

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

Науковий центр радіаційної медицини АМН України,  
Україна, 04050 Київ, вул. Мельникова, 53; e-mail: pmw@ukr.net

## ВИЯВЛЕННЯ ХРОМОСОМНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ У НАЩАДКІВ БАТЬКІВ, ОПРОМІНЕНИХ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ



*Проведено цитогенетичне обстеження чотирьох груп дітей з наявною та відсутньою патологією щитовидної залози, що народилися від батьків, в яких іонізуюче випромінювання виступало як виробничий (учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС) чи екологічний (мешканці забрудненої радіонуклідами місцевості, які одержали так званий йодний удар у 1986 р.) фактор шкідливості. Визначено рівні та спектр хромосомних аберацій в 48- та 144-годинній культурі лімфоцитів периферичної крові. При короткотривалій інкубації лімфоцитів обстежені групи не відрізнялись за частотою інтегральних цитогенетичних показників, які відповідали віковій нормі, але в групі дітей, народжених від батьків — мешканців контамінованої радіоізотопами йоду та цезію місцевості, встановлено підвищення рівня обмінних аберацій хромосомного типу. При довготривалій інкубації лімфоцитів дітей з хронічним тиреоїдитом, народжених від опромінених батьків, виявлено вірогідне зростання частоти деяких аберацій як хроматидного, так і хромосомного типів. Підвищення частоти одиночних фрагментів підтверджує можливість експресії віддаленої хромосомної нестабільності у послідовних мітозах. Зростання рівня аберацій хромосомного типу — стабільних (аномальні моноцентрики) та нестабільних (центричні кільця) — свідчить як про реальність трансгенераційного феномену хромосомної нестабільності у нащадків опромінених батьків, так і про дестабілізацію їх геному через несприятливу екологічну ситуацію в місцях проживання.*

© М.А. ПІЛІНСЬКА, С.С. ДИБСЬКИЙ,  
О.Б. ДИБСЬКА, Л.Р. ПЕДАН, 2005

**Вступ.** У віддалені строки після Чорнобильської аварії на перший план виступають дослідження не тільки прямих мутагенних ефектів в клітинах-мішенях, але й так званих «дисгеномних ефектів» (адаптивний відгук, генетична нестабільність та ефект свідка), серед яких провідне значення для реалізації променевого ураження організму людини має саме радіаційно-індукована нестабільність геному [1–3].

В останні роки значно зріс інтерес до проблеми трансмісивної нестабільності геному, що виявляється в послідовних поколіннях організмів, та затриманої (віддаленої) генетичної нестабільності, яка експресується у пострадіаційних клітинних генераціях [1–7]. Ці явища досліджені в основному в культурі клітин ссавців *in vitro* з використанням методик клітинного клонування, в широкому діапазоні доз, за допомогою різних критеріїв, зокрема, розривів ДНК, структурних аберацій хромосом, генних і мінісателітних мутацій, СХО, анеуплоїдії, поліплоїдії [1, 4, 8–13].

Експресія трансмісивної та віддаленої радіаційно-індукованої генетичної нестабільності має місце не лише *in vitro*, але й *in vivo* (у експериментальних тварин та у людини), що виявляється як перехід геномної нестабільності, індукованої сублетальними та малими дозами іонізуючої радіації *in vivo*, із статевих клітин батьків в соматичні клітини потомства, а також як підвищення радіочутливості хромосом в клітинах нащадків опромінених батьків [2, 4, 13–15]. Так, в результаті довготривалого цитогенетичного моніторингу генетичних наслідків ядерних випробувань на Семіпалатинському полігоні в локальних популяціях мешканців Алтайського краю виявлено зростання рівня радіоіндукованих аберацій хромосом як у батьків (опромінених в 1949–1962 рр.), так і у їх неопромінених дітей та онуків [2, 7]. Аналогічні дисгеномні ефекти знайдені й у мешканців с. Муслумово Челябінської області, які зазнали тривалої дії іонізуючого випромінювання в результаті радіоактивного забруднення р. Теча [7]. Хромосомна нестабільність (у вигляді підвищеного рівня хромосомних аберацій та зростання радіочутливості хромосомного апарату) була виявлена в лімфоцитах периферичної крові дітей, бать-

ки яких до зачаття опромінювалися з приводу пухлинних захворювань, а також дітей, батьки яких брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС [4]. Як трансмісивну генетичну нестабільність можна розцінювати і підвищення частоти аберацій хромосом та збільшення варіабельності мікросателіт-асоційованих послідовностей ДНК у дітей, які народилися в Україні після Чорнобильської аварії в сім'ях ліквідаторів, включаючи осіб, які перехворіли на гостру променевою хворобу [16, 17]. Аналогічні результати були одержані при комплексному клініко-генетичному обстеженні російських ліквідаторів та їх дітей — у 75 % опромінених батьків та 63 % їх неопромінених нащадків виявлено цитогенетичний ефект в лімфоцитах периферичної крові [7]. Підвищену частоту мінісателітних мутацій ДНК спостерігали у дітей з Могілевського району Білорусії, народжених в 1994 р. від батьків, що мешкали на територіях, інтенсивно забруднених радіонуклідами після Чорнобильської аварії [18], хоча ця робота була дуже критично сприйнята спеціалістами з НКДАР ООН [19, 20]. В той же час виявлено тенденцію до підвищення частоти успадкованих мутацій в деяких мінісателітних локусах у дітей ліквідаторів з України, статеві клітини яких були опромінені на мейотичній стадії сперматогенезу [21].

Одним з нових перспективних підходів для дослідження радіаційно-індукованої віддаленої хромосомної нестабільності є використання довгострокових клітинних культур. Розробки в цьому напрямку істотно активізувалися в останні роки. В методичному плані неабиякий інтерес мають роботи Рушковського із співавт. [22, 23], які присвячені розробці підходу до визначення індивідуальних особливостей спонтанної та індукційної нестабільності каріотипу в п'яти клітинних поколіннях. В циклі досліджень Сускова та ін. [7, 24—28] наведено результати вивчення експресії хромосомної нестабільності з використанням тестуючого гамма-опромінення в трьох послідовних клітинних генераціях лімфоцитів периферичної крові 15 дітей (1986—1998 рр. народження), що проживали на території з радіонуклідним заб-

рудненням (понад 15 Ки/км<sup>2</sup> по <sup>137</sup>Cs, Ново-зибківський район Брянської області Росії). Показано, що у обстежених дітей спостерігалось зростання частоти парних фрагментів та центромірних розривів, а також СХО в трьох послідовних мітозах — як в інтактних культурах, так і в культурах, опромінених *in vitro*. Виявлено високу міжіндивідуальну варіабельність частот дисгеномних ефектів. Роботи Мазник та ін. [29, 30] присвячені дослідженню цитогенетичного ефекту в довгострокових (50, 76 та 100-годинних) культурах лімфоцитів периферичної крові 20 хворих на рак тіла матки до променевого лікування і після закінчення курсу дистанційної локальної гамма-терапії. Виявлено особливості перебігу цитогенетичних пошкоджень *in vitro*, які стосувалися співвідношення процесів елімінації, реплікативної та нереплікативної трансмісії аберацій у постпроменевих мітозах, а також змін проліферативної активності культур.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, з одного боку, про важливість і актуальність проблеми радіаційно-індукованої нестабільності геному для радіаційної генетики, а з другого — про недостатність та суперечність наявної наукової інформації щодо цього феномену (особливо в дослідженнях *in vivo*), зокрема, для оцінки його ролі в розвитку деяких соматичних захворювань людини.

Серед радіаційно-індукованих порушень здоров'я у чорнобильських контингентів провідне місце займає ураження щитовидної залози (включаючи онкопатологію) внаслідок опромінення радіоїодом [31—34]. Разом з тим в останні роки тиреоїдна патологія зареєстрована і у нащадків опромінених батьків [35], що дозволяє розцінювати цю когорту як групу потенційного мутаційного ризику, що підлягає ретельному цитогенетичному контролю.

Для оцінки стабільності хромосомного апарату у дітей з наявною та відсутньою патологією щитовидної залози, народжених від опромінених внаслідок Чорнобильської аварії батьків, ми використали двотермінове (короткочасне та довготривале) культивування лімфоцитів периферичної крові, що

дозволило встановити частоту хромосомних аберацій в декількох мітозах.

**Матеріал та методика.** У відділі радіоіндукованої загальної та ендокринної патології Інституту клінічної радіології НЦРМ О.Я. Боярською та О.В. Копиловою на підставі поглибленого клінічного обстеження було сформовано пріоритетні групи дітей з наявною та відсутньою тиреоїдною патологією, батьки яких зазнали опромінення внаслідок Чорнобильської аварії: діти, народжені від ліквідаторів першої та другої категорій з опроміненою  $^{131}\text{I}$  щитовидною залозою, які мали виробничий контакт з радіаційним фактором при ліквідації наслідків Чорнобильської аварії в 1986 р. (17 осіб у віці 10—16 років); діти, народжені після 1986 р. від батьків, які зазнали впливу радіонуклідів йоду та цезію як екологічних факторів (в результаті забруднення ними об'єктів довкілля після Чорнобильської аварії) та продовжують мешкати на території, контамінованій радіонуклідами  $^{137}\text{Cs}$  (у с. Старе Село Рівненської області) (16 осіб віком 10—17 років).

Цільну кров культивували за напівмікрометодом у нашій модифікації [36].

Для визначення фонові частоти хромосомних аберацій використовували стандартне короткотермінове (48-годинне) культивування лімфоцитів периферичної крові, що дозволяло аналізувати клітини переважно першого мітотичного розподілу. Для виявлення прихованих потенційних змін ДНК, які можуть проявитися через декілька клітинних поколінь у вигляді затриманої хромосомної нестабільності, використовували довготривале (144-годинне) культивування лімфоцитів, що дозволило аналізувати клітини ~ п'ятого мітотичного циклу.

Цитогенетичний аналіз проводили «всліпу», на зашифрованих препаратах. Для кожного випадку аналізували не менше як 300 метафаз (у більшості випадків — по 500 метафаз), що відповідали встановленим необхідним вимогам [37]. Для оцінки стабільності хромосомного апарату враховували всі аберації хроматидного та хромосомного типів (за винятком пробілів), які вірогідно можна розпізнати при груповому каріотипуванні на рівномірно пофарбованих препара-

тах метафазних хромосом [37]. Маркерами радіаційної дії вважали нестабільні та стабільні аберації хромосомного типу — поліцентрики, центричні кільця, ацентрики, аномальні моноцентрики (сформовані в результаті транслокацій, інверсій та інсерцій).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням *t*-критерію Ст'юдента.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати цитогенетичного обстеження дітей, що народилися від батьків, які брали участь у ліквідації наслідків Чорнобильської аварії в 1986 р. і мешкають у відносно сприятливих екологічних умовах (без радіаційного забруднення), наведені в табл. 1 та 2, де вони згруповані з урахуванням наявності та відсутності морфо-функціональних порушень щитовидної залози та строків культивування.

Як видно з даних, наведених в табл. 1, в групі дітей без патології щитовидної залози, народжених від ліквідаторів Чорнобильської аварії, при короткотерміновому культивуванні лімфоцитів встановили відповідність цитогенетичного ефекту віковим показникам спонтанного хромосомного мутагенезу — в усіх обстежених домінували прості аберації хроматидного та хромосомного типів (одиночні та парні ацентричні фрагменти); середньогрупові рівні окремих типів аберацій відповідали віковій нормі. В довгострокових культурах лімфоцитів, одержаних від тих самих дітей, середньогрупова частота аберацій клітин та загального рівня всіх аберацій дещо зросла, але виявлені цитогенетичні ефекти достовірно не розрізнялися поміж собою при обох строках культивування.

В групі дітей з патологією щитовидної залози, народжених від ліквідаторів Чорнобильської аварії, спостерігали аналогічний ефект за частотою інтегральних цитогенетичних показників, але при 144-годинному культивуванні порівнянно з фоновим рівнем (при 48-годинній інкубації) вірогідно зросла частота аберацій клітин та аберацій хроматидного типу за рахунок одиночних фрагментів (табл. 2), що може свідчити про реалізацію затриманої хромосомної нестабільності в довгострокових культурах лім-

Таблиця 1

Порівняння результатів цитогенетичного аналізу 48- та 144-годинних культур лімфоцитів, що одержані в групі дітей без морфо-функціональних порушень щитовидної залози, народжених від ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС

Строки культивування і показник	Аберантні клітини, %	Хромосомні аберації, на 100 клітин	Частота аберацій на 100 клітин									
			хроматидного типу			хромосомного типу						
			Одиночні фрагменти	Обміни	Сума	Парні фрагменти	Дицентрики	Центричні кільця	Аномальні моноцентрики	Ацентричні кільця	Сума	
48 год												
<i>M</i>	1,67	1,75	1,10	0,00	1,10	0,50	0,03	0,04	0,00	0,08	0,65	
<i>m</i>	0,28	0,22	0,29	0,00	0,29	0,15	0,03	0,04	0,00	0,05	0,11	
144 год												
<i>M</i>	2,14	2,28	1,63	0,00	1,63	0,56	0,03	0,00	0,07	0,00	0,66	
<i>m</i>	0,33	0,34	0,29	0,00	0,29	0,17	0,04	0,00	0,06	0,00	0,19	
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Таблиця 2

Порівняння результатів цитогенетичного аналізу 48- та 144-годинних культур лімфоцитів, що одержані в групі дітей з морфо-функціональними порушеннями щитовидної залози, народжених від ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС

Строки культивування і показник	Аберантні клітини, %	Хромосомні аберації, на 100 клітин	Частота аберацій на 100 клітин									
			хроматидного типу			хромосомного типу						
			Одиночні фрагменти	Обміни	Сума	Парні фрагменти	Дицентрики	Центричні кільця	Аномальні моноцентрики	Ацентричні кільця	Сума	
48 год												
<i>M</i>	1,26	1,31	0,80	0,00	0,80	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51	
<i>m</i>	0,20	0,21	0,10	0,00	0,10	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	
144 год												
<i>M</i>	1,87	1,91	1,29	0,00	1,29	0,51	0,09	0,00	0,00	0,02	0,62	
<i>m</i>	0,23	0,24	0,20	0,00	0,20	0,12	0,05	0,00	0,00	0,02	0,14	
P	<0,05	<0,05	<0,05	0,00	<0,05	0,00	>0,05	0,00	0,00	>0,05	>0,05	

фоцитів за рахунок патологічного процесу.

Дані, одержані при цитогенетичному обстеженні дітей ліквідаторів, свідчать про сприятливу щодо радіаційного фактора екологічну ситуацію в місцях їх проживання і відсутність прискорення темпів спонтанного хромосомного мутагенезу.

Результати цитогенетичного обстеження дітей з наявною та відсутньою патологією щитовидної залози, народжених від батьків з контамінованої радіонуклідами території, наведені в табл. 3 та 4.

Як видно з даних, наведених в табл. 3, у дітей без патології щитовидної залози, народжених від батьків з контамінованої радіонуклідами території, середньогрупові інтегральні цитогенетичні показники вірогідно

не відрізнялися як поміж собою при обох строках культивування, так і від таких в аналогічній групі дітей, народжених від ліквідаторів Чорнобильської аварії. Разом з тим з'явилася тенденція до зростання частоти деяких хромосомних порушень, зокрема, аномальних моноцентриків, особливо при 144-годинному культивуванні, що може вважатися біомаркером акумульованого хронічного опромінення чи, можливо, індукованої ним трансмісивної хромосомної нестабільності. Якщо врахувати, що при традиційному цитогенетичному аналізі виявляється тільки до 20 % стабільних аберацій, можна припустити, що значне домінування їх справжньої частоти над нестабільними цитогенетичними показниками може вважатися біомаркером

Таблиця 3

Порівняння результатів цитогенетичного аналізу 48- та 144-годинних культур лімфоцитів, що одержані в групі дітей без морфо-функціональних порушень щитовидної залози, народжених від батьків з контамінованої радіонуклідами території

Строки культивування і показник	Аберантні клітини, %	Хромосомні аберації, на 100 клітин	Частота аберацій на 100 клітин								
			хроматидного типу			хромосомного типу					
			Одиночні фрагменти	Обміни	Сума	Парні фрагменти	Дицентрики	Центричні кільця	Аномальні моноцентрики	Ацентричні кільця	Сума
48 год											
<i>M</i>	1,84	1,97	1,27	0,00	1,27	0,48	0,05	0,00	0,14	0,03	0,70
<i>m</i>	0,22	0,22	0,18	0,00	0,18	0,11	0,04	0,00	0,06	0,03	0,13
144 год											
<i>M</i>	2,05	2,07	1,54	0,00	1,56	0,38	0,03	0,00	0,21	0,00	0,57
<i>m</i>	0,27	0,27	0,23	0,00	0,23	0,12	0,03	0,00	0,09	0,00	0,14
P	>0,05	>0,05	>0,05	0,00	>0,05	>0,05	>0,05	0,00	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 4

Порівняння результатів цитогенетичного аналізу 48- та 144-годинних культур лімфоцитів, що одержані в групі дітей з морфо-функціональними порушеннями щитовидної залози, народжених від батьків з контамінованої радіонуклідами території

Строки культивування і показник	Аберантні клітини, %	Хромосомні аберації, на 100 клітин	Частота аберацій на 100 клітин								
			хроматидного типу			хромосомного типу					
			Одиночні фрагменти	Обміни	Сума	Парні фрагменти	Дицентрики	Центричні кільця	Аномальні моноцентрики	Ацентричні кільця	Сума
48 год											
<i>M</i>	2,13	2,21	1,02	0,03	1,04	0,53	0,06	0,06	0,40	0,12	1,17
<i>m</i>	0,25	0,25	0,17	0,03	0,17	0,12	0,04	0,04	0,11	0,06	0,18
144 год											
<i>M</i>	4,02	4,41	2,17	0,00	2,17	0,80	0,13	0,28	0,84	0,17	2,21
<i>m</i>	0,35	0,37	0,26	0,00	0,26	0,16	0,06	0,09	0,16	0,07	0,26
P	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,001

ром трансмісивної хромосомної нестабільності та хронічної радіаційної дії малої інтенсивності в групах дітей, які народилися від опромінених батьків і продовжують мешкати на контамінованій радіоцезієм території.

Як видно з даних, наведених в табл. 4, у дітей з патологією щитовидної залози, народжених від батьків з контамінованої радіонуклідами території, середньогруповий цитогенетичний ефект при довгостроковому культивуванні лімфоцитів вірогідно зріс — підвищилась частота аберантних клітин та сумарного рівня пошкоджень хромосом в результаті збільшення частоти деяких аберацій як хроматидного (одиночні фрагменти), так і хромосомного (центричні кільця та

аномальні моноцентрики) типів. Зростання частоти одиночних фрагментів у п'ятій клітинній генерації, як і у дітей ліквідаторів, підтверджує можливість експресії віддаленої хромосомної нестабільності у послідовних мітозах. Підвищення рівня обмінних аберацій хромосомного типу — стабільних (аномальні моноцентрики) та нестабільних (центричні кільця) — свідчить як про реальність трансгенераційного феномену хромосомної нестабільності у нащадків опромінених батьків, так і про дестабілізацію їх геному через несприятливу екологічну ситуацію в місці проживання.

Одержані нами результати підтвердили дані інших авторів щодо високої чутливості дитячого організму до мутагенної дії радіа-

Порівняння цитогенетичного ефекту у дітей з тиреоїдною патологією, народжених від ліквідаторів та батьків з контамінованих територій, при довгостроковому культивуванні лімфоцитів

Група дітей	Аберантні клітини, %	Хромосомні аберації, на 100 клітин	Частота аберацій на 100 клітин								
			хроматидного типу			хромосомного типу					
			Одиночні фрагменти	Обміни	Сума	Парні фрагменти	Дисцентрики	Центричні кільця	Аномальні моноцентрики	Ацентричні кільця	Сума
Ліквідаторів											
<i>M</i>	1,87	1,91	1,29	0,00	1,29	0,51	0,09	0,00	0,00	0,02	0,62
<i>m</i>	0,23	0,24	0,20	0,00	0,20	0,12	0,05	0,00	0,00	0,02	0,14
Опромінені батьків з контамінованої території											
<i>M</i>	4,02	4,41	2,17	0,00	2,17	0,80	0,13	0,28	0,84	0,17	2,21
<i>m</i>	0,35	0,37	0,26	0,00	0,26	0,16	0,06	0,09	0,16	0,07	0,26
P	<0,001	<0,001	<0,01	0,00	<0,01	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001

ції — індукції не тільки первинно-індукованої, але й опосередкованої хромосомної нестабільності [4, 7, 24—28].

При порівнянні результатів цитогенетичного обстеження дітей з тиреоїдною патологією, народжених від ліквідаторів та батьків з контамінованих територій (табл. 5), встановили, що більш інтенсивний цитогенетичний ефект як за інтегральними показниками, так і за окремими типами аберацій спостерігався в другій групі обстежених. Разом з тим односпрямованість цитогенетичних ефектів у дітей з морфо-функціональними порушеннями в щитовидній залозі — вірогідне зростання частоти простих хроматидних аберацій в довгостроковій культурі лімфоцитів, що характерно для затриманого мутагенезу у нащадків багаторазово поділених клітин [11, 12, 21—30], підтверджують негативний вплив тиреоїдної патології, як і деяких інших факторів ендегенної природи, на стабільність геному [2, 7]. Слід відзначити, що негативний вплив патології щитовидної залози на стабільність хромосомного апарату лімфоцитів був встановлений нами також за допомогою диференційного G-збарвлення метафазних хромосом у хворих на хронічний тиреоїдит дітей, народжених до та після аварії на ЧАЕС, що проживають на місцевості з підвищеним рівнем забруднення радіонуклідами <sup>137</sup>Cs [39]. Оскільки стан геному є фундаментальною властивістю клітини, яка обумовлює її нормальне функціонування, його дестабілізація не тільки в індикаторних клітинах (лімфоцити периферичної крові), але й у соматичних клітинах різних органів (наприклад, в щитовидній залозі), в свою чергу, може призводити до фізіологічної недостатності органу та виникнення в ньому патологічного процесу, а в ряді випадків — і до малігнізації [44, 45]. Не виключено, що реалізації тиреоїдної патології у дітей з наявною чи прихованою функціональною недостатністю гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, які народилися від батьків з опроміненою щитовидною залозою, сприяла саме трансмісивна геномна нестабільність.

Беручи до уваги наявність істотних індивідуальних відмінностей навіть в спонтанній каріотиповій нестабільності лімфоцитів при довгостроковому культивуванні [22, 23], нами була проаналізована міжіндивідуальна динаміка цитогенетичного ефекту у нащадків опроміненіх батьків в першій та п'ятій клітинних генераціях. В усіх обстежених групах спостерігали як значну міжіндивідуальну варіабельність частоти хромосомних аберацій при окремих строках культивування, так і різницю в індивідуальній відповіді геному на довгострокове культивування.

У дітей без тиреоїдної патології, народжених як від учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, так і від батьків з контамінова-

ної радіонуклідами території, у більшості випадків (67 та 75 % відповідно) цитогенетичний ефект при обох строках культивування лімфоцитів був ідентичним; у 33 та 25 % обстежених відповідно частота хромосомних аберацій була вірогідно вища при 144-годинному культивуванні.

В групах дітей з морфо-функціональними порушеннями щитовидної залози зросла доля випадків з вірогідним підвищенням хромосомної нестабільності у п'ятому мітозі у нащадків учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС — до 45 %, у нащадків опромінених радіоїодом батьків — майже до 100 %.

Не виявлено позитивної кореляції між первинними частотами хромосомних аберацій (в короткотерміновій культурі) та цитогенетичними ефектами при довготривалому культивуванні. Так, в усіх групах зустрічались індивіди, у яких при мінімальному рівні аберацій в першому мітозі спостерігали максимальну частоту хромосомних порушень в п'ятій клітинній генерації, що є відображенням індивідуальних особливостей спонтанної та/чи радіоіндукованої нестабільності каріотипу в клітинних поколіннях [22, 23].

Результати проведених досліджень засвідчують необхідність проведення цитогенетичного моніторингу дітей, народжених від опромінених батьків, з використанням не тільки короткотермінового, але й довготривалого культивування лімфоцитів периферичної крові.

**Висновки.** При стандартному короткотривалому культивуванні лімфоцитів периферичної крові, яке дозволяє аналізувати клітини переважно першого митотичного розподілу, виявлено тенденцію до прискорення темпів спонтанного хромосомного мутагенезу в групі дітей, народжених від батьків, для яких іонізуюча радіація є фактором забруднення довкілля. При довгостроковому культивуванні лімфоцитів периферичної крові дітей, народжених від опромінених батьків, встановлено вплив тиреоїдної патології на експресію цитогенетичного ефекту в послідовних клітинних генераціях *in vitro*. Затриманий цитогенетичний ефект, виявлений при довгостроковому культивуванні

лімфоцитів, свідчить про реальність трансмісії хромосомної нестабільності нащадкам опромінених батьків.

*Автори висловлюють щире подяку провідним науковим співробітникам відділу радіоіндукованої загальної та ендокринної патології Інституту клінічної радіології НЦРМ АМНУ кандидатам медичних наук. О.Я. Боярській та О.В. Копиловій за формування груп для цитогенетичного обстеження.*

**SUMMARY.** Four children groups with and without thyroid pathology born to fathers exposed to ionizing irradiation in 1986 during Chernobyl accident as liquidators as well as residents of territory with radioactive contamination have been cytogenetically observed. The frequency and spectrum of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes have been studied using two-termed cultivation (during 48 and 144 hours). Under the short-term incubation the observed groups did not significantly differ on the mean-group integral cytogenetic parameters which corresponded to age norm, but in progeny of parents from radionuclide contaminated territory the increased level of chromosome type exchanges has been revealed. In long-termed lymphocyte cultures of children with chronic thyroiditis the significantly increased cytogenetic effects of both chromatid (single fragments) and chromosome types (abnormal monocentrics, centric rings) have been established. The data received testified the reality of the transmissible chromosome instability phenomenon in progeny of irradiated parents and confirmed the possibility of its expression in consequent mitoses.

**РЕЗЮМЕ.** Проведено цитогенетическое обследование четырех групп детей с наличием и отсутствием тиреоидной патологии, отцы которых подверглись воздействию ионизирующего излучения в 1986 г. производственного (ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС) либо экологического (жители загрязненной радиоактивными осадками местности, получившие так называемый «йодный удар») фактора вредности. Определена частота и спектр абераций хромосом в 48- и 144-часовых культурах лимфоцитов периферической крови. При краткосрочной инкубации лимфоцитов обследуемые группы не различались по интегральным цитогенетическим показателям (которые соответствовали возрастной норме), однако в группе детей, для родителей которых радиоизотопы йода и цезия служили экологическими факторами вреднос-

ти, обнаружено возрастание частоты обменных аберраций хромосомного типа. В долгосрочных культурах лимфоцитов детей, рожденных у облученных родителей и страдающих хроническим тиреоидитом, выявлено достоверное повышение цитогенетического эффекта за счет возрастания частоты аберраций как хроматидного (одиночные фрагменты), так и хромосомного (аномальные моноцентрики, центрические кольца) типов. Полученные данные свидетельствуют о реальности феномена трансмиссивной хромосомной нестабильности у потомков облученных родителей и подтверждают возможность ее экспрессии в последовательных митозах.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Mothersill C., Seymour C.* Genomic instability, bystander effects and radiation risks: implications for development of protection strategies for man and the environment // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2000. — **40**, № 5. — С. 615—620.
2. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2001. — **41**, № 3. — С. 272—289.
3. *Morgan W., Day J., Kaplan M. et al.* Genomic instability induced by ionizing radiation (review) // Radiat. Res. — 1996. — **146**. — P. 247—258.
4. *Воробоцова И.Е.* Генетические и соматические эффекты ионизирующей радиации у человека и животных (сравнительный аспект) // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2002. — **42**, № 6. — С. 639—643.
5. *Morgan W.F.* Non-target and delayed effects of exposure to ionizing radiation: 1. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro // Radiat. Res. — 2003. — **159**. — P. 567—580.
6. *Рябченко Н.И., Антошина М.М., Насонова В.А. и др.* Аберрации хромосом в лимфоцитах человека при различной продолжительности культивирования после облучения // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2004. — **44**, № 2. — С. 146—150.
7. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С.* Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного действия малых доз радиации // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2001. — **41**, № 5. — С. 606—614.
8. *Marder B., Morgan W.* Delayed chromosomal instability induced by DNA damage // Mol. Cell. Biol. — 1999. — **19**. — P. 6667—6677.
9. *Murnane J.* Role of induced genetic instability in the mutagenic effect of chemicals and radiation // Mutat. Res. — 1999. — **405**. — P. 27—33.
10. *Holmberg K., Meijer A., Auer G., Lambert B.* Delayed chromosomal instability in human T-lymphocyte clones exposed to ionizing radiation // Int. J. Radiat. Biol. — 1995. — **68**. — P. 245—255.
11. *Kadhim M., Lorimore S., Townsent K.* Radiation-induced genomic instability: delayed cytogenetic aberration and apoptosis in primary human bone marrow cells // Int. J. Radiat. Biol. — 1995. — **67**. — P. 287—293.
12. *Watson G.E., Lorimore S.A., Wright E.G.* Long-term in vivo transmission of  $\alpha$ -particle-induced chromosomal instability in murine haemopoietic cells // Int. J. Radiat. Biol. — 1996. — **69**, № 2. — P. 175—182.
13. *Воробоцова И.Е.* Влияние облучения родителей на физиологическую полноценность и риск канцерогенеза у потомства первого поколения организмов разных видов : Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Л., 1988. — 43 с.
14. *Безленкин В.Г., Васильева Г.В., Ломаева М.Г. и др.* Исследование нестабильности генома методом анализа фингерпринтов ДНК потомства самцов мышей, подвергнутых хроническому гамма-облучению в малых дозах // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2000. — **40**, № 5. — С. 500—512.
15. *Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х., Антикаева Г.Ф. и др.* Выявление с помощью теста «адаптивный ответ» нестабильности генома у потомства облученных мышей, подвергнутых хроническому воздействию гамма-облучения // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2002. — **42**, № 6. — С. 608—611.
16. *Скварська О.О.* Клініко-генетичні особливості дітей, які народилися в сім'ях учасників ліквідації аварії на ЧАЕС : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2004. — 16 с.
17. *Степанова Е.И., Ванюрихина Е.А., Кондрашова В.Г. и др.* Клиническая и цитогенетическая характеристика детей, родившихся от отцов — участников ликвидации Чернобыльской аварии, перенесших острую лучевую болезнь // Педиатрия. — 1996. — № 1. — С. 63—64.
18. *Dubrova Y.E., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G. et al.* Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident // Nature. — 1996. — **380**, № 6576. — P. 683—686.
19. *United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation.* Annex J. Exposures and effects of Chernobyl accident. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly // Internat. J. Rad. Medicine — 2000. — Vol. 3—4 (special issue). — 109 p.



20. *Hereditary effects of radiation*. United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation. UNSCEAR 2001 Report to the General Assembly. — New York : United Nations, 2001. — 92 p.
21. *Ліфшиць Л.А.* Природа, походження та шляхи розповсюдження мутацій, що спричинюють моногенні спадкові захворювання : Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. — Київ, 2001. — 25 с.
22. *Рушковский С.Р., Безруков В.Ф., Барилляк И.Р.* Цитогенетическая нестабильность в лимфоцитах человека при краткосрочном и длительном культивировании // Докл. НАН Украины. — 1999. — № 7. — С. 173—176.
23. *Рушковський С.Р.* Особливості прояву хромосомної нестабільності при культивуванні лимфоцитів периферійної крові людини : Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Київ, 2001. — 20 с.
24. *Сипягина А.Е., Балева Л.С., Сусков И.И. и др.* Особенности геномной нестабильности у детей различных сроков рождения от родителей — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения. — М., 2001. — С. 172—176.
25. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Дубровина Т.Е. и др.* Дисгеномные эффекты в семьях участников ликвидации аварии на ЧАЭС // Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения. — М., 2001. — С. 177—178.
26. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С.* Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного действия малых доз радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2001. — 41, № 5. — С. 606—614.
27. *Кузьмина Н.С., Сусков И.И.* Экспрессирование геномной нестабильности в лимфоцитах детей, проживающих в условиях длительного действия радиационного фактора // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2002. — 42, № 6. — С. 735—739.
28. *Кузьмина Н.С., Сусков И.И., Шевченко В.А.* Изучение геномной нестабильности у детей, проживающих на территориях с радиоактивным загрязнением // Парадигмы сучасної радіобіології. Радіаційний захист персоналу об'єктів атомної енергетики. — Чорнобиль, 2004. — С. 33—34.
29. *Мазник Н.О., Вінніков В.А., Міхновський О.А., Сухина О.М. та ін.* Динаміка *in vitro* цитогенетичних пошкоджень, індукованих терапевтичним опроміненням в лимфоцитах крові хворих на рак тіла матки після радіотерапії // Укр. радіол. журн. — 2004. — № 3. — С. 266—276.
30. *Вінніков В.А., Мазник Н.О., Щегольков А.В.* Дослідження прямих та опосередкованих цитогенетичних ефектів радіаційного впливу у довгостроковій культурі лимфоцитів пацієнтів після променевої терапії // Парадигми сучасної радіобіології. Радіаційний захист персоналу об'єктів атомної енергетики. — Чорнобиль, 2004. — С. 3—4.
31. *Ашизава К., Нагатаки С.* Скрининг рака щитовидной железы после Чернобыльской аварии // Междунар. журн. радиац. медицины. — 1999. — 3/4. — С. 25—29.
32. *Боярська О.Я., Копилова О.В., Афанасьев Д.Е. та ін.* Функціональні резерви гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи дітей, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи // Ендокринологія. — 2001. — 6. — С. 35—36.
33. *Афанасьев Д.Е., Боярская О.Я., Копылова О.В. и др.* Территориально-экологические особенности патологии щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию комплекса факторов аварии на Чернобыльской АЭС // Международный журн. радиац. медицины. — 2003. — № 3. — С. 4.
34. *Stezhko V.F., Buglova E.E., Danilova L.I. et al.* A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: objective, design and methods // Radiat. Res. — 2004. — 161. — P. 481—492.
35. *Костенко П.* Состояние тиреоидной системы у детей, рожденных от отцов-ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Эндокринологія. — 2001. — 6. — С. 150.
36. *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.
37. *Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И.* Хромосомы человека : Атлас — М.: Медицина, 1982. — 263 с.
38. *Мазник Н.О., Вінніков В.А.* Протокол реєстрації результатів цитогенетичного аналізу в довгострокових культурах лимфоцитів людини після радіаційного впливу // Укр. радіол. журн. — 2004. — 12, вип. 4. — С. 404—414.
39. *Шеметун О.В., Талан О.О., Пілінська М.А.* Частота аберацій хромосом у дітей з хронічним тиреоїдитом, народжених до та після аварії на ЧАЕС // Цитология и генетика. — 2004. — 38, № 1. — С. 15—20.

Надійшла 15.03.05