент обстеження перебували у віці 44–60 років, частота транслокацій (виключно реципрокних перебудов) становила 2,4 на 100 клітин із міжіндивідуальним розкидом від 0,5 до 4,0, тоді як середній рівень дицентриків і кілець, встановлений при класичному аналізі, дорівнював

0,54 на 100 клітин із міжіндивідуальним розкидом від 0 до 2 на 100 клітин; середня біологічно-еквівалентна доза опромінення, визначена за частотою транслокацій, у даній групі дорівнювала 480 мГр [52]. Розширення вибірки обстежених ліквідаторів до 49 осіб дозволило дослідникам здійснити розподіл обстежених на групи залежно від дози опромінення, встановленої фізичними та біофізичними методами (ЕПР-дозиметрією) [53]. Вік ліквідаторів становив 42–73 роки, і в середньому в кожній групі дорівнював 50–55 років. У 7 осіб із дозами до 100 мГр середня частота реципрокних транслокацій становила 1,0 на 100 клітин, у трьох інших групах, для яких дозволе навантаження вкладалося в діапазон доз до 1 Гр, даний показник не мав відмінностей, дорівнюючи 2,0 на 100 клітин. Обчислення біологічно-еквівалентних доз за рівнем стабільних аберацій проводили з урахуванням пролонгованості променевого впливу; в групах із середніми ЕПР-дозами 115, 206, 386, 660 та 1420 мГр відповідні середні цитогенетичні оцінки дозових навантажень становили 246, 566, 426, 549 і 1698 мГр. Загалом результати цих досліджень засвідчили цілковиту можливість одержання ліквідаторами в 1986 році доз опромінення, які перевищували встановлений ліміт 250 мГр, а також показали відсутність кореляції біологічно-еквівалентних доз опромінення з даними дозиметричного контролю в діапазоні реєстрованих доз від 100 до 500 мГр.

В цілому, у наведених вище публікаціях різних авторів результати визначення сумарної частоти транслокацій у ліквідаторів мають достатньо схожу розмірність, особливо якщо брати до уваги значення надспонтанного рівня стабільних перебудов, який після відрахування відповідних значень контролю становив на 100 клітин: 0,5–1,12 (в середньому 0,72) у повідомленнях [45, 49]; 0,5–1,05 — у [11, 50]; 0,8–0,9 — у [13, 14]; 1,9 — у [52]; 0,5 — у ліквідаторів із дозами до 100 мГр та 1,5 при дозах 100–1000 мГр [53] (у двох останніх публікаціях — для реципрокних транслокацій при використанні контрольного рівня 0,5 на 100 клітин).

Слід зазначити, що у переважній більшості цитованих праць автори виявляли дуже слабку відмінність виборок осіб чорнобильського контингенту від контролю за частотою нестабільних маркерів радіаційного впливу — дицентриків і кільцевих хромосом — у ті віддалені терміни після катастрофи на ЧАЕС, коли проводилося обстеження експонованих когорт FISH-методом. Беручи до уваги відому з літератури присутність достатньо високих рівнів цих видів аберацій у ліквідаторів та евакуантів у ранні терміни після перебування в зоні ЧАЕС та емпірично показану елімінацію нестабільних хромосомних обмінів у даних осіб з плином часу після опромінення [25], факт наявності підвищеної відносно контролю частоти транслокацій у чорнобильських когортах свідчить про істотний потенціал радіаційно-індукованих стабільних аберацій до тривалої персистенції, незважаючи на невинне оновлення популяції лімфоцитів.

Жодна з радіаційних аварій, які сталися в світі після 1986 року, не відтворювала умов масового опромінювання людських контингентів у низьких дозах у тих масштабах, що мали місце при Чорнобильській катастрофі, але інформація, отримана при обстеженнях потерпілих, сприяла накопиченню досвіду в галузі ретроспективної хромосомної біодозиметрії.

Так, у праці [27] проводився моніторинг цитогенетичних показників у жінки з випадковою інкорпорацією 35 ГБк тритію, доза на тіло за цитогенетичними розрахунками та даними по екскреції тритію із сечею становила 0,47 Гр. Зіставляли рівень стабільних та нестабільних аберацій, вивчених FISH-методом через 11 років після інциденту, з рівнем дицентриків через 1 місяць після нього [27, 54]. Рівень дицентриків через 11 років очікувано виявився в 10 разів нижчим, ніж через 1 місяць після інциденту. Частота повних транслокацій на 100 клітин становила 1,8 при контрольному значенні 0,1 (за комбінацією хромосом 2, 3 і 5 без перерахунку на геномний еквівалент), що при конвертації у дозу пролонгованого опромінення дало значення 0,64 Гр. Така оцінка, на думку авторів, свідчила про те, що рівень стабільних аберацій майже не змінюється з часом.

У 1994 році на Тайвані було викрито факт застосування у будівництві 20 000 тонн радіоактивно забрудненої  $^{60}\text{Co}$  сталі, виготовленої у 1982–1983 роках. Унаслідок цього наприкінці 1999 року понад 100 житлових комплексів, 1600 апартаментів та шкільних приміщень мали підвищений рівень радіоактивності й близько 6 000 громадян Тайваню зазнали пролонгованого впливу  $\gamma$ -випромінення в низьких дозах. Більшість з них піддавалися опромінюванню в своїх житлових приміщеннях протягом різних інтервалів часу — від кількох місяців до 10 років. З метою оцінки наслідків для здоров'я потерпілих було впроваджено програму фізичної дозиметрії, спрямовану на розрахунок кумулятивних доз для популяції та окремих індивідів. Результати свідчили, що середній експоз над фоновим значенням потужності дози опромінення становив 30–40 мЗв на рік для більшості обстежених. Для верифікації розрахункових оцінок рівнів променевого навантаження були використані біодозиметричні дані. Серед 466 осіб, у яких оцінено дози методами фізичної дозиметрії, для вивчення рівня стабільних аберацій FISH-методом рандомізованим чином було відібрано 5 чоловіків та 4 жінки віком 10–48 років із дозами опромінення до 100 мЗв (1 особа), 100–1 000 мЗв (6 осіб) і понад 1000 мЗв (2 особи) [55]. Цитогенетичне дослідження проводили через 34–82 місяці після виїзду з радіоактивно забруднених приміщень. Індивідуальні рівні транслокацій в обстеженій групі становили від 0,22 до 2,68 на 100 геном-еквівалентів. При біодозиметричній інтерпретації рівня транслокацій, що спостерігався *in vivo*, авторами було використано власну дозову криву; оцінка біологічно-еквівалентних доз пролонгованого опромінення у потерпілих перебували в діапазоні від 52,2 до 992,2 мЗв, що було розцінено як дуже гарну відповідність фізичним дозам.

Окремою категорією потерпілих від дії йонізуювальних випромінень унаслідок радіаційних аварій, з точки зору цитогенетичної біодозиметрії, є особи з високими рівнями променевого навантаження, які перенесли гостру проме-

неву хворобу чи постраждали від локального опромінювання.

У праці [52] серед інших даних наведено результати дослідження цитогенетичних показників з використанням класичного аналізу та FISH-методу в 16 осіб чорнобильського контингенту — реконвалесцентів гострої променевої хвороби, у яких накопичені дози за фізичними та цитогенетичними оцінками становили від 0,9 до 5,7 Гр. За даними класичного аналізу, в цій групі обстежених середній рівень аберацій хромосом, в тому числі дицентриків і кілець, перевищував контрольні показники навіть через 10 і більше років після аварії, незважаючи на значну міжіндивідуальну варіабельність показників (від 0 до 3,5 — для дицентриків і кілець та від 2,0 до 14,0 на 100 клітин — для суми аберацій). Рівні реципрокних транслокацій у пацієнтів з діагнозом гострої променевої хвороби (ГПХ) 1-го ступеня становили на 100 клітин від 0,4 до 27,1 (в середньому 10); у пацієнтів з ГПХ 2-го ступеня — від 7,0 до 29,4 (в середньому 18); у 2 пацієнтів з ГПХ 3-го ступеня — 40,0 і 94,9 (в середньому 57); в останній групі індивідуальні значення частоти транслокацій відповідали, за розрахунками авторів, дозам 2,50 і 3,99 Гр, що було нижчим від дозових оцінок 1986 року (5,7 та 5,5 Гр відповідно).

Дослідженню рівня стабільних аберацій у осіб чорнобильського контингенту, які перенесли гостру променевою хворобу, присвячені також праці [56, 57]. Було обстежено 15 осіб FISH-методом через 5–6 років після катастрофи. Індивідуальні дози, розраховані за частотою стабільних аберацій, дорівнювали від 1,1 Гр до 5,8 Гр, що в цілому задовільно відповідало оцінкам дози за рівнем дицентриків [56]. При динамічному обстеженні представників цієї групи у деяких випадках визначалися тренди зниження частоти транслокацій із плином часу після опромінювання [57].

Перебіг частоти стабільних аберацій із плином часу після радіаційного інциденту в Естонії, який у частині випадків супроводжувався нерівномірним опроміненням у високих дозах від викраденого джерела  $^{137}\text{Cs}$ , було вивчено у пра-

цях [58–60]. У ранні терміни після інциденту FISH-методом було обстежено 18 потерпілих, а вивчення динаміки рівня стабільних аберацій виконано в 5 осіб із найвищими дозами. Результати перших двох років дослідження показали, що частота транслокацій залишалася незмінною, незважаючи на деяку варіабельність показників. Ця тенденція зберігалася протягом третього-четвертого років після інциденту для всіх обстежених, за винятком однієї особи, яка підпала під пролонгований радіаційний вплив зі значною компонентою локального опромінення, і саме в цьому випадку спостерігалася чітко зниження рівня стабільних аберацій з плином часу.

Прикладом когортного дослідження, в якому відстежено динаміку цитогенетичних показників та порівняння рівнів нестабільних і стабільних аберацій, стало вивчення цитогенетичних ефектів у потерпілих унаслідок радіаційного інциденту в Гойянії (Бразилія, 1987 рік), коли 249 осіб дістали зовнішнього чи внутрішнього опромінення від зруйнованого терапевтичного джерела  $^{137}\text{Cs}$ , причому більшість осіб зазнали нерівномірного радіаційного впливу, свідченням чого були локальні променеві реакції шкіри. Класичний цитогенетичний аналіз лімфоцитів крові у 110 потерпілих було проведено відразу після викриття інциденту, що дозволило виявити серед цих індивідів 29 осіб, які за цитогенетичними оцінками мали накопичені дози від 0,4 до 5,3 Гр [30]. Дослідження цитогенетичних показників у потерпілих від даного інциденту з використанням FISH-методу було розпочато через 1 рік після експозиції. Для ранніх праць із FISH-дослідженнями на початку 90-х років була характерна невелика кількість обстежених осіб та проаналізованих метафаз (50–200), пейнтинг проводили для однієї міченої хромосоми, а рівень транслокацій подавали без перерахунку на весь геном, унаслідок чого дані публікацій [61, 62] стосовно частоти стабільних аберацій у потерпілих в Гойянії важко зіставляти з даними інших праць. Основні відомості щодо стабільних аберацій, які виявлялися в потерпілих у цьому інциденті з використанням різних ком-

бінацій хромосом, були отримані, починаючи з 1992 року, в період з 4,7 до 7,5 року після аварії. За результатами порівняння групових даних щодо вихідного рівня дицентриків відразу після опромінювання з частотою транслокацій у 1993 році було відхилено гіпотезу про ідентичність рівня стабільних аберацій у віддалені терміни первинно-індукованій частоті нестабільних хромосомних обмінів в умовах дії радіації *in vivo*. При аналізі індивідуальних даних було встановлено, що в осіб із дозами від 0,8 Гр та більше рівень транслокацій був значно нижчим, ніж вихідний рівень дицентриків. Співвідношення дицентриків і транслокацій становило приблизно 3:1, і дана пропорція була дозозалежною [30, 63]. З цих даних автори зробили висновок, що при рівнях променевого навантаження близько 0,8–1,0 Гр екстраполяційні оцінки рівня нестабільних аберацій, виходячи з частоти транслокацій, з наступною конвертацією у дозу опромінення є неприпустимими.

Фактично такого ж висновку дійшли автори [64], порівнюючи індивідуальні дані щодо частоти дицентриків і кілець у 1986 році із частотою транслокацій через 10 років після радіаційного впливу в групі з 10 осіб чорнобильського контингенту, які зазнали опромінення у високих дозах і перенесли променеву хворобу різного ступеня тяжкості. Рівень стабільних хромосомних обмінів виявився нижчим, ніж вихідний рівень дицентриків і кілець в середньому в 1,9 разу в осіб із дозами опромінення 1–2 Гр, в 2,7 разу — в осіб із дозами 2,5–4 Гр та в 4,2 разу — із дозою 10 Гр; тобто, в даному випадку, як і в Гойянському інциденті, ефект зниження частоти транслокацій відносно вихідного рівня нестабільних обмінів виявився чітко дозозалежним.

Таким чином, вивчення рівня стабільних аберацій хромосом в осіб, які зазнали радіаційного впливу внаслідок інцидентів та аварій, у більшості досліджень виявило перевищення частоти транслокацій над контрольними значеннями. Спроби біодозиметричних оцінок за рівнем транслокацій у деяких працях виявилися цілком вдалими, в інших — ні. В цілому, всі

дослідники, які вивчали рівні стабільних аберацій у потерпілих унаслідок Чорнобильської катастрофи та інших радіаційних аварій, відзначали наявність тих чи інших проблем у справі інтерпретації результатів FISH-аналізу при спробах проведення біодозиметрії.

Однією з таких проблем стала відсутність жорстко уніфікованих критеріїв обліку аберацій та спільного погляду щодо використання тих чи інших видів транслокацій при біодозиметрії, що значно ускладнює зіставлення даних від різних лабораторій. Комплексність деяких радіаційно-індукованих хромосомних перебудов робить проблематичним створення однієї, цілком досконалої системи їх детекції.

Вікова залежність спонтанного рівня транслокацій та їх збільшена з віком індивідуальна варіабельність може знижувати чутливість FISH-біодозиметрії. Цілком очевидно, що саме фактор віку є основним при визначенні нижньої межі дози, яка детектується FISH-дослідженням, причому проблема високого контрольного рівня стає більш значущою при індивідуальних дозових оцінках, коли немає інформації про вихідний рівень транслокацій у даної особи, але у випадку когортної дозиметрії групове порівняння осіб, які зазнали променевого впливу, із адекватними за віковим критерієм контрольними групами або визначення спонтанного рівня аберацій для експонованої вибірки за регресіями «вік—ефект» дозволяє зменшити можливу похибку.

Досі залишається невирішеним до кінця питання про довгостроковість стабільності рівня транслокацій після опромінювання *in vivo*. Як показали дані деяких цитованих вище праць, а також результати обстеження працівників ядерного підприємства «Маяк» через 30–40 років після радіаційного впливу [33], частота транслокацій у віддалені терміни після експозиції є нижчою, ніж очікувана за дозовими кривими, особливо при високих дозах. Це підводить до припущення, що процес репуляції лімфоцитарного пулу клітинами з трансмісивними абераціями не може повністю компенсувати природну втрату периферичних лімфоцитів зі стабільними хромосомними по-

шкодженнями, і деяке зниження рівня транслокацій з часом може бути фактором, що обмежує застосування FISH-методу при реконструкції доз опромінення через кілька десятиліть після радіаційного впливу.

Міжіндивідуальна варіабельність і наявність вікової залежності для рівня транслокацій в контролі, невирішеність питання про їх стабільність, розбіжності при зіставленні нестабільних і стабільних аберацій та деякі інші фактори привели багатьох дослідників до висновку, що у вивченні стабільних аберацій з позиції біодозиметрії та біоіндикації радіаційного впливу поки існує більше питань, ніж відповідей. Все зазначене вище свідчить про необхідність подальшого накопичення емпіричних даних *in vivo* як стосовно спонтанного рівня стабільних хромосомних перебудов, так і методичних особливостей використання техніки FISH для проведення біологічної детекції опромінення.

## Література

1. *Biological dosimetry: chromosomal aberration analysis for dose assessment. IAEA Techn. Report Series № 260. — International Agency for Atomic Energy, Vienna, 1986. — 69 p.*
2. Lloyd D.C. // *Radiat. Protect. Dosim.* — 1998. — Vol. 77, № 1/2. — P. 33–36.
3. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA).* — 1986. — Vol. 83. — P. 2934–2938.
4. Tomomura A., Kishi K., Saito F. // *Ishihara T., Sasaki M. Radiation-induced chromosome damage in man. — NY (USA): A. R. Liss, 1983. — P. 605–616.*
5. Воробцова И.Е., Воробьева М.В., Богомазова А.Н. и др. // *Радиаци. биол. Радиоэкол.* — 1995. — Т. 35, вып. 5. — С. 630–635.
6. Пилинская М. А., Дыбский С. С. // *Цитол. и генет.* — 1992. — Т. 26, № 2. — С. 11–17.
7. Севаньякаев А. В., Потетня О. И., Жлоба А. А. и др. // *Радиаци. биол. Радиоэкол.* — 1995. — Т. 35, вып. 5. — С. 581–587.
8. Бочков Н. П., Катосова Л. Д., Платонова В. И. и др. // *Генет.* — 1994. — Т. 30, № 4. — С. 463–466.
9. Бочков Н. П., Катосова Л. Д., Новикова П. В. и др. // *Мед. радиол.* — 1994. — Т. 39, № 5. — С. 35–38.
10. Bochkov N. P., Katosova L. D. // *Mutat. Res.* — 1994. — Vol. 323. — P. 7–10.
11. Воробцова И.Е., Такер Дж. Д., Тимофеева Н.М. и др. // *Радиаци. биол. Радиоэкол.* — 2000. — Т. 40, № 2. — С. 142–148.
12. Vorobtsova I., Semenov A., Timofeyeva N. et al. // *Mechan. of Aging and Devel.* — 2001. — Vol. 122. — P. 1373–1382.
13. Snigiryova G., Braselmann H., Salassidis K. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1997. — Vol. 71, № 2. — P. 119–127.
14. Шевченко В.А., Снугирева Г.П. // *Последствия Чернобыльской катастрофы: здоровье человека / Под. ред. Е.Б. Бурлаковой. — М.: ЦЭПР-НСР, 1996. — С. 24–49.*
15. Slozina N., Neronova E., Kharchenko T. et al. // *Mutat. Res.* — 1997. — Vol. 379. — P. 121–125.

16. Braselmann H., Schmid E., Bauchinger M. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 306. — P. 197–202.
17. Littlefield L.G., Joiner E.E. // *Ibid.* — 1986. — Vol. 170. — P. 145–150.
18. Lazutka J. R. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 350. — P. 315–329.
19. Ganguly B.B. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 295. — P. 135–148.
20. Lloyd D.C., Purrott R.J., Reeder E.J. // *Ibid.* — 1980. — Vol. 72. — P. 523–532.
21. Tawn E.J. // *Ibid.* — 1987. — Vol. 182. — P. 303–308.
22. Pressl S., Edwards A., Stephan G. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 422. — P. 89–95.
23. Stephan G., Pressl S. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 446. — P. 231–237.
24. Чеботарев А.Н. // *Вестн. РАМН.* — 2001. — № 10. — С. 64–69.
25. Maznik N.A., Vinnikov V.A., Lloyd D.C. et al. // *Radiat. Prot. Dosim.* — 1997. — Vol. 74, № 1/2. — P. 5–11.
26. Sorokine–Durm I., Durant V., Delbos M. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 35–44.
27. Moquet J., Edwards A., Lloyd D. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 27–34.
28. Lindholm C., Makelainen I., Paile W. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1999. — Vol. 75, № 6. — P. 921–928.
29. Pressl S., Romm H., Ganguly B. et al. // *Radiat. Protect. Dosim.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 45–50.
30. Darroudi F., Natarajan A. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 51–58.
31. Littlefield L.G., McFee A.F., Sayer A.M. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 59–68.
32. Bothwell A.M., Whitehouse C.A., Tawn E.J. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 7–14.
33. Knehr S., Bauchinger M. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 15–20.
34. Tucker J.D., Lee D.A., Ramsey M.J. et al. // *Mutat. Res.* — 1994. — Vol. 313. — P. 193–202.
35. Moore II D.H., Tucker J.D. // *Radiat. Res.* — 1999. — Vol. 152. — P. 655–664.
36. Tucker J. D., Morgan W. F., Awa A. A. et al. // *Cytogenet. Cell Genet.* — 1995. — Vol. 68. — P. 211–221.
37. Lucas J.N., Deng W. // *Radiat. Prot. Dosim.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 77–86.
38. Sorokine–Durm I., Whitehouse C., Edwards A. // *Radiat. Protect. Dosim.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 93–100.
39. *Медицинские последствия Чернобыльской аварии: Науч. отчет ВОЗ (АЙФЕКА).* — М.: Вудар, 1996. — 560 с.
40. Nenot J.C. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1998. — Vol. 73, № 4. — P. 435–442.
41. Царегородцев А.Д. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 1996. — Т. 41, № 2. — С. 3–7.
42. Salomaa S., Sevan'kaev A., Zhloba A. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1997. — Vol. 71, № 1. — P. 51–59.
43. Пилинская М.А., Дыбский С.С., Редько Д.В. // *Цитол. и генет.* — 1999. — Т. 33, № 6. — С. 39–43.
44. Михайлова Г.Ф., Голуб Е.В., Потетня О.И. и др. // *Тез. докл. междунар. конф. «Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций».* — М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы нар., 2002. — С. 84.
45. Darroudi F., Natarajan A.T. // *Proc. International Conf. «The radiological consequences of the Chernobyl accident» (Minsk, 1996).* — Luxembourg: ООРЕС, Eur 16544 EN, 1996. — P. 1067–1072.
46. Lloyd D.C., Sevan'kaev A.V. *Biological dosimetry for persons irradiated by the Chernobyl accident. ECP-6. Final report* — ООРЕС. — Luxemburg, 1996. — EUR 16532 en — 83 p.
47. Воробцова И.Е., Богомазова А.Н. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* — 1995. — Т. 35, вып. 5. — С. 636–640.
48. Littlefield L., McFee A., Salomaa S. et al. // *Radiat. Res.* — 1998. — Vol. 150. — P. 237–249.
49. Granath F., Darroudi F., Auvinen A. et al. // *Mutat. Res.* — 1996. — Vol. 369. — P. 7–12.
50. Moore II D.H., Tucker J.D., Jones I.M. et al. // *Radiat. Res.* — 1997. — Vol. 148. — P. 463–475.
51. Снугирева Г.П., Шевченко В.А., Новицкая Н.Н. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* — 1995. — Т. 35, вып. 5. — С. 654–661.
52. Pilinskaya M.A., Dibskiy S.S. // *Int. J. of Radiat. Med.* — 2000. — Vol. 1, № 5. — P. 83–95.
53. Пилинская М.А., Дыбский С.С. // *Цитол. и генет.* — 2001. — № 4. — С. 50–54.
54. Lloyd D.C., Moquet J.E., Oram S. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1998. — Vol. 73, № 5. — P. 543–547.
55. Hsieh W.A., Lucas J.N., Hwang J.J. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2001. — Vol. 77, № 7. — P. 797–804.
56. Bauchinger M. // *Stem Cells.* — 1995. — Vol. 13 (suppl 1). — P. 182–190.
57. Salassidis K., Georgiadou-Schumacher V., Braselmann H. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1995. — Vol. 68, № 3. — P. 257–262.
58. Lindholm C., Salomaa S., Tekkel M. et al. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 70, № 6. — P. 647–656.
59. Lindholm C., Tekkel M., Veidebaum T. et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 74, № 5. — P. 565–571.
60. Lindholm C., Salomaa S. // *Radiat. Protect. Dosim.* — 2000. — Vol. 88, № 1. — P. 21–26.
61. Straume T., Langlois R. G., Lucas J. et al. // *Health Phys.* — 1991. — Vol. 60, № 1. — P. 71–76.
62. Natarajan A.T., Vyas C., Curado M.P. // *Mutat. Res.* — 1991. — Vol. 247. — P. 103–111.
63. Natarajan A.T., Santos S.J., Darroudi F. et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 400. — P. 299–312.
64. Sevan'kaev A.V., Kvostunov I.K., Mikhailova G.F. et al. // *Appl. Radiat. and Isotop.* — 2000. — Vol. 52, № 5. — P. 1149–1152.

Дата надходження: 28.12.2002.

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