

УДК 614.876+542.85.001.891.5

О.В. ШЕМЕТУН, М.А. ПІЛІНСЬКА

Науковий центр радіаційної медицини АМН України
04050, Київ, вул. Мельникова, 53
E-mail: pww@ukr.net

РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИЙ «ЕФЕКТ СВІДКА»



*Узагальнено та проаналізовано наукові дані щодо механізмів розвитку, об'єктів та методів дослідження немішеневого радіобіологічного феномену – «ефекту свідка», його ролі в радіаційно-індукованій геномній нестабільності та онкогенезі. Розроблено власну модельну систему для виявлення радіаційно-індукованого цитогенетичного «ефекту свідка» в соматичних клітинах людини, яка повинна складатись з популяції опромінених *in vitro* чи *in vivo* лімфоцитів периферичної крові (як джерела пошкоджуючого сигналу) та популяції неопромінених лімфоцитів осіб іншої статі, що будуть використовуватись як «свідок».*

© О.В. ШЕМЕТУН, М.А. ПІЛІНСЬКА, 2007

Вступ. Пошкодження клітин, які безпосередньо не зазнали опромінення, але знаходились поблизу опромінених клітин чи перебували в середовищі, де опромінювали інші клітини, зараховані до розряду немішеневих радіобіологічних феноменів і дістали назву «ефект свідка» («bystander effect») [1–3]. В більш загальному значенні «ефект свідка» є здатністю пошкоджених клітин викликати біологічні ефекти в сусідніх клітинах, які не зазнали дії пошкоджуючого фактора (іонізуючої радіації або іншого чинника фізичної чи хімічної природи).

Різномічне вивчення «ефекту свідка» є новим напрямком в сучасній радіобіології. Його зареєстровано при опроміненні популяції клітин ссавців гамма-радіацією в дозах від 5 мГр до 5 Гр чи малою кількістю альфа-частинок [4, 5].

Найбільш важливі результати вивчення закономірностей і механізмів розвитку «ефекту свідка» отримані при використанні трьох експериментальних підходів:

1) дії альфа-опромінення в низьких дозах, коли безпосередньо радіацією пошкоджувалась незначна кількість клітин, а решта залишалась неопроміненою;

2) опроміненні клітин мікропучками (головним чином альфа-частинок), площа яких була меншою за розміри ядра, внаслідок чого впливали на окремі ділянки клітини, не пошкоджуючи інші;

3) застосуванні захисних мікрорешіток для екранування частини клітин в момент дії радіації [6].

Вивчення «ефекту свідка» здійснювалось головним чином на змішаних міжвидових культурах клітин ссавців і присвячувалось дослідженню апоптозу, диференціації, проліферації, трансформації клітин, мутаційних змін і їх фіксації, змін генної експресії в неопромінених клітинах, що межують з «мішенню» [1–3, 7]. З цитогенетичних показників вивчались сестринські хроматидні обміни (СХО), транспозиція локусів хромосом, мікроядра, аберації хромосом в лімфоцитах пацієнтів, які отримували лікування з використанням радіоактивних речовин [5, 8–13].

Вперше «ефект свідка» при альфа-опроміненні був описаний у 1992 р. Nagasawa et al. [9] як неочікуване підвищення частоти СХО в яйцеклітинах китайського хом'ячка після опромінення в дозах, що не перевищували 0,31 мГр. Автори встановили, що лише 1 % ядер були пошкоджені альфа-частинками внаслідок опро-

мінення, проте частота СХО збільшилась у 30 % клітин популяції. Щоб досягти такого росту частоти СХО внаслідок дії Х-променів необхідна доза в 2 Гр.

Подібні результати були отримані при опроміненні альфа-частинками фіброblastів легенів людини в дозах, нижчих 50 мГр, коли середнє число треків від альфа-частинок на ядро було меншим за 1 (0,05–0,3) [10]. Дослідження показали, що частота мутацій, спричинених проходженням альфа-частинки через ядро, в п'ять разів перевищувала очікувані розрахункові дані [14].

Механізм виникнення радіаційно-індукованого «ефекту свідка» вивчений недостатньо. Розповсюдження просторового ефекту навколо пошкодженої клітини обмежено дифузією або дифузною відстанню байстендер сигналу [15]. Припускається, що «ефект свідка» може бути наслідком двох окремих механізмів переносу пошкоджень з опроміненої клітини на неопромінені сусідів шляхом міжклітинного з'єднання (з використанням стимуляції p53 і p21 опосередкованих сигналів) чи індукції цитокінів та інших факторів в оточуюче клітину середовище (що збільшують рівень активного кисню в неопромінені клітинах) [16–18].

Про значення p53 посередницького сигналу (що приймає участь в регуляції клітинного циклу) у виникненні «ефекту свідка» вперше повідомлено Nickman et al. [19] в дослідженнях низькодозового альфа-опромінення епітелію легенів шурів. Показано, що більшість пошкоджених альфа-частинками клітин продукували p53 протеїн. Для встановлення ролі міжклітинних зв'язків у механізмі розвитку «ефекту свідка» Azzam et al. [20] провели дослідження з використанням культури фіброblastів людини та низьких доз альфа-опромінення. При пошкодженні 5 % клітин альфа-частинками загальні показники рівня p53 протеїну і його мішені CDKN1A (p21waf1) зростали в 3–4 рази. Збільшений рівень експресії зменшувався лише після обробки клітин інгібіторами міжклітинних зв'язків. Застосування такого підходу (порушення зв'язків між клітинами внаслідок застосування октанолу) дозволило зареєструвати зменшення «ефекту свідка» в дослідженнях з опроміненням 10 % популяції клітин альфа-частинками, що підтвердило роль

міжклітинної взаємодії в індукції цього феномену. Belyakov et al. [5] дослідили «ефект свідка» при опроміненні фіброblastів людини іонами гелію. Вказаний феномен спостерігався при опроміненні безпосередньо клітин і був відсутнім у випадку, коли опроміненню піддавали поживне середовище, що підтверджує клітинно-опосередкований механізм розвитку радіаційно-індукованого «ефекту свідка».

Механізм «ефекту свідка» за посередництва факторів, що секретуються в культуру, був продемонстрований Lehnert et al. [21] як зростання частоти СХО в неопроміненіх легених фіброblastах людини, що витримувались в середовищі, отриманому після альфа-опромінення клітин в низьких дозах. «Ефект свідка» спостерігали протягом 24 год після опромінення. Фактори середовища, в якому перебували опромінені клітини, індуквали в неопромінені клітинах підвищені рівні різних видів активного кисню, включаючи супероксиди і пероксиди водню. Припускається, що активні форми кисню можуть бути сигнальними молекулами, які регулюють характер відповіді клітини на вплив стресу шляхом проліферації, диференціювання чи загибелі внаслідок апоптозу [22]. Показано зростання концентрації цитокінів (TGF-beta1), вільних радикалів, а також зміна експресії різних генів, зниження рівнів TP53 і CDKN1A в неопроміненіх «клітинах-свідках» [18]. Зменшення «ефекту свідка» відбувалось після нагрівання середовища чи обробки клітин інгібіторами синтезу протеїнів. Це вказує на те, що фактори, які секретуються опроміненіми клітинами в оточуюче середовище, є протеїнами [18, 21].

Проведеними дослідженнями не зареєстровано лінійної залежності «ефекту свідка» від дози опромінення клітин-мішеней (від 10 до 130 мГр), проте показано, що максимальний ріст пошкоджень в неопроміненіх фіброblastах легенів людини продукується дозою, нижчою за 10 мГр, яка здатна індукувати генералізовану відповідь неопроміненої клітинної популяції як шляхом міжклітинних взаємодій, так і опосередковану медіаторами середовища [16, 21].

«Bystander effect» підсилює біологічну ефективність отриманої дози радіації, внаслідок чого в «клітинах-свідках» може виникати не лише геномна нестабільність, а й клітинна

трансформація, що розглядається як преонкологічний ефект і обумовлює важливість дослідження цього радіобіологічного феномену при дії малих доз радіації [23–30].

До теперішнього часу немає точних даних стосовно тривалості «ефекту свідка» і його здатності передаватись наступним поколінням клітин [1, 23]. Проте в роботах Sawant et al. [24], Watson et al. [25], Morgan et al. [26], Mothersill et al. [27] показано, що в умовах *in vitro*, а також *in vivo* неопромінені клітини, які межують з опроміненними, можуть набувати індукованої хромосомної нестабільності. Morgan et al. [26] з використанням GM10115хом'ячно-людських гібридних клітин, X-опромінення та методу comet assay показали відсутність значущої різниці між неопроміненними і радіаційно-індукованими клонами пошкоджень хромосом в досліджуваних клітинах.

Персистенція геномної нестабільності також здатна індукувати «ефект свідка». Дослідженнями Pant et al. [31] встановлено підвищену кластогенну активність плазми постраждалих внаслідок атомного бомбардування осіб через 31 рік після опромінення. Emerit [32] зареєструвала кластогенну активність плазми у персоналу Чорнобильської атомної електростанції. Вважається, що кластогенні фактори виникають внаслідок клітинного стресу і в пацієнтів з синдромами хромосомної нестабільності. Персистенція кластогенних факторів протягом багатьох років може бути пов'язана з утворенням продуктів перекисного окислення ліпідів і супероксидів та зсувом прооксидантного і антиоксидантного балансу в організмі [33]. Разом з тим дослідженнями Logimore et al. [34] показано, що гемопоетичні стовбурові клітини мишей, пошкоджені внаслідок «ефекту свідка» (після альфа-опромінення кісткового мозку), здатні виживати і передавати генетичні зміни багатьом поколінням.

Існують суперечливі дані щодо розвитку «ефекту свідка» в багатоклітинних системах. Радіочутливість епітеліальних клітин ліній HPV-G і HaCaT, опроміненних в мікроколонії (> 50 клітин), була меншою, ніж при опроміненні однієї клітини [35, 36].

Проте в дослідженнях Jen et al. [37] показано, що радіочутливість клітин нирок мишей, опроміненних *in vivo* чи *in vitro* в частині органу, пере-

вищували даний показник, отриманий при опроміненні однієї клітини.

Важливою є робота Brooks [38], присвячена вирішенню питання відповідності величини мішені отриманій дозі опромінення та прогнозуванню ризиків при виникненні «ефекту свідка». Автор стверджує, що в умовах *in vivo* та *in vitro* малі дози індукують «ефект свідка» лише в межах опроміненого органу. Внаслідок дії високих доз радіації продукуються кластогенні фактори, що виходять в кров. Це може спричинити пошкодження органів, безпосередньо не опроміненних, і повинно обов'язково враховуватись при розрахунку радіаційних ризиків [38].

Припущення Brooks [38] знайшли підтвердження в роботі Stephan et al. [12, 13], які вважають, що зареєстрований ними високий рівень хроматидних розривів в лімфоцитах пацієнтів, які отримували лікування анкілозуючого спондиліту опроміненням ^{224}Ra , може бути наслідком «ефекту свідка».

З цієї точки зору заслуговують на увагу результати наших попередніх досліджень щодо підвищеної частоти аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові осіб з патологією щитовидної залози, які зазнали впливу радіоактивного йоду при аварії на ЧАЕС. Це може бути відображенням розвитку «ефекту свідка» внаслідок індукції клітинами щитовидної залози, опроміненними радіоактивним йодом, біологічного ефекту в інтактних оточуючих клітинах крові (лімфоцитах), які були об'єктом цитогенетичного дослідження [39–41].

Єрмаков та ін. [11] спостерігали феномен «ефекту свідка» при транспозиції локусів хромосом від мембрани в середину ядра (при розвитку адаптивної відповіді клітин) після опромінення *in vitro* в дозі 100 мГр як в опроміненних лімфоцитах, так і в «клітинах-свідках».

З деяких робіт, де використовували культури лімфоцитів периферичної крові людини, що не були спрямовані безпосередньо на дослідження «ефекту свідка», можна зробити висновок про його існування чи відсутність. В роботі Ak et al. [42] не зареєстровано впливу опроміненних лімфоцитів на неопромінені при їх сумісному культивуванні з використанням мікроядерного тесту. Так, при дослідженні радіотоксичного ефекту $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гексаметилпропіленаміну (застосовується в діагностиці запальних чи інфекцій-

них вогнищ в організмі людини) зафіксовано статистично вищий рівень мікроядер в мічених радіоактивною міткою лімфоцитах ($2722 \pm 2,5$ на 1000 двоядерних клітин) порівняно з неміченими ($5,5 \pm 1,0$ мікроядер на 1000 двоядерних клітин) ($p < 0,001$) при культивуванні в змішаній культурі.

В Науковому центрі радіаційної медицини АМН України нами розпочато дослідження радіаційно-індукованого «ефекту свідка» на цитогенетичному рівні. Ми розробили нові методичні підходи для моделювання «ефекту свідка» в соматичних клітинах людини, для чого використали змішані культури (чоловічих та жіночих) лімфоцитів периферичної крові 8 практично здорових осіб середнього віку, які заперечували свідомий контакт з іонізуючою радіацією та іншими мутагенами і вели здоровий спосіб життя. Роботу виконували із застосуванням диференційного G-забарвлення метафазних хромосом, що дозволило легко ідентифікувати і статеві хромосоми, і морфологічні варіанти соматичних хромосом (9qh+, 13ps+, 15cenh+), які були використані як цитогенетичні маркери для розрізнення різних популяцій лімфоцитів в змішаних культурах. Дослідження показали, що середні рівні аберацій хромосом в лімфоцитах, що культивувались окремо в «чистих» культурах ($2,83 \pm 0,70$ і $1,89 \pm 0,59$) на 100 клітин у осіб чоловічої і жіночої статей відповідно) та разом з лімфоцитами донорів іншої статі в «змішаних» культурах ($2,71 \pm 0,61$ і $2,34 \pm 0,56$ на 100 метафаз в чоловічих та жіночих «клітинах-свідках» відповідно), статистично не розрізнялись ($p > 0,05$), що засвідчило відсутність взаємного генотоксичного впливу різностатевих популяцій лімфоцитів при сумісному культивуванні. Отримані результати дозволили зробити висновок про те, що модельна система для виявлення радіаційно-індукованого цитогенетичного «ефекту свідка» в соматичних клітинах людини на цитогенетичному рівні може складатись з популяції опромінених *in vitro* чи *in vivo* лімфоцитів периферичної крові (як джерела пошкоджуючого сигналу) та популяції неопромінених лімфоцитів осіб іншої статі, що будуть використовуватись як «свідок» [43, 44].

Нині запропонована модель апробується нами для виявлення порушень стабільності хро-

мосомного апарату соматичних клітин людини внаслідок радіаційно-індукованого «ефекту свідка» при X-опроміненні *in vitro* в дозах 250 мГр та 1 Гр. Ми вважаємо, що такі дослідження дозволять повніше зрозуміти біологічні процеси, що відбуваються в організмі людини внаслідок опромінення, розкрити механізми хромосомної нестабільності та індукції канцерогенезу.

Таким чином, дані літератури свідчать, що значення, функції та механізми розвитку «ефекту свідка» лишаються до кінця не розкритими. В неопромінених клітинах, що межують з опроміненою мішенню, внаслідок «bystander effect» може індукуватись геномна нестабільність й клітинна трансформація, що треба враховувати при оцінці радіаційного ризику, особливо при дії малих доз радіації.

SUMMARY. Data concerning induction mechanisms, the objects and methods of investigation of a non-target radiobiological phenomenon bystander effect, its role in radiation-induced genomic instability and oncogenesis are summarized.

РЕЗЮМЕ. Обобщены научные данные относительно механизмов развития, объектов и методов исследования немишеневого радиобиологического феномена — «эффекта свидетеля», его роли в радиационно-индуцированной геномной нестабильности и онкогенезе.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mothersill C., Seymour C. Radiation-induced bystander effects: past history and future directions // *Radiat. Res.* — 2001. — **155**, № 6. — P. 757—765.
2. Wright E.G. Commentary on radiation-induced bystander effects // *Human and Exp. Toxicol.* — 2004. — **23**. — P. 91—94.
3. Prise K.M., Belyakov O.V., Newman H.C. et al. Non-targeted effects of radiation: Bystander responses in cell and tissue models // *Radiat. Prot. Dosimetry.* — 2002. — **99**, № 1/4. — P. 223—226.
4. Mothersill C., O'Malley K., Seymour C. Characterisation of a bystander effect induced in human tissue explant cultures by low let radiation // *Radiat. Prot. Dosim.* — 2002. — **99**, № 1/4. — P. 163—167.
5. Belyakov O.V., Malcolmson A.M., Folkard M., Prise K.M., Michael B.D. Direct evidence for a bystander effect of ionizing radiation in primary human fibroblasts // *Brit. J. Cancer.* — 2001. — **84**, № 5. — P. 674—679.
6. Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и др. Радиация и патология. — М.: Высш. шк., 2005. — 341 с.
7. Эйдус Л.Х. Интерфазная гибель облученных тимоцитов — результат «эффекта свидетеля» // Ра-

- диц. біологія. Радиоэкология. — 2002. — 42, № 3. — С. 284—286.
8. *Thust R., Tomicic M.T., Grabner R. et al.* Cytogenetic detection of trans-species bystander effect: induction of sister chromatid exchanges in murine 3T3 cells by ganciclovir metabolized in HSV thymidine kinase gene-transfected Chinese hamster ovary cells // *Mutagenesis*. — 2004. — 19, № 1. — P. 27—33.
 9. *Nagasawa H., Little J.B.* Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles // *Cancer Res.* — 1992. — 52. — P. 6394—6396.
 10. *Deshpande A., Goodwin E.H., Bailey S.M. et al.* Alpha-particle-induced sister chromatid exchange in normal human lung fibroblasts: evidence for an extranuclear target // *Radiat. Res.* — 1996. — 145. — P. 260—267.
 11. *Ермаков А.В., Вейко Н.Н., Мусеева О.С. и др.* Эффект свидетеля транспозиции локусов хромосом, индуцированной адаптирующими дозами ионизирующей радиации // Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций : Материалы III Междунар. конф. (Дубна, 4—7 окт. 2005 г.). — М., 2005. — С. 43—44.
 12. *Stephan G.* Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of patients treated with radium-224 for ankylosing spondylitis: evidence for a bystander effects // Там же. — С. 6.
 13. *Stephan G., Kampen W.U. et al.* Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of patients treated with radium-224 for ankylosing spondylitis // *Radiat. Environ. Biophys.* — 2005. — 44. — P. 23—28.
 14. *Nagasawa H., Little J.B.* Unexpected sensitivity to the induction of mutations by very low doses of alpha-particle radiation: evidence for a bystander effect // *Radiat. Res.* — 1999. — 152. — P. 552—557.
 15. *Prise K.M., Belyakov O.V., Folkard M., Michael B.D.* Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1998. — 74. — P. 793—798.
 16. *Azzam E.I., Toledo S.M., Little J.B.* Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha-particle-irradiated to nonirradiated cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2001. — 98. — P. 473—478.
 17. *Lorimore S.A., Coates P.J., Scobie G.E. et al.* Inflammatory-type responses after exposure to ionising radiation in vivo: a mechanism for radiation-induced bystander effects // *Oncogene*. — 2001. — 20. — P. 7085—7095.
 18. *Iyer R., Lehnert B.E.* Factors underlying the cell growth-related bystander responses to alpha particles // *Cancer Res.* — 2000. — 60. — P. 1290—1298.
 19. *Hickman A.W., Jaramillo R.J., Lechner J.F., Johnson N.F.* Alpha-particle-induced p53 protein expression in a rat lung epithelial cell strain // *Cancer Res.* — 1994. — 54. — P. 5797—5800.
 20. *Azzam E.I., Toledo S.M., Gooding T., Little J.B.* Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles // *Radiat. Res.* — 1998. — 150. — P. 497—504.
 21. *Lehnert B.E., Goodwin E.H.* Extracellular factor (s) following exposure to alpha particles can cause sister chromatid exchanges in normal human cells // *Cancer Res.* — 1997. — 57. — P. 2164—2171.
 22. *Lehnert B.E., Iyer R.* Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2002. — 21, № 2. — P. 65—69.
 23. *Гуща М.І., Дмитрієв О.П.* Роль немішених радіобіологічних ефектів у формуванні віддалених наслідків опромінення // Парадигми сучасної радіобіології : Тези доп. наук.-практ. конф. (Київ—Чорнобиль, 27 вересня — 1 жовтня 2004 р.). — Чорнобиль, 2004. — С. 14—15.
 24. *Sawant S.G., Randers-Pehrson G., Geard C. R. et al.* The bystander effect in radiation oncogenesis. 1. Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells // *J. Radiat. Res.* — 2001. — 155. — P. 397—401.
 25. *Watson G.E., Lorimore S.A., Macdonald D.A., Wright E.G.* Chromosomal instability in unirradiated cells induced in vivo by a bystander effect of ionizing radiation // *Cancer Res.* — 2000. — 60. — P. 5608—5611.
 26. *Morgan W.F., Hartmann A., Limoli C.L. et al.* Bystander effects in radiation-induced genomic instability // *Mutat. Res.* — 2002. — 504, № 1/2. — P. 91—100.
 27. *Mothersill C., Seymour C.* Genomic instability, bystander effect and radiation risk: implications for development of protection strategies for man and the environment // *Радиц. біологія. Радиоэкология.* — 2000. — 40, № 5. — С. 617—622.
 28. *Brenner D.J., Little J.B., Sachs R.K.* The bystander effect in radiation oncogenesis : 2. A quantitative model // *Radiat. Res.* — 2001. — 155. — P. 402—408.
 29. *Little M.P., Wakeford R.* The bystander effect in C3H 10T cells and radon-induced lung cancer // *Radiat. Res.* — 2001. — 156. — P. 695—699.
 30. *Little J.B.* Radiation carcinogenesis // *Carcinogenesis*. — 2000. — 21. — P. 397—404.
 31. *Pant G.S., Kamada N.* Chromosome aberrations in normal leukocytes induced by the plasma of exposed individuals // *Hiroshima J. Med. Sci.* — 1977. — 26. — P. 149—154.
 32. *Emerit I.* Transferable clastogenic activity in plasma from persons exposed as salvage personnel of the Chernobyl reactor // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 1994. — 120. — P. 558—561.
 33. *Emerit I., Khan S.H., Esterbauer H.* Hydroxynonenal, a component of clastogenic factors? // *Radic. Biol. Med.* — 1991. — 10. — P. 371—377.
 34. *Lorimore S.A., Kadhim M.A., Pockock D.A. et al.*

- Chromosomal instability in the descendants of unirradiated surviving cells after alpha-particle irradiation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1998. — **95**, № 10. — P. 5730—5733.
35. *Mothersill C., Seymour C.* Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1997. — **71**, № 4. — P. 421—427.
36. *Cummins R. J., Mothersill C., Seymour C. B. et al.* The effect of microcolony size, at time of irradiation, on colony forming ability // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1999. — **75**, № 2. — P. 225—232.
37. *Jen Y.M., West C.M., Hendry J.H.* The lower radiosensitivity of mouse kidney cells irradiated in vivo than in vitro: a cell contact effect phenomenon // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — **20**, № 6. — P. 1243—1248.
38. *Brooks A.L.* Evidence for bystander effects in vivo // *Human and Exp. Toxicol.* — 2004. — **23**, № 2. — P. 67—70.
39. *Шеметун О.В., Талан О.О.* Цитогенетичні показники в лімфоцитах периферійної крові дітей з хронічним тиреоїдитом та ризиком його розвитку, які зазнали опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС // 3-й з'їзд мед. генетиків України : Тези доп. (Львів, 2—4 жовтня 2002 р.). — Львів, 2002. — С. 93.
40. *Шеметун О.В., Талан О.О., Пілінська М.А.* Частота аберацій хромосом у дітей з хронічним тиреоїдитом, народжених до та після аварії на ЧАЕС // *Цитологія и генетика.* — 2004. — **38**, № 1. — С. 15—20.
41. *Шеметун О.В.* Оцінка інтенсивності соматичного мутагенезу у дітей з патологією щитовидної залози та ризиком її розвитку // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.* — 2004. — **1** (54). — С. 39—45.
42. *Ak I., Varderele E., Durak B. et al.* Labeling of mixed leukocytes with ^{99m}Tc-HMPAO causes severe chromosomal aberrations in lymphocytes // *J. Nucl. Med.* — 2002. — **43**, № 2. — P. 203—206.
43. *Шеметун О.В., Пілінська М.А., Талан О.О.* Підходи до виявлення радіаційно індукованого «ефекту свідка» в соматичних клітинах людини на цитогенетичному рівні // *Укр. мед. вісті.* — 2005. — **6**, № 1/2. — С. 427.
44. *Шеметун Е.В., Пилинская М.А.* Моделирование радиационно-индуцированного «эффекта свидетеля» в культуре лимфоцитов периферической крови человека // *Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций : Материалы III Междунар. конф. (Дубна, 4—7 окт. 2005 г.).* — М., 2005. — С. 136—138.

Надійшла 04.07.06