

Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС

Л.С. Балева, Т. Номура, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, Е.Н. Якушева, Н.И. Егорова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва; Национальный институт биомедицинских инноваций Осацкого университета, Осака, Япония

Cytogenetic effects and possibilities of their transgenerational transfer in the generations of persons living in radionuclide polluted areas after the Chernobyl accident

L.S. Baleva, T. Nomura, A.E. Sipyagina, N.M. Karakhan, E.N. Yakusheva, N.I. Egorova

National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Osaka University, Osaka, Japan

Проведено исследование особенностей проявления геномной нестабильности (по кариологическим показателям микроядерного теста в клетках буккального эпителия). Для оценки иммунного ответа на мутагенное действие ионизирующей радиации проводили количественное определение лимфоцитов периферической крови с фенотипическими признаками субпопуляции CD95+ с помощью проточной цитофлюориметрии с оценкой возможных последствий для потомства передачи мутагенного действия ионизирующей радиации. Всего в семейном аспекте обследовано 112 пациентов 1-го и 2-го поколений, постоянно проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на ЧАЭС с уровнем загрязнения почвы по цезию-137 более 556 кБк/м². Полученные в исследовании данные на моделях отдельных семей предварительно позволяют рассматривать отдельные цитогенетические показатели у детей 2-го поколения в качестве предикторов канцерогенеза и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, подвергшихся воздействию радиации.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, дети, 1–2-го поколение облученных лиц, цитологические (кариологические) показатели клеток буккального эпителия, микроядерный тест, показатели маркера готовности к апоптозу.

The specific features of a manifestation of genomic instability, as shown by the karyological indicators of the micronucleus test using buccal epithelial cells, were investigated. To assess an immune response to the mutagenic action of ionizing radiation, peripheral blood lymphocytes with the phenotypic characteristics of CD95+ subpopulations were quantified using flow-through cytofluorometry, by estimating the possible consequences of transferring the mutagenic effect of ionizing radiation to posterity. A total of 112 first- and second-generation patients residing in the areas polluted with radionuclide cesium-137 (more than 556 kBq/m²) were examined in the aspect of family. The data obtained in the investigation employing the models for individual families may antcipatorily consider certain cytogenetic indicators in second-generation children as predictors of carcinogenesis and the possibility of their transgenerational transfer in the generations of persons exposed to radiation.

Key words: ionizing radiation, children, first- and second-generations of the irradiated, cytological (karyological) indicators of buccal epithelial cells, micronucleus test, apoptotic readiness marker values.

Радиационная авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) повлекла за собой серьезные экологические изменения, приведшие к переселению и эвакуации населения из зон отчуждения и отселения, к вынужденному проживанию граждан на радиоактивно загрязненных территориях. Одним из важнейших

вопросов, возникших после аварии на ЧАЭС, является то, насколько эта авария отразится на генетическом аппарате человека, насколько возможен и опасен риск онкологической заболеваемости, появления новых заболеваний и изменения характера течения известных заболеваний.

Ионизирующее излучение низкой интенсивности, не приводя к гибели организма, модифицирует клеточно-тканевые процессы: приводит к активации свободнорадикальных механизмов, увеличению разрывов ДНК, ускорению клеточного старения, апоптоза и компенсаторной клеточной пролиферации. Воздействие радиационного фактора вызывает активацию защитных и компенсаторно-восстановительных реакций, выраженность которых определяется генетическими особенностями, а также глубиной и интенсивностью окислительного стресса. При хроническом воздействии малых доз радиации, независимо и сочетанном с другими экзо- и эндогенными

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 3:87–94

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-87-94

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна – д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Сипягина Алла Евгеньевна – д.м.н., гл. научн. сотр. того же отдела

Карахан Наталья Марковна – к.б.н., вед. научн. сотр. того же отдела

Якушева Елена Николаевна – научн. сотр. того же отдела

Егорова Наталья Ивановна – лаборант-исследователь того же отдела 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Номура Тэйсеи – проф., рук. отдела радиационной биологии и медицинской генетики Национального института биомедицинских инноваций Осацкого университета

факторами, риск развития свободнорадикальных и геномных повреждений повышается.

Детский организм в связи с функциональной незрелостью тканей, систем адаптации и защиты особенно чувствителен к влиянию сложного комплекса факторов окружающей среды. Неблагоприятное экологическое воздействие способствует перестройке процессов жизнедеятельности, особенно в критические периоды детства. К группам высокого риска по развитию радиоиндуцированной патологии следует относить когорты 1-го и 2-го поколений, проживающих в радиационно загрязненных регионах [1].

В научной литературе представлены доказательства проявления феномена генетической нестабильности в соматических клетках (лимфоцитах) облученных людей. Можно предполагать, что феномен радиационно-индуцированной генетической нестабильности способен оказывать существенное влияние на состояние здоровья не только самих облученных лиц, но и их потомков, приводя, прежде всего, к повышению канцерогенного риска у части лиц. Этот вопрос требует тщательного исследования с помощью современных молекулярно-клеточных технологий, создания базы данных о состоянии генетического аппарата облученных лиц и их потомков, последующего длительного клинического наблюдения и анализа [2].

Данные литературы последних лет свидетельствуют, что ионизирующая радиация, даже в малых дозах, вызывает повреждения ДНК различного характера: увеличение уровня aberrантных метафаз, aberrаций хроматидного и хромосомного типов (одиночные фрагменты, парные фрагменты, дицентрические, кольцевые хромосомы, транслокации, делеции) [3–6]. Особенность ситуации состоит в том, что в обследуемых нами ранее когортах детей, проживающих в условиях длительного действия малых доз радиации и подвергшихся облучению на различных стадиях онтогенетического развития, выявляются в той или иной комбинации различные типы хромосомных нарушений (хромосомные

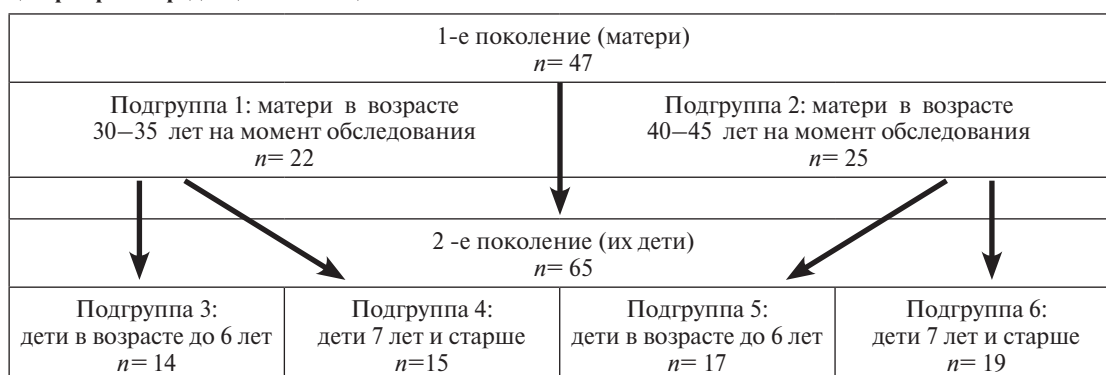
aberrации), характерные как для прямого мутагенного действия радиации, так и для пострadiационной индукции геномной нестабильности. Наряду с феноменом геномной нестабильности, анализ состояния иммунной системы – одной из важнейших специализированных систем, обеспечивающих биологическую устойчивость и адаптационный потенциал организма, показал, что у большинства облученных детей с выраженными дисгеномными эффектами наблюдались комбинированные отклонения, затрагивающие различные звенья иммунитета. Особенности формирования иммунного статуса у таких пациентов могут не только реализоваться в иммунодефицитные состояния с последующим развитием или активацией инфекционного процесса (в том числе оппортунистических инфекций) и хронических заболеваний, но и провоцировать канцерогенез [7, 8].

Группы обследованных пациентов и методы исследования

Всего в семейном аспекте обследованы 112 пациентов, постоянно проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на ЧАЭС с уровнем загрязнения почвы по цезию-137 более 556 кБк/м². В 1-ю группу входили пациенты 1-го поколения – матери пациентов. Женщины были разделены на две подгруппы в зависимости от спектра воздействующих радионуклидов (полный спектр радиационного воздействия, включая радиоiod-131) и возраста начала радиационного воздействия в 1986 г.: 1-я подгруппа – матери в возрасте 30–35 лет (начало радиационного воздействия с возраста 0–6 лет), 2-я подгруппа – матери, которые в момент аварии на ЧАЭС были в подростковом возрасте 10–15 лет (см. схему).

Дети (2-е поколение) указанных подгрупп матерей были разделены также на подгруппы в зависимости от возраста детей на момент обследования (см. схему). Дети от матерей 1-й подгруппы (моложе 35 лет) составили подгруппы 3 (дети в возрасте до 6 лет) и 4 (дети в возрасте старше 7 лет). Дети от матерей 2-й

Схема. Характеристика групп и подгрупп пациентов, обследованных в Детском научно-практическом центре противорадиационной защиты



подгруппы (старше 40 лет) аналогичным образом составили подгруппы 5 (дети в возрасте до 6 лет) и 6 (дети в возрасте старше 7 лет).

Ранее нами была доказана геномная нестабильность по уровню цитогенетических нарушений в делящихся клетках (хромосомных aberrаций, сестринских хроматидных обменов и др.) [9]. В настоящей работе для исследования характера наследования геномной нестабильности использовали кариологические показатели микроядерного теста в клетках буккального эпителия. Микроядерный тест позволяет учесть численные хромосомные aberrации. Мы отдали предпочтение данному тесту ввиду неинвазивности его проведения, высокой чувствительности, меньших экономических затрат. Препараты эпителиальных клеток буккального эпителия готовили и анализировали в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека» [10] и оценивали в промилях (‰) – на 1000 просмотренных клеток.

Для выявления иммунного ответа на мутагенное действие ионизирующей радиации осуществляли количественную оценку лимфоцитов периферической крови с фенотипическими признаками субпопуляции CD95+ с помощью проточной цитофлуориметрии. Использовали нормативы субпопуляций лимфоцитов крови у детей, полученные с применением моноклональных антител («Клоноспектр», Протокол № 8 от 18.09.2000 г.).

Статистическая обработка результатов проведена с применением общепринятых методов вариационной статистики, корреляционного и дискриминантного анализов. Доверительный интервал для средних величин вычислялся с заданным уровнем достоверности 0,95. Использовались пакеты стандартных статистических программ «STATGRAF» и «Excel 7.0» на IBM-PC. Для оценки достоверности различий применены параметрический критерий Стьюдента (t) и непараметрический – χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании характера геномной нестабильности по кариологическим показателям микроядерного теста в клетках буккального эпителия использовали классификацию, предложенную Л.Н. Сычевой [11], и оценивали следующие показатели: 1) цитогенетические (микроядра и протрузии); 2) показатели пролиферации (двуядерные клетки с изолированными или сдвоенными ядрами); 3) показатели ранней деструкции ядра (вакуоли, конденсация хроматина); 4) показатели поздней деструкции ядер клеток, перешедших в процесс апоптоза или некроза (кариорексис, кариопикноз, апоптотические тельца) [11–13]. На рис. 1 представлены собственные данные примеров цитогенетических нарушений в буккальном эпителии обследованных пациентов.

Результаты проведенного нами ранее цитогенетического обследования свидетельствуют о повышенных средних уровнях тех или иных радиационно-индуцированных aberrаций хромосом во всех группах, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами (1, 2-е поколение). Средние частоты aberrантных геномов у этих детей в 1,5–2,8 раза превышают таковой показатель у детей группы сравнения. Выявлена достоверная корреляционная связь между частотами aberrантных геномов у детей 2-го поколения и их матерей ($r=0,41$; $p=0,028$) [9]. При проведении настоящего исследования отмечено (рис. 2), что у матерей (1-е поколение), проживающих в регионах радионуклидного загрязнения почвы по цезию-137 более 556 кБк/м², в возрасте старше 40 лет (получавших радиационное воздействие с подросткового возраста) по сравнению с теми, кто моложе 35 лет (получили радиационное воздействие с возраста 0–6 лет) имеет место достоверное превышение количества цитологических показателей (цитогенетических – микроядер и протрузий разных форм).

Нарастание цитогенетических изменений в подгруппе матерей старшего возраста свидетельствует

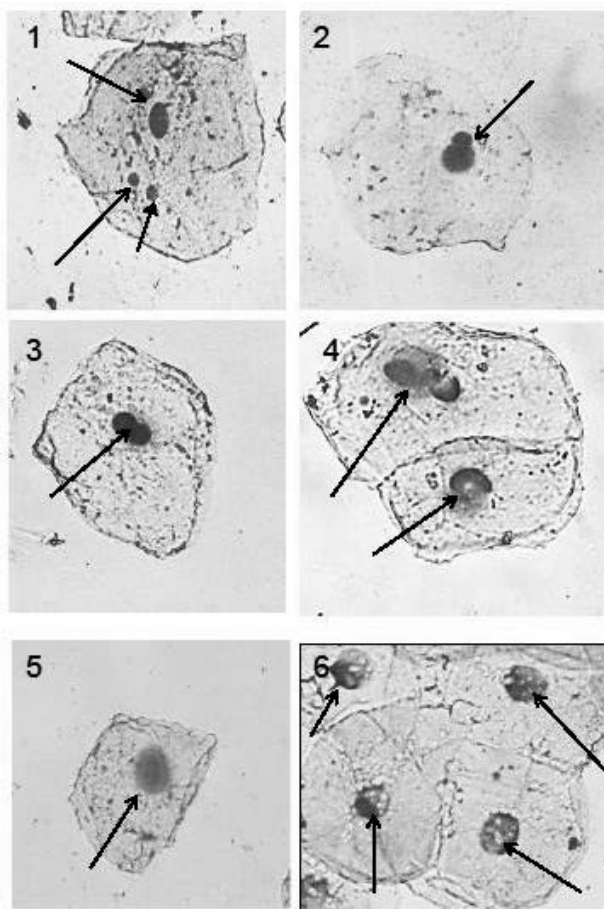


Рис. 1. Примеры цитогенетических нарушений в буккальном эпителии. 1 – клетка с микроядрами; 2 – протрузия ядра; 3 – клетка с двойным ядром; 4 – клетка с кариорексисом; 5 – клетка с кариолизисом; 6 – клетки с вакуолизацией ядра. Окраска по Романовскому–Гимзе.

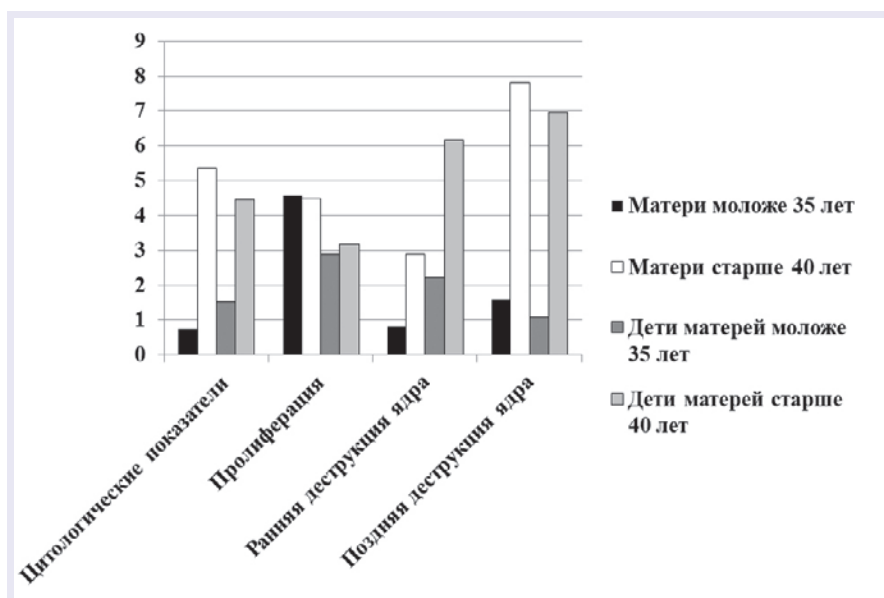


Рис. 2. Кариологические показатели у пациентов 1–2-го поколения лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения, в зависимости от возраста родителей на момент аварии на ЧАЭС.

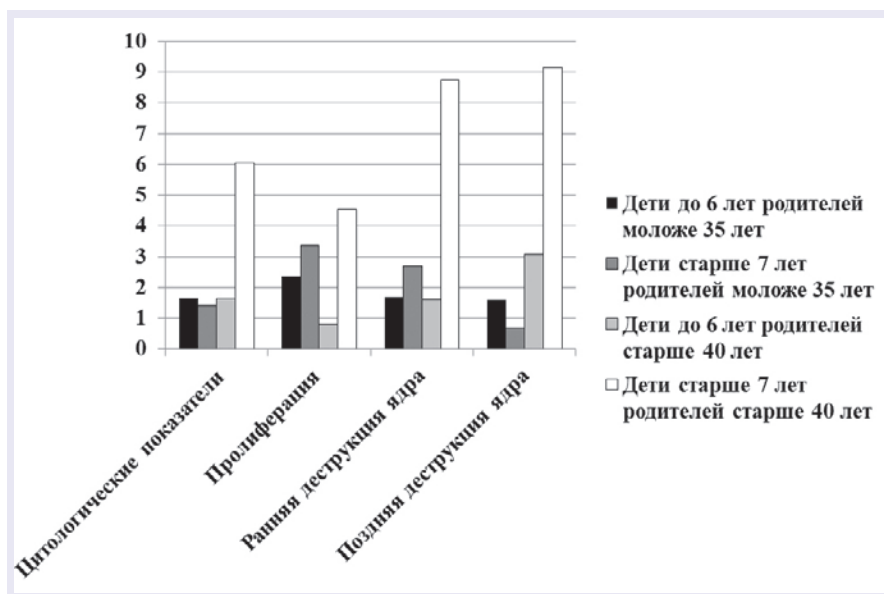


Рис. 3. Кариологические показатели у детей (2-е поколение), проживающих в регионах радионуклидного загрязнения, в зависимости от их возраста.

об изменении хромосомного материала, которое возникло вследствие повреждения молекулы ДНК с образованием хромосомных aberrаций у лиц, облученных в критический период онтогенеза – в пубертатном периоде [13–17]. По данным литературы, микроядра и протрузии могут рассматриваться как биомаркеры канцерогенного эффекта и являться самым ранним признаком риска рака ротовой полости, лимфатических узлов, грудной клетки [16, 18, 19].

Уровень пролиферации (количество двойных и сдвоенных ядер) у матерей, получавших радиационное воздействие с подросткового возраста, был аналогичен таковому у матерей, получавших радиа-

ционное воздействие с возраста 0–6 лет. Эти данные свидетельствуют о практически одинаковой активности процессов пролиферации независимо от возраста пациентов 1-го поколения.

Увеличение количества двуядерных клеток в ответ на действие различных мутагенных факторов (в том числе радиации) свидетельствует об усилении клеточной пролиферации, направленной на образование новых клеток, замещающих поврежденные или погибшие клетки. Двуядерные клетки являются полиплоидными. У таких клеток выше функциональная и генетическая активность [20]. Ряд авторов считают, что увеличение числа клеток со сдвоенными

ядрами является индикатором токсического действия радиационных факторов, а кроме того, дополнительным прогностическим признаком их потенциальной канцерогенной активности.

Показатели ранней (вакуолизация ядер, конденсация хроматина) и поздней деструкции ядра, характеризующие апоптоз, были статистически достоверно более высокими у матерей старше 40 лет по сравнению с таковыми у матерей моложе 35 лет.

Проведен анализ кариологических данных у детей (2-е поколение) в зависимости от их возраста на момент обследования (рис. 3). У детей старше 7 лет от матерей 40 лет и старше (подгруппа 6) выявлен достоверно самый высокий уровень протрузий, ранней деструкции ядра (количества клеток с конденсацией хроматина и вакуолями) и поздней деструкцией ядра по сравнению с детьми аналогичного возраста от матерей моложе 35 лет (подгруппа 4). В то же время у детей до 6 лет от матерей 40 лет и старше (подгруппа 5) выявлялось достоверное снижение кариологических показателей пролиферации и возрастание показателей поздней деструкции ядра по сравнению с детьми аналогичного возраста от матерей до 35 лет (подгруппа 3).

Анализ результатов обследования продемонстрировал схожие изменения кариологических данных у матерей и их детей, что свидетельствует о передаче мутагенного действия ионизирующей радиации в последующих поколениях. Установлено, что среди кариологических показателей клеток буккального эпителия у облученного населения (матери 1-го поколения) суммарный уровень поздней деструкции ядер был в 3 раза выше у матерей, чем у их детей (2-е поколение). Что касается цитологических показателей (клетки с микроядрами и протрузиями), то они в 2 раза чаще встречались у детей (II-е поколение), чем у их матерей.

Полученные предварительные данные на моделях отдельных семей позволяют рассматривать цитогенетические показатели клеток с микроядрами и протрузиями у детей в качестве предикторов канцерогенеза. Так, максимальные кариологические (цитологические) изменения были выражены у матерей с наличием новообразований (в том числе злокачественных) щитовидной, молочной желез, перенесших оперативное лечение по поводу этих заболеваний. Кариологические изменения у их детей были аналогичны материнским, хотя в настоящее время новообразования у детей отсутствуют.

В ранее проведенных нами исследованиях [7, 8] показано, что важнейшим признаком нарушения иммуногенеза для лиц 1, 2-го поколения, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, является увеличение выхода в периферическую кровь клеток, несущих рецептор для индукции апоптоза (CD95+ -лимфоцитов), что может быть трактовано как проявление готовности к апоптозу. Возможно, это связано с перепроизводством «неполноценных» клеток и их активным выходом в циркуляцию.

По-видимому, это явление следует рассматривать как феномен «раннего старения клеток». Однако не исключено, что имеет место защитный компенсаторный механизм, позволяющий ускорить выведение из циркуляции клеток с цитогенетическими и/или функциональными нарушениями (рис. 4).

У детей, проживающих в радиационно-загрязненных территориях, отмечен высокий уровень готовности к апоптозу, причем у детей 2-го поколения он выше (на уровне тенденции), чем у детей 1-го поколения. Этим, вероятно, в большей степени можно объяснить восстановительные способности организма детей 2-го поколения. Указанные результаты коррелируют с данными, полученными при оценке кариологических показателей микроядерного теста.

Возрастающий интерес к процессу апоптоза, открытому почти 40 лет назад, связан с рядом широких перспектив, открывающихся при исследовании программируемой клеточной смерти. Изучение апоптоза оказалось очень продуктивным для понимания ряда важнейших процессов и явлений (включая иммунный гомеостаз и онкогенез), а также этиологии ряда заболеваний [21]. Одна из важнейших функций апоптоза – элиминация поврежденных нежизнеспособных клеток или клеток с генетическими мутациями. Существует огромное количество факторов, запускающих процессы апоптоза, среди которых важная роль отводится радиации. Апоптоз представляет собой запрограммированную гибель клеток, направленную на утилизацию старых и наработанных клеток.

Явление апоптоза (по показателю высокого уровня CD95) способствует активной элиминации дизгенотипных клеток. Так, по нашим данным, у подвергшихся облучению детей повышение показателя отмечается в 40–70% случаев, в то время как у детей контрольной группы этот показатель составляет

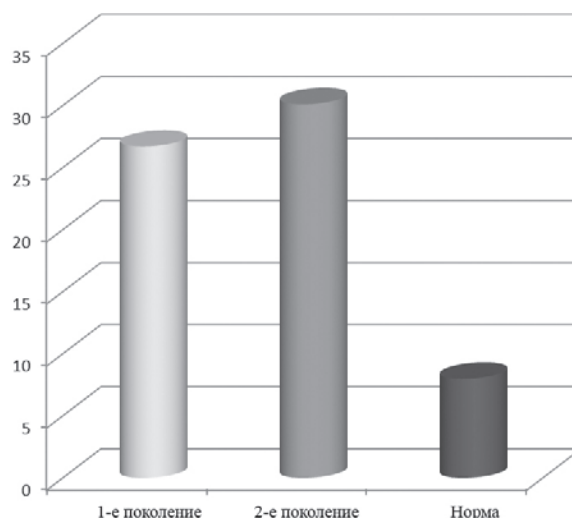


Рис. 4. Показатели готовности к апоптозу (уровень CD95+ -лимфоцитов) у детей различных поколений, подвергшихся действию ионизирующего излучения.

10–30%. По данным ряда авторов, некоторые патологические процессы, обусловленные усилением апоптоза, индуцируются ионизирующей радиацией. При этом преимущественно гибнут лимфоидные клетки и развивается иммунная недостаточность. Именно такой механизм мы наблюдали у обследованных нами детей через 10–15 лет после воздействия ионизирующего излучения. В то же время в работе С.А. Пушкарева [22] показано, что многолетнее низкоинтенсивное воздействие радиоактивных излучений через 57–58 лет после начала облучения населения вследствие аварии на ПО «Маяк» снижает способность лимфоцитов периферической крови к гибели по механизму апоптоза.

В результате постоянного возникновения первичных повреждений в условиях хронического действия радиации и их клеточного «тиражирования» в организме персистирует огромный спектр клеток с разнообразными дисгеномными эффектами: мутациями и внеплановой супрессией/экспрессией генов, структурными мутациями хромосом (делециями, инверсиями, транслокациями) и моно-/трисомиями, что приводит к переходу унаследованных вредных рецессивных мутаций из гетеро- в геми-/гомозиготное состояние. В то же время, по нашим данным, сниженные возможности репарации и повышенная, но, вероятно, функционально недостаточно реализующая себя готовность к апоптозу приводят к накоплению мутагенного груза, что в последующем может реализовываться активацией канцерогенеза и дисэмбриогенеза. Однако следует иметь в виду, что после Чернобыльской аварии прошло только 30 лет.

Более чем через 50 лет после начала хронического радиационного воздействия в группе облученных лиц уровень апоптоза лимфоцитов крови снижен по сравнению с аналогичным показателем в контроле, что противоречит данным о повышении частоты апоптоза у людей, подвергшихся хроническому облучению [23]. Можно предполагать, что при длительно персистирующей радиационной нагрузке данные отличия связаны с подавлением апоптотической гибели лимфоцитов. Предположение о наличии угнетающего действия хронического облучения на способность клеток к гибели по механизму апоптоза было высказано некоторыми авторами, сообщавшими об угнетении p53-зависимого апоптоза под влиянием хронического облучения [24].

Еще одним возможным объяснением сниженного уровня апоптоза может быть незавершенный

характер апоптотической гибели части клеток, когда гибель клетки, начавшаяся как апоптоз, завершается гибелью по пути некроза из-за истощения энергетических ресурсов. Сниженная частота апоптоза у людей, подвергшихся хроническому облучению, может свидетельствовать об увеличении количества клеток, не способных завершить апоптоз, что приводит к выраженной деградации генома [25]. Полагаясь на собственные исследования и данные литературы [26], мы вправе предположить, что вслед за повреждением ДНК происходит включение защитного механизма с активацией белка p53, контролирующего целостность геномной ДНК, арест аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в G1 фазе с последующей индукцией апоптоза. Такой механизм, с нашей точки зрения, позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клона клеток с опухолевой трансформацией, т.е. предупредить развитие онкогенного эффекта как у населения, подвергшегося хроническому облучению в малых дозах, так и у потомков облученных.

Выводы

1. Микроядерный тест в клетках буккального эпителия возможно использовать для оценки последствий мутагенного действия ионизирующей радиации.

2. Полученные в исследовании данные позволяют рассматривать отдельные цитогенетические показатели у детей 2-го поколения от облученных матерей в качестве предикторов канцерогенеза (микроядра, протрузии).

3. Показана возможность трансгенерационной передачи геномной нестабильности в поколениях лиц, подвергшихся воздействию радиации.

4. Полученные нами данные об усилении клеточной пролиферации, направленной на образование новых клеток, замещающих поврежденные или погибшие клетки, по нашему мнению, могут быть дополнительным прогностическим признаком их канцерогенной активности.

5. Выявленная нами высокая корреляция кариологических показателей микроядерного теста с увеличением выхода в периферическую кровь клеток, несущих рецептор для индикации апоптоза, подтверждает, что у лиц, получивших радиационное воздействие, функционирует защитный механизм, позволяющий ускорить выведение из циркуляции клетки с цитогенетическими и/или функциональными нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Рос

вестн перинатол педиатр 2015; 4: 6–10. (Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. The state of health of children population of Russia affected by radioactive contamination following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. The results of the 29-year observational study of Children's

- scientific-practical center of antiradiation protection. *Ros vestn perinatol pediatri* 2015; 4: 6–10.)
2. Саенко А.С., Замулаева И.А. Результаты и перспективы использования методов определения частоты мутантных клеток по локусам гликофорина А и Т-клеточного рецептора для оценки генотоксического действия ионизирующего излучения в отдаленные сроки после воздействия. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2000; 40: 5: 549–553. (Sayenko A.S., Zamulayeva I.A. Results and prospects of using methods of determining the frequency of mutant cells at loci of glycoporphin and T-cell receptor to assess the genotoxic action of ionizing radiation in the remote period after exposure. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2000; 40: 5: 549–553.)
 3. Сусков И.И., Кузьмина Н.С. Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного воздействия малых доз радиации. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2001; 41: 5: 606–614. (Suskov I.I., Kuz'mina N.S. A problem of the induced genomic instability in a children's organism in the conditions of long influence of small doses of radiation. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2001; 41: 5: 606–614.)
 4. Сипягина А.Е. Радиочувствительность к малым дозам ионизирующего излучения у детей как основа развития соматических заболеваний. Автореф. дис... докт. мед. наук. М, 2003; 47. (Sipyagina A.E. Radio sensitivity to small doses of ionizing radiation at children as a basis of development of somatic diseases. *Avtoref. dis... dokt. med. nauk. Moscow*, 2003; 47.)
 5. Бондаренко Н.А. Состояние здоровья детей, облученных внутриутробно, в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории, подвергшейся воздействию радионуклидов, и способы снижения негативных последствий радиационного воздействия. Автореф. дис... канд. мед. наук. М, 2005; 25. (Bondarenko N.A. A state of health of the children irradiated in utero in various terms after the Chernobyl accident, living in the territory which was affected by radionuclides and ways of decrease in negative consequences of radiation effects. *Avtoref. dis... kand. med. nauk. Moscow* 2005; 25.)
 6. Яковлева И.Н., Сусков И.И., Балева Л.С. и др. Цитогенетические нарушения у лиц, подвергшихся воздействию радиойода в детском возрасте в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Детская онкология* 2005; 3: 46–55. (Yakovleva I.N., Suskov I.I., Baleva L.S. et al. Cytogenetic disorders at the persons which were affected by radio iodine at children's age as a result of the Chernobyl accident. *Detskaya onkologiya* 2005; 3: 46–55.)
 7. Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е. и др. Клинико-иммунологические нарушения у детей различных когорт наблюдения, подвергшихся воздействию радиационного фактора на различных этапах онтогенеза. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2011; 51: 1: 7–19. (Baleva L.S., Yakovleva I.N., Sipyagina A.E. et al. Clinico-immunological disorders in children from various observation cohorts exposed to radiation factor at various stages of ontogenesis. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2011; 51: 1: 7–19.)
 8. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н. и др. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. *Рос вестн перинатол педиатр* 2015; 3: 85–89. (Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N. et al. Immunological features of violations at the children living in regions with various level of radio nuclide pollution after Chernobyl accident. *Ros vestn perinatol pediatri* 2015; 3: 85–89.)
 9. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С. и др. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2006; 3: 46: 2: 167–177. (Suskov I.I., Kuz'mina N.S., Suskova V.S. et al. Problem of the induced genomic instability as a basis of the increased incidence at the children who are exposed to low-intensive influence of radiation in small doses. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2006; 3: 46: 2: 167–177.)
 10. Белева Н.Н., Сычева Л.П., Журков В.С. и др. Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека. *Методические рекомендации*. М, 2005; 37. (Belyayeva N.N., Sycheva L.P., Zhurkov V.S. et al. Assessment of the cytologic and cytogenetic status of mucous membranes of a cavity of a nose and mouth at the person. *Methodical recommendations. Moscow* 2005; 37.)
 11. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека. *Гиг и сан* 2012; 6: 68–72. (Sycheva L.P. Cytogenetic monitoring for an assessment of safety of habitat of the person. *Gig i san* 2012; 6: 68–72.)
 12. Юрченко В.В., Подольская М.А., Ингель Ф.И. и др. Микроядерный тест на буккальных эпителиоцитах. В кн. Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. М, 2007; 220–267. (Yurchenko V.V., Podolskaya M.A., Ingel F.I. et al. A micronuclear test on the bukkal epitheliocytes. In book: A polyorgan micronuclear test in ecologo-hygienic researches. *Moscow* 2007; 220–267.)
 13. Майер А.В., Дружинин В.Г., Ларионов А.В., Толочко Т.А. Генотоксические и цитотоксические эффекты в буккальных эпителиоцитах детей, проживающих в экологически различающихся районах Кузбасса. *Цитология* 2010; 52: 4: 305–310. (Mayer A.V., Druzhinin V.G., Larionov A.V., Tolochko T.A. Genotoxic and cytotoxic effects in the bukkal epitheliocytes of the children living in ecologically differing Areas of Kuzbass. *Tsitologiya* 2010; 52: 4: 305–310.)
 14. Корсаков А.В. Многофакторное техногенное загрязнение окружающей среды как фактор риска формирования цитогенетических нарушений у населения. *Вестник Брянского государственного технического университета*. 2014; 2: 42: 155–160. (Korsakov A.V. Multiple-factor technogenic environmental pollution as risk factor of formation of cytogenetic disorders at the population. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta* 2014; 2: 42: 155–160.)
 15. Петрашова, Д.А., Белишева, Н.К., Пелевина И.И., Мельник Н.А. Генотоксические эффекты в буккальном эпителии горняков, работающих в условиях облучения природными источниками ионизирующего излучения. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2011; 13: 1: 7: 1792–1796. (Petrashova D.A., Belisheva N.K., Pelevina I.I., Melnik N.A. Genotoxic effects in a bukkal epithelium of the miners working in the conditions of radiation with natural sources of ionizing radiation. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* 2011; 13: 1: 7: 1792–1796.)
 16. Cardozo R. S., Takahashi-Hyodo S., Peitl P. Jr., Ghilardi-Netto T., Sakamoto-Hojo E. T. Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001; 21: 431–439.
 17. Lindberg H.K., Wang X., Falk G.C. et al. Origin of nuclear buds and micronuclei in normal and folatedeprived human lymphocytes. *Mutat Res* 2007; 617: 1-2: 33–45.
 18. Нерсесян А.К., Арутюнян Р.М., Вартазарян Н.С. и др. Цитогенетические нарушения в эксфолиативных клетках онкогинекологических больных. В сб. тез. докл. II Съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров. Санкт-Петербург, 2000; 2: 202. (Nersesyan A.K., Arutyunyan R.M., Vartazaryan N.S. et al. Cytogenetic disorders in the exfoliative cells at the oncological patients. In the collection of theses of reports of the II Congress of Vavilovsky society of geneticists and selectors. *St. Petersburg*, 2000; 2: 202.)

19. Okamura M., Watanabe T., Kashida Y. et al. Possible mechanisms underlying the testicular toxicity of oxfendazole in rats. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 1: 1–8.
20. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка. М: Наука 1981; 237. (Brodskiy V.Ya., Uryvaeva I.V. Cellular poliploidiya. Proliferation and differentiation. Moscow: Nauka 1981; 237.)
21. Мерзликina Н.В. Морфофункциональные особенности культивируемых эндотелиальных клеток и мезенхимальных стволовых клеток человека в условиях измененной силы тяжести. Автореф. дис...канд биол. наук. М, 2005; 23. (Merzlikina N.V. The morphological and functional characteristics of cultured endothelial cells and mesenchymal stem cells in altered gravity. Avtoref. dis...kand. biol. nauk. Moscow 2005; 23.)
22. Пушкарев С.А. Роль репарации повреждений ДНК и апоптоза в формировании адаптивного ответа у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию: Автореф. дис...канд биол. наук. М 2001; 19. (Pushkarev S.A. A role of a reparation of damages of DNA and apoptosis in formation of the adaptive answer at the persons which have undergone chronic radiative effects. Avtoref. dis...kand biol. nauk. M 2001; 19.)
23. Аклеев А.В., Веремеева Г.А., Возилова А.В. Отдаленные эффекты в системе гемопоэза на клеточном и субклеточном уровне при хроническом облучении человека. Радиационная биология. Радиоэкология 2006;46: 5: 519–526. (Akleev A.V., Veremeyeva G.A., Vozilova A.V. Late effects in the system of hemopoiesis at a cellular and subcellular level, chronic human exposure to radiation. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006;46: 5: 519–526.)
24. Xia L., Paik A., Li J.J. p53 activation in chronic radiation-treated breast cancer cells: regulation of MDM2/p14ARF. *Cancer Research*. 2004;64: 221–228.
25. Эйдуc Л.Х. О проблеме экстраполяции дозовой зависимости цитогенетических повреждений от больших доз к малым. Радиационная биология. Радиоэкология 1999;39:1:177–180. (Eyduс L.Kh. On the problem of extrapolation of output dose dependences of cytogenetic damage from high doses to small. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 1999;39:1:177–180.)
26. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М: Медицина 2001: 192. (Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. M.: Cell Death (apoptosis). M: Medicine 2001: 192).

*Работа выполнена при поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований –
договор № 15-54-50006/15.*

Поступила 29.03.16