УДК576.312.32/38;612.014.482

М.А. ПІЛІНСЬКА, С.С. ДИБСЬКИЙ,
О.Б. ДИБСЬКА, Л.Р. ПЕДАН

ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України»,
E-mail: pww@ukr.net

РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНА МОДИФІКАЦІЯ ЧУТЛИВОСТІ ХРОМОСОМ СОМАТИЧНИХ КЛІТИН ЛЮДИНИ ДО ТЕСТУЮЧОЇ МУТАГЕННОЇ ДІЇ БЛЕОМІЦИНУ *IN VITRO*

За допомогою модифікованого тесту «G_2-bleomycin sensitivity assay» оцінено приховану хромосомну нестабільність у 53 осіб, що зазнали радіаційного впливу різної інтенсивності. Встановлено широку міжіндивідуальну варіабельність частоти хромосомних аберацій та відсутність позитивної кореляції між фоновим та індукованим блеоміцином цитогенетичними ефектами у осіб з усіх обстежених груп. Максимальний відсоток (57,9 %) осіб, гіперчутливих до тестуючої дії блеоміцину, виявлено в групі реконвалесцентів гострої променевої хвороби. В інших групах частота індивідів з прихованою хромосомною нестабільністю була практично однаковою і не перевищувала 33,3 %. Отримані результати підтвердили реальність радіаційно-індукованої модифікації генетично детермінованої чутливості хромосом соматичних клітин людини до мутагенного навантаження, яка залежить від інтенсивності та характеру опромінення.

© М.А. ПІЛІНСЬКА, С.С. ДИБСЬКИЙ, О.Б. ДИБСЬКА, Л.Р. ПЕДАН, 2010

Вступ. Впродовж останніх 20 років в Україні зафіксована поступова реалізація негативних для здоров'я людини медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС [1]. Не виключено, що для виникнення стохастичної і, можливо, деяких форм нестохастичної (мультифакторіальної) патології з генетичною компонентою певне значення мають різні форми радіаційно-індукованої нестабільності геному (віддаленої, трансмісивної, прихованої) – феномена, при якому з плином часу в клітинах акумулюються множинні зміни на генному та хромосомному рівнях. Ці зміни сприяють дестабілізації геному нормальних клітин, що порушує їхнє функціонування [2, 3].

На цитогенетичному рівні важливу роль в дестабілізації геному людини відіграє так звана прихована хромосомна нестабільність при нормальному чи аберантному каріотипі, і проявляється вона як гіперчутливість хромосом лімфоцитів периферичної крові до дії інших мутагенів – *in vivo* та *in vitro*.

Оцінка прихованої хромосомної нестабільності є новим напрямком цитогенетичних досліджень, які протягом останніх десяти років достатньо інтенсивно проводяться в різних цитогенетичних лабораторіях світу, переважно для визначення ризику виникнення спонтанної чи індукованої онкопатології за гіперчутливістю хромосом лімфоцитів периферичної крові людини до кластогенної дії так званих мутагенів-провокаторів, серед яких одним з найпоширеніших є радіоміметик блеоміцин [4, 5].

Встановлено, що індивідуальна чутливість хромосом соматичних клітин до тестуючої дії блеоміцину не залежить від статі та віку людини і є генетично детермінованою. Це доведено відповідними дослідженнями на близнюках та обумовлено певними молекулярно-генетичними механізмами [6, 7].

Як встановлено в останні роки, міжіндивідуальна варіабельність цитогенетичного ефекту, індукованого блеоміцином, може бути пов'язана як з поліморфізмом нуклеотиду SNP A1450G в гені, що кодує блеоміцин-гідролазу (BLHX) – специфічний фермент, який метаболізує блеоміцин, так і з генетичним поліморфізмом ферментів, що зумовлюють ефективність репарації пошкоджень ДНК (XRCC1) [8–10].

Показано також, що певну роль у виникненні геномної нестабільності, а звідси, і під-

вищеної чутливості до дії мутагенів відіграють пошкодження хромосомних теломер, що, в свою чергу, може призвести до розвитку злоякісних новоутворень [11]. Розпочалися молекулярно-генетичні дослідження (microarray analysis) щодо ідентифікації генів, які відповідають за схильність до онкопатології, на лімфобластоїдних клітинних лініях, одержаних від індивідів з різною (підвищеною та зниженою) чутливістю до кластогенної дії блеоміцину [12].

Питання модифікації генетично детермінованої міжіндивідуальної чутливості геному людини до дії мутагенів досі залишається відкритим. Деякі автори висловлювали припущення щодо можливості такої модифікації деякими зовнішньосередовими факторами [13, 14], але нам відома тільки одна публікація, в якій показано, що сумісна дія паління табаку та цитомегаловірусної інфекції дещо підвищують чутливість лімфоцитів периферичної крові людини до тестуючої дії блеоміцину *in vitro* [15].

Робіт, які були б присвячені дослідженню зміни стабільності геному після опромінення людини за тестом «G_2-bleomycin sensitivity assay», в доступній літературі нами не знайдено. Враховуючи актуальність цієї проблеми, пов'язану, зокрема, з медичними наслідками Чорнобильської аварії, метою нашого дослідження було саме визначення можливості реалізації прихованої хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини у віддалені строки після радіаційного впливу різної інтенсивності.

Слід зазначити, що на сьогодні тест «G_2-bleomycin sensitivity assay» не є уніфікованим, що значно ускладнює інтерпретацію та співставлення одержаних за його допомогою результатів. Тому на початковому етапі роботи нами було опрацьовано та удосконалено відповідну модельну систему та розроблено алгоритм для оцінки ступеня індивідуальної чутливості хромосом лімфоцитів периферичної крові людини до тестуючого мутагенного навантаження блеоміцином *in vitro* [16].

Удосконалений нами тест «G_2-bleomycin sensitivity assay» було апробовано в культурах лімфоцитів периферичної крові, одержаних від осіб з групи порівняння із вихідною частотою хромосомних аберацій, що не перевищувала спонтанний рівень, і виявлено ~30 % індивідів, гіперчутливих до дії мутагена-провокатора [17]. Виходячи з анамнезу цих осіб (відсутність контакту із знаними чи потенційними мутагенами), одержані нами результати підтвердили дані інших авторів про те, що індивідуальна гіперчутливість до генотоксичного впливу, як і резистентність до нього, у інтактних індивідів обумовлюється генетичними факторами [18– 20]. Дослідження можливої модифікації генетично детермінованої індивідуальної чутливості до мутагенів попереднім опроміненням людини, яке було проведено нами згідно з розробленим алгоритмом, є змістом нашої роботи.

Матеріал та методика. Провели добровільне цитогенетичне обстеження 9 осіб з групи порівняння (умовно здорові донори, 3 жінки, 6 чоловіків у віці 18–64 роки), які заперечували свідомий контакт із знаними чи потенційними мутагенами, та 44 осіб з радіаційним впливом різної інтенсивності в анамнезі. Серед опромінених осіб сформовано наступні групи: 1) реконвалесценти гострої променевої хвороби (ГПХ) (через ~20 років після Чорнобильської аварії на момент обстеження, гострий радіаційний вплив великої інтенсивності, переважно зовнішнє опромінення) – 19 осіб, всі чоловіки віком 41–73 роки, середній вік – 57 років; 2) ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС (через ~ 19 років після Чорнобильської аварії на момент обстеження, пролонгований радіаційний вплив середньої інтенсивності, переважно зовнішнє опромінення) – 10 осіб, всі чоловіки віком 40–73 роки, середній вік – 56 років; 3) робітники, які працювали в 30-км зоні відчуження у 2006–2007 рр. (хронічний радіаційний вплив малої інтенсивності, переважно зовнішнє опромінення, суворий радіологічний контроль) – 12 осіб, всі чоловіки віком 24–58 років, середній вік – 41 рік.

У зазначених групах визначали фонові та індуковані блеоміцином частоти всього спектра хромосомних аберацій в культурі лімфоцитів периферичної крові. Цільну кров культивували за напівмікрометодом у нашій модифікації. Умови культивування лімфоцитів і приготування препаратів метафазних хромосом, принципи проведення цитогенетичного ана-

Таблиця 1

Порівняння середньогрупових результатів цитогенетичного обстеження осіб, які зазнали опромінення різної інтенсивності

Середньогрупові результати (*M*) з похибкою (*m*)	Аберантні клітини, %	Хромосомні аберації на 100 клітин	Частота аберацій хромосом на 100 клітин								
			хроматидного типу			хромосомного типу					
			Одиночні фрагменти	Обміни	Сума	Парні фрагменти	Дицентрики	Центричні кільця	Аномальні моноцентрики	Ацентричні кільця	Сума
Контрольна група [17]											
M	1,12	1,23	0,58	0,00	0,58	0,39	0,11	0,00	0,11	0,03	0,64
m	0,19	0,20	0,14	0,00	0,14	0,11	0,06	0,00	0,06	0,03	0,15
Працівники 30-км зони відчуження											
M	1,62	1,70	1,02	0,00	1,02	0,53	0,00	0,00	0,07	0,08	0,68
m	0,16	0,17	0,13	0,00	0,13	0,09	0,00	0,00	0,03	0,04	0,11
Ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС											
M	3,10	3,31	1,59	0,00	1,59	1,12	0,21	0,10	0,17	0,12	1,72
m	0,27	0,28	0,20	0,00	0,20	0,17	0,07	0,05	0,07	0,05	0,21
Реконвалесценти гострої променевої хвороби											
M	2,96	3,33	1,38	0,02	1,40	0,92	0,32	0,09	0,48	0,13	1,93
m	0,21	0,22	0,14	0,02	0,15	0,12	0,07	0,04	0,09	0,04	0,17

лізу та обліку хромосомних аберацій викладено в наших попередніх публікаціях [21, 22]. Для тестуючої обробки культур лімфоцитів використовували гідрохлорид блеоміцину для ін'єкцій (Bleocin, BLM), виготовлений в Японії (Nippon Kayaku Co. LTD) в оптимальних концентраціях (0,05 та 5 мкг/мл), які індукують вірогідний цитогенетичний ефект без множинної фрагментації чи пульверизації хромосом та практично не пригнічують мітотичну активність.

Базовий розчин та необхідні розведення блеоміцину готували за допомогою стерильного фізіологічного розчину. Культуру обробляли блеоміцином на пізній постсинтетичній (G_2) стадії першого мітотичного циклу (на 48-й годині інкубації з урахуванням можливої затримки мітозу). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням t-критерію Ст'юдента [23].

Фоновий цитогенетичний ефект в інтактних культурах, одержаних від обстежених осіб, використовували як критерій факту та інтенсивності опромінення за цитогенетичними індикаторами радіаційної дії (нестабільними та стабільними аберраціями хромосомного типу) [23].

Визначення осіб, гіперчутливих до дії блеоміцину, проводили аналогічно виявленню індивідів з підвищеною чутливістю до дії іонізуючої радіації [24–26] обчисленням коефіцієнта прихованої хромосомної нестабільності ($K_{ПХН}$) за спрощеною нами формулою

$$K_{ПХН} = M_{ПХН}/M,$$

де $M_{ПХН}$ – індивідуальні значення частоти аберацій хромосом при тестуючій дії блеоміцину в концентраціях 0,05 та 5,00 мкг/мл; M – середньогрупові значення частоти аберацій хромосом при тестуючій дії блеоміцину в концентраціях 0,05 та 5,00 мкг/мл.

Прийняли, що для гіперчутливих осіб цитогенетичний ефект, індукований блеоміцином, перевищує середньогруповий рівень хромосомних аберацій, і тому $K_{ПХН}$ в них завжди буде > 1.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати «фонового» цитогенетичного обстежен-

Таблиця 2

Коефіцієнти прихованої хромосомної нестабільності ($K_{ПХН}$) у обстежених) осіб при тестуючій мутагенній дії блеоміцину *in vitro*

№ п.п	Контрольна група		Реконвалесценти ГПХ		Ліквідатори		Працівники 30-км зони відчуження	
	Концентрація блеоміцину, мкг/мл							
	0,05	5	0,05	5	0,05	5	0,05	5
1	0,77	0,84	0,52	0,31	0,21	0,20	2,59	2,39
2	0,29	0,32	0,71	1,62 *	0,94	1,01	0,32	1,04
3	0,34	0,34	0,71	0,21	1,20 *	1,32 *	0,51	0,62
4	0,77	0,64	1,34 *	1,44 *	0,58	0,97	0,42	0,62
5	3,09 *	2,25 *	2,12 *	2,14 *	1,21 *	1,28 *	0,27	0,29
6	0,87	1,03	0,33	0,55	0,71	0,96	0,34	0,55
7	1,19 *	0,61	0,87	1,89 *	3,02 *	2,28 *	0,25	0,73
8	0,87	0,77	0,61	1,78 *	0,53	0,46	0,22	0,83
9	0,82	2,19 *	2,27 *	0,99	0,80	0,70	1,05 *	1,18 *
10			0,65	0,79	0,80	0,81	3,11 *	1,94 *
11			1,79 *	0,37			0,42	0,65
12			0,49	0,23			2,49 *	1,15 *
13			0,71	1,19 *				
14			1,49 *	0,68				
15			0,88	0,59				
16			0,85	1,71 *				
17			1,01	0,84				
18			0,83	1,30 *				
19			0,80	0,34				

* Особи, гіперчутливі до тестуючої мутагенної дії блеоміцину.

ня в групах спостереження наведені в табл. 1, де всі групи розташовані в порядку зростання радіаційно-індукованого цитогенетичного ефекту – сумарної частоти цитогенетичних маркерів опромінення, а саме нестабільних (дицентричні та кільцеві хромосоми) та стабільних (аномальні моноцентрики) аберацій хромосомного типу.

Як видно з наведених даних, за цитогенетичними критеріями найменш обтяженою з експонованих груп виявилася група осіб, яка працювала в 30-км зони відчуження у 2006–2007 рр. (хронічний радіаційний вплив малої інтенсивності, переважно зовнішнє опромінення, суворий радіологічний контроль). Середньогрупова частота радіогенних маркерів в цій групі (0,07 ± 0,03 на 100 метафаз) не перевищувала такий показник в групі порівняння (0,22 ± 0,08 на 100 метафаз).

Далі йдуть групи ліквідаторів наслідків Чорнобильської аварії (пролонгований радіаційний вплив середньої інтенсивності, переважно зовнішнє опромінення у 1986–1987 рр.) та осіб, які перехворіли на ГПХ (гостра радіаційна дія значної інтенсивності, переважно зовнішнє опромінення у 1986 р.), в яких навіть у віддалені строки після опромінення спостерігали вірогідно ($p < 0,05$) підвищені частоти як залишкових (неелімінованих) нестабільних хромосомних маркерів радіаційної дії (0,31 ± 0,08 та 0,41 ± 0,08 на 100 метафаз відповідно), так і первинних радіаційно-індукованих стабільних хромосомних аберацій (0,17 ± ± 0,07 та 0,48 ± 0,09 на 100 метафаз відповідно).

При використанні тесту «G_2-bleomycin sensitivity assay» для обстежених контингентів серед індукованих пошкоджень хромосом домінували прості аберації (одиночні та парні ацентричні фрагменти) як у окремих осіб, так і по групах в середньому, що характерно для кластогенної дії блеоміцину і вважається ци-

Таблиця 3

Порівняння середньогрупових результатів тестування обстежених осіб за допомогою «G_2-bleomycin sensitivity assay»

Група	Гіперчутливі особи, %	Додаток до фонової частоти аберацій на 100 клітин, мкг/мл	
		0,05	5
Контрольна група порівняння	33,3	9,14	14,31
Працівники 30-км зони відчуження	33,3	22,00	32,34
Ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС	30,0	7,95	11,79
Реконвалесценти ГПХ	57,9	13,47	24,71

тогенетичними маркерами хромосомної нестабільності. За всіма цитогенетичними показниками і, особливо, за загальною частотою хромосомних аберацій спостерігали суттєву міжіндивідуальну варіабельність, яка не залежала від величин фонових даних, одержаних в інтактних культурах.

Подібний феномен було виявлено нами раніше при використанні для обстеження опромінених осіб алкілюючого агента діматіфа та гамма-радіації як мутагенів-провокаторів [27, 28].

Результати, отримані за допомогою теста «G_2-bleomycin sensitivity assay» щодо індивідуальної чутливості опромінених осіб до тестуючої мутагенної дії блеоміцину згідно з розрахованими коефіцієнтами прихованої хромосомної нестабільності ($K_{ПХН}$), наведені в табл. 2.

При порівнянні міжгрупової чутливості до кластогенної дії блеоміцину до уваги приймали виявлення осіб з прихованою хромосомною нестабільністю та додаток до фонової частоти хромосомних аберацій (надспонтанний рівень) в кожній із обстежених груп, які були розподілені, як і в табл. 1, в залежності від фонової частоти цитогенетичних маркерів опромінення. Результати такого порівняння наведені в табл. 3.

Як видно з наведених даних, максимальний відсоток осіб з прихованою хромосомною нестабільністю (57,9 %) виявили в групі реконвалесцентів ГПХ; в інших групах кількість гіперчутливих індивідів була практично однаковою і не перевищувала 33,3 %. Разом з тим максимальний додаток до середньогрупової частоти аберацій хромосом (22,00 та 32,34 на 100 метафаз при концентраціях блеоміцину 0,05 та 5 мкг/мл відповідно) спостерігали у працівників 30-км зони відчуження, що, можливо, пов'язано зі специфікою опромінення осіб в обстежених групах.

Висновки. Для дослідження індивідуальної чутливості соматичних клітин людини до мутагенних факторів та її можливої модифікації дією іонізуючого випромінювання різної інтенсивності використано вдосконалений тест «G_2-bleomycin sensitivity assay». Показано відсутність позитивної кореляції між фоновим та індукованим блеоміцином цитогенетичними ефектами у опромінених осіб. Максимальний відсоток осіб з прихованою хромосомною нестабільністю виявлено в групі реконвалесцентів ГПХ. Отримані результати підтвердили реальність модифікації генетично зумовленої чутливості хромосом соматичних клітин людини до тестуючого мутагенного навантаження внаслідок дії високих доз іонізуючого випромінювання.

M.A. Pilinskaya, S.S. Dybskiy,
Ye.B. Dybskaya, L.R. Pedan

RADIATION INDUCED MODIFICATION OF HUMAN SOMATIC CELLS CHROMOSOMES SENSITIVITY TO THE TESTING MUTAGENIC EXPOSURE OF BLEOMYCIN

The voluntary investigation of hidden chromosome instability in 53 persons with different intensity of radiation exposure had been carried pout using modified «G_2-bleomycin sensitivity assay». In all examined groups the individual levels of chromosome injuries under identical bleomycin exposure varied in wide range and didnrt depend on their initial values in the intact cultures. Among control donors and individuals with low radiation exposure ~33 % hypersensitive persons had been identified that can be considered as genetically caused phenomenon. In patients recovered from acute radiation syndrome (57,9 %) persons expressed hidden chromosome instability. The data permit to assume that high doses of ionizing radiation can modify inherited human chromosomes susceptibility to mutagen exposure.

М.А. Пилинская, С.С. Дыбский,
Е.Б. Дыбская, Л.Р. Педан

РАДИЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХРОМОСОМ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА К ТЕСТИРУЮЩЕМУ МУТАГЕННОМУ ДЕЙСТВИЮ БЛЕОМИЦИНА *IN VITRO*

С помощью модифицированного теста «G_2-bleomycin sensitivity assay» оценена скрытая хромосомная нестабильность у 53 лиц, подвергшихся радиационному воздействию разной интенсивности. Установлена широкая межиндивидуальная вариабельность частоты хромосомных аберраций и отсутствие позитивной корреляции между фоновым и индуцированным блеомицином цитогенетическими эффектами у лиц из всех обследованных групп. Максимальный процент (57,9 %) лиц, гиперчувствительных к тестирующему действию блеомицина, выявлен в группе реконвалесцентов острой лучевой болезни. В других группах частота индивидов со скрытой хромосомной нестабильностью была практически одинаковой и не превышала 33,3 %. Полученные результаты подтвердили реальность радиационно-индуцируемой модификации генетически детерминированной чувствительности хромосом соматических клеток человека к мутагенной нагрузке, которая зависит от интенсивности и характера облучения.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бебешко В.Г.* Медичні наслідки Чорнобильської аварії // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : Зб. наук. пр. / НЦРМ АМН України. – 2005. – Вип. 11. – С. 5–24.
2. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиац. биология. Радиоэкология. – 2001. – **41**, № 35. – С. 272–289.
3. *Wright E.G.* Radiation-induced genomic instability: manifestation and mechanisms // Eur. Radiat. Res. 2006: Abstr. 25-th Annual Meet. of the Eur. Radiat. Res. Soc. – К.: Чорнобильінтерінформ, 2006. – P. 22.
4. *Szekely G., Remenar E., Rafsler M. et al.* Does the bleomycin sensitivity assay express cancer phenotype? // Mutagenesis. – 2003. – **18**, № 1. – P. 59–63.
5. *Spitz M.* Mutagen sensitivity as a marker of cancer susceptibility // Cancer Detect. and Prevention. – 2005. – **19**, № 1. – P. 35.
6. *Zajaczek S., Krzanowska-Michalska G., Pikula E. et al.* Bleomycin test sensitivity in healthy children // Eur. Cytogenetics Conf.: Abstr. 4th, Bologna, 2003. – P. 43.
7. *Xifeng Wu, Spitz M.R., Amos Ch. et al.* Mutagen sensitivity has high heritability : Evidence from a twin study // Cancer Res. – 2006. – **66**, № 12. – P. 5993–5996.
8. *Tuimala J., Szekely G., Gundy S. et al.* Genetic polymorphisms of DNA repair and xenobiotic-metabolizing enzymes: role in mutagen sensitivity // Mutagenesis. – 2006. – **21**, № 4. – P. 261–264.
9. *Lin J., Swan G.E., Shields P.G. et al.* Mutagen sensitivity and genetic variants in nucleotide excision repair pathway : Genotype-phenotype correlation // Cancer Res. – 2007. – **67**, № 4. – P. 3493–3495.
10. *Maffei R., Carbone F., Angelini S. et al.* Micronuclei frequency induced by bleomycin in human peripheral lymphocytes : Correlating BLHX polymorphism with mutagen sensitivity // Mutat. Res. / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. – 2008. – **639**, Issues 1/2. – P. 20–26.
11. *Patak S., Multani A.S., Narayan S. et al.* Germline telomere length dynamics and mutagen sensitivity studies in a family with acute reactions to sun exposure: involvement of three generations / // J. Investigat. Dermatol. – 2007. – **127**. – P. 196–205.
12. *Closs J., Boer W. de, Snell M. et al.* Microarray analysis of bleomycin-exposed lymphoblastoid cells for identifying cancer susceptibility genes // Mol. Cancer Res. – 2006. – **4**, № 2. – P. 71–77.
13. *Morgan W.F.* Nontargeted effects of ionizing radiation. http://www.nea.fr/html/rp/helsinki08/presentations.
14. *Atkinson M.* Individual sensitivity. http://www.nea.fr/html/rp/helsinki08/presentations. http:// www.nea.fr/html/rp/helsinki08/presentations.
15. *Albrecht T., Cheng Zong Deng, Abdel-Rahman S.-Z. et al.* Differential mutagen sensitivity of peripheral blood lymphocytes from smokers and nonsmokers : Effect of human cytomegalovirus infection // Environ. Mol. Mutagen. – 2004. – **43**. – P. 169–178.
16. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р.* Цитогенетичний спосіб визначення прихованої хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини за допомогою тесту G_2-bleomycin sensitivity assay : Метод. рекомендації. – К., 2008. – 23 с.
17. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р.* Прихована хромосомна нестабільність, виявлена при тестуючій мутагенній дії блеоміцина *in vitro* в лімфоцитах периферичної крові контрольних донорів // Доп. НАН України. – 2008. – № 8. – С. 184–188.
18. *Тельнов В.И.* Оценка роли генетических факторов в радиорезистентности людей // Генетика. – 2005. – **41**, № 1. – С. 85–92.
19. *Kowalska E., Narod S., Huzarski T. et al.* Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation // Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prevention. – 2005. – **14**. – P. 1302–1306.
20. *Chang R., Komaki R., Sasakiet Z. et al.* High mutagen

sensitivity in peripheral blood lymphocytes predicts poor overall and disease-specific survival in patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Radiotherapy and Chemotherapy // Clin. Cancer Res. – 2005. – **11**, № 8. – P. 2894–2898.

21. *Пилинская М.А., Шеметун А.М., Дыбский С.С. и др.* Результаты 14-летнего цитогенетического мониторинга контингентов приоритетного наблюдения, пострадавших от действия факторов аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. РАМН. – 2001. – № 10. – С. 80–84.
22. *Педан Л.Р., Пілінська М.А.* Оцінка стабільності хромосом лімфоцитів периферичної крові осіб, постраждалих від дії факторів Чорнобильської аварії, за допомогою тестуючого мутагенного навантаження in vitro // Доп. НАН України. – 2004. – № 12. – С. 175–179.
23. *Дёмина Э.А., Пилинская М.А., Петунин Ю.И., Клюшин Д.А.* Радиационная цитогенетика : Рус.-англ. словарь-справочник. – К.: Здоров'я, 2009. – 367 с.
24. *Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М.* Індивідуальна радіочутливість людини. – К.: Логос, 2006. – 126 с.
25. *Дьоміна Е.А., Рябченко Н.М., Дружина М.О., Чехун В.Ф.* Цитогенетичний спосіб (G_2-assay) визначення індивідуальної радіочутливості людини з метою первинної профілактики радіогенного раку : Метод. рекомендації. – К., 2007. – 28 с.
26. *Рябченко Н.М.* Визначення індивідуальної радіочутливості людини на основі цитогенетичних показників : Автореф. дис.... канд. біол. наук. – К., 2007. – 24 с.
27. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р.* 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.
28. *Педан Л.Р.* Радіоіндукований цитогенетичний ефект і його модифікація in vitro в лімфоцитах периферичної крові осіб, які постраждали від дії факторів Чорнобильської аварії : Дис. ... канд. біол. наук. – К., 2005.

Надійшла 12.03.09