УДК 577.346.+576.312.32.38:614.876.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ОТДАЛЕННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ХОДЕ ДИНАМИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Н. А. Мазник, В. А. Винников

Институт медицинской радиологии им. С .П. Григорьева АМН Украины, Харьков

Представлены результаты изучения динамики цитогенетических эффектов в лимфоцитах крови и анализ признаков отдаленной генетической нестабильности у ликвидаторов, обследованных классическим цитогенетическим методом в период с 1986 по 2001 г. Показано, что радиационно-неспецифические хромосомные повреждения составляли существенную часть в спектре ранних цитогенетических эффектов у ликвидаторов и обеспечивали фазу начального плато суммарной частоты аберраций от первых месяцев до 2,5 лет после экспозиции. После активной элиминации аберрантных клеток, с максимальным приближением всех показателей к спонтанному уровню в сроки около 9 лет, наблюдалось достоверное повышение частоты всех видов аберраций с дальнейшей стабилизацией в интервале от 10 до 13 лет после выхода из зоны ЧАЭС. Развитие отдаленной генетической нестабильности у ликвидаторов происходило без какой-либо корреляции с документированной дозой облучения и длительностью пребывания в зоне ЧАЭС.

Введение

Феномен индукции нестабильности генома в облученном организме, проявляющийся в виде аномального возрастания частоты хромосомных перестроек в отдаленные сроки после радиационного воздействия, известен достаточно давно [1, 2]. Пристальное внимание к этому классу радиобиологических эффектов в последние 10 лет во многом обусловлено постоянной потребностью в корректировке норм радиационной безопасности [3]. Несмотря на это, результаты экспериментальных исследований отдаленной нестабильности генома характеризуются существенной противоречивостью, а примеры систематического изучения данного феномена в клетках человека in vivo весьма немногочисленны [2].

Среди населения Украины одну из массовых критических групп, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС и требующих постоянного динамического контроля для профилактики и лечения отдаленных последствий облучения, представляют ликвидаторы. Многолетнее изучение радиационных эффектов у представителей данной когорты, наряду с клиническими наблюдениями, включало оценку состояния хромосомного аппарата соматических клеток. Методология хромосомного анализа лимфоцитов человека, традиционно сложившаяся в ведущих лабораториях стран бывшего СССР еще в дочернобыльский период, основывалась на регистрации всех видов цитогенетических повреждений, возникающих при действии мутагенов физической и химической природы. Этот подход, примененный при обследовании лиц чернобыльского контингента, позволил не только проводить биологическую индикацию лучевой нагрузки, но и получить уникальный массив данных касательно долгосрочного развития мутационного эффекта в клетках человека после действия ионизирующих излучений в низких дозах и других факторов крупномасштабной радиационной катастрофы [4 - 12]. Результаты работ из разных цитогенетических лабораторий свидетельствуют о значительной вариабельности, а иногда и парадоксальности изменений уровня нестабильных аберраций хромосом в лимфоцитах крови ликвидаторов на шкале “время - эффект” [6 - 10]. Однако значительная часть этих данных была получена в отдаленный период после аварии, и дефицит информации о цитогенетических параметрах в более ранние сроки, в сочетании с гетерогенностью обследованных выборок по дозовым нагрузкам и срокам пребывания в зоне ЧАЭС, не всегда позволял адек-

ватно судить о характере течения хромосомного мутагенеза у данной категории лиц чернобыльского контингента.

Целью настоящей работы является представление комплексной картины динамики цитогенетических показателей и углубленный анализ признаков отдаленной генетической нестабильности у ликвидаторов, обследованных в период с 1986 по 2001 г. в Харьковском Институте медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины.

Материалы и методика исследований

Выборка ликивдаторов состояла из 384 мужчин и 36 женщин в возрасте от 19 до 66 лет, жителей Харькова и Харьковской области, принимавших участие в работах в зоне аварии ЧАЭС в плановом порядке и обследованных в сроки от 2 сут до 15,8 лет после экспозиции (всего 507 индивидуальных исследований). В выборке отсутствовали лица с симптомами лучевой болезни, местными лучевыми реакциями и онкопатологией на момент исследования. Дозы облучения, отмеченные в документах 306 человек, варьировали от 3,5 до 1244 мГр, в том числе в 111 случаях составляли ровно 250 мГр. Длительность пребывания в зоне ЧАЭС составляла от 2 до 395 сут.

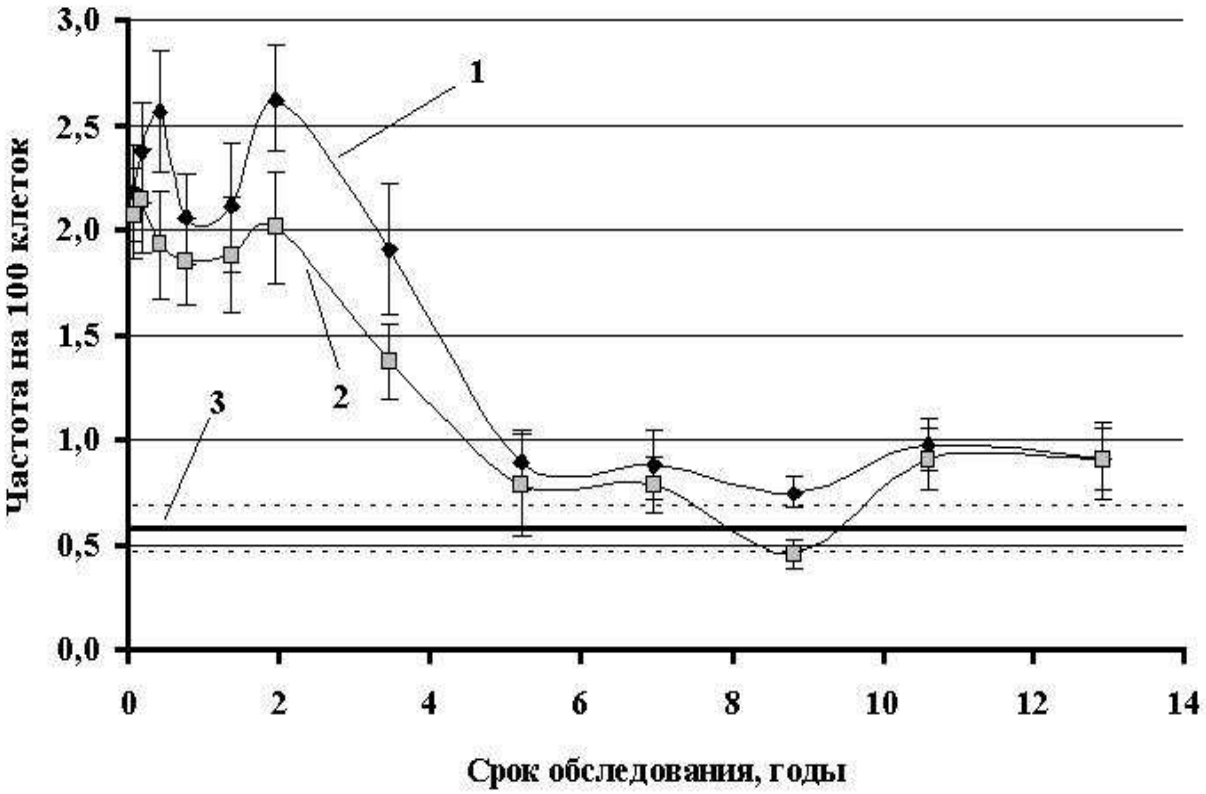
Контрольная группа состояла из 50 жителей Харькова и Харьковской области в возрасте от 16 до 58 лет, не контактировавших с источниками радиации в профессиональных условиях, не имевших в анамнезе онкопатологии и не проходивших рентгендиагностических процедур в сроки до 3 мес перед цитогенетическим обследованием.

Классический хромосомный анализ лимфоцитов периферической крови проводился по стандартной методике [13]. Клетки культивировали в смеси среды Игла и сыворотки крупного рогатого скота (4 : 1) в присутствии фитогемагглютинина, концентрация которого определялась фирмой-изготовителем, при температуре 37,5 ^{o}C в течение 50 ч. Остановку митозов проводили внесением колхицина (0,1 мкг/мл) на 47-м часу культивирования. После гипотонической обработки суспензию клеток фиксировали в смеси метанола и ледяной уксусной кислоты (3 : 1), наносили на предметное стекло, высушивали на воздухе и окрашивали по Гимза. Кодированные препараты анализировали под световым микроскопом при увеличении ×900 - 1000. В зависимости от пролиферативной активности лимфоцитов в культуре в индивидуальных исследованиях анализировали от 50 до 1200 метафаз, при этом регистрировали все виды нестабильных аберраций хромосом, идентифицируемых по общепринятым критериям [13], полиплоиды и гиперплоиды (“истинную” анеуплоидию).

При объединении индивидуальных результатов рассчитывали взвешенные среднегрупповые частоты цитогенетических повреждений и стандартные ошибки средних, исходящие из реальной дисперсии индивидуальных значений показателя в группе. Рандомизированность внутригруппового распределения индивидуальных частот аберраций и геномных нарушений оценивали по отношению дисперсии к среднему. При межгрупповых сопоставлениях использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок.

Результаты исследований

Для анализа общего характера динамики частоты цитогенетических повреждений в лимфоцитах крови ликвидаторов индивидуальные значения показателей были объединены в 12 интервалах времени между выходом из зоны ЧАЭС и обследованием (табл. 1). Спектр цитогенетических повреждений в лимфоцитах крови ликвидаторов состоял из дицентриков и колец с сопутствующими фрагментами, свободных парных фрагментов, хроматидных обменов, одиночных фрагментов, гипер- и полиплоидных клеток. Клетки с более чем одной аберрацией обнаруживались спорадически, и распределение любого вида аберраций по клеткам в объединенных выборках метафаз соотвествовало статистике Пуассона. Все выявленные гиперплоиды были представлены трисомиями по отдельным хромосомам; все полиплоиды являлись тетраплоидами и не содержали аберраций.



Динамика частоты парных (*1*) и одиночных (*2*) фрагментов у ликвидаторов в сопоставлением с контролем (*3*).

Динамика цитогенетических эффектов у ликвидаторов разбивалась на три периода. В сроки от первых месяцев до 2 - 2,5 лет наблюдалось плато средних частот аберраций хромосомного и хроматидного типов, с достоверным превышением контроля ($p<0,001$ для всех показателей). Интервал от 3 до 9 лет после экспозиции представлял фазу постепенной элиминации аберрантных лимфоцитов; достоверное снижение частоты аберрантных клеток ($p<0,01$) и частот аберраций хромосомного и хроматидного типов относительно значений в сроки до 1 года ($p<0,05$) наблюдалось уже на точке 3,5 года. Элиминационный тренд заканчивался на сроке обследования 8,8 года, когда суммарный уровень аберраций хромосом у ликвидаторов становился наиболее приближенным к контролю, хотя для частоты аберраций хромосомного типа сохранялось достоверное превышение спонтанного значения ($p<0,05$). В сроки ≥10 лет происходило умеренное, но достоверное относительно точки минимума ($p<0,01$) повышение частоты аберраций, особенно значимое для перестроек хроматидного типа, со стабилизацией показателей на точке 13 лет на уровне превышения контроля в 1,5 - 2 раза ($p<0,05$ для аберраций хромосомного типа, $p<0,01$ для аберраций хроматидного типа). Исходная частота геномных нарушений у ликвидаторов достоверно превышала контроль в самые ранние сроки ($p<0,001$), а картина изменений показателя включала незначительное снижение в течение певых 3,5 лет и выход на плато с превышением контроля в 2 - 2,5 раза ($p<0,01$) в дальнейший период.

Хромосомные и хроматидные фрагменты составляли существенную часть всего спектра аберраций – от 68 - 72 % в первые месяцы до 83 - 86 % в отдаленные сроки после экспозиции, поэтому динамика их частоты в значительной мере определяла ход изменений суммарной частоты аберраций (рисунок). При параллельном рассмотрении уровня одиночных и парных фрагментов отчетливо проявилась синхронизированность фаз начального плато до 2,5 лет, элиминации в сроки 2,5 - 9 лет и умеренного накопления de novo в период 9 - 13 лет.

Для более подробного анализа картины дестабилизации хромосомного аппарата у ликвидаторов была проведена разбивка всей выборки на группы в зависимости от дозы облучения по документам: от 3,5 до 240 мГр (в среднем 138 мГр); ровно 250 мГр; от 260 до 1244 мГр (в среднем 458 мГр) и лица с неизвестной дозой, а также от длительности пребывания в зоне аварии - от 2 до 30 сут (в среднем 21 сут), от 32 до 62 сут (в среднем 47 сут), от 65 до 395 сут (в среднем 118 сут). В табл. 2 и 3 представлены цитогенетические показатели в этих группах в сроки до 1 года и в отдаленный период после выхода из зоны аварии.

В сроки до 1 года четкой корреляции цитогенетических эффектов с дозой по документам не наблюдалось. Показатели у лиц с неизвестной дозой были близки к соответствующим параметрам в группах с дозами по документам ≤250 мГр. Средние уровни хромосомных и хроматидных обменов и геномных нарушений оказались повышенными у ликвидаторов с дозами >250 мГр по сравнению с группами с дозой 250 мГр и неизвестной дозой; в случае дицентриков и колец разница была достоверной ($p<0,05$). В то же время проявилась тенденция к снижению цитогенетического эффекта при увеличении сроков пребывания в зоне аварии, однако различия между группами не достигали статистической значимости по всем показателям, за исключением частоты дицентриков и колец, достоверно отличающейся у лиц с длительностью работы в зоне ЧАЭС <1 мес и >2 мес ($p<0,05$).

В отдаленный период во всех группах наблюдалась приближенность частоты аберрантных клеток и фрагментных аберраций хромосомного и хроматидного типов к контрольным значениям на усредненных сроках обследования 8 - 9 лет, с последующим достоверным повышением этих показателей относительно контроля в интервале 10,5 - 13 лет. Для частоты хроматидных обменов устанавливалась аналогичная тенденция, за исключением групп с неизвестной дозой и длительностью пребывания в зоне ЧАЭС <1 мес; более выраженное постэлиминационное накопление хроматидных обменов отмечалось у лиц с дозами по документам ≤250 мГр и сроками работы в зоне аварии 1 - 2 мес. Общий эффект повышения уровня дицентриков и колец в интервале от 8 - 9 до 11 - 13 лет был менее вариабельным при разбивке выборки в зависимости от длительности пребывания в зоне ЧАЭС, чем от дозы по документам. Наиболее четкое возрастание частоты хромосомных обменов присутствовало внутри групп с дозами по документам >250 мГр и длительностью работы в зоне аварии >2 мес. На сходных сроках обследования в отдаленный период цитогенетические показатели в разных группах ликвидаторов статистически не отличались.

Обсуждение

Действие ионизирующей радиации в низких дозах, в сочетании с такими особенностями аварийной ситуации, как присутствие химических мутагенов в окружающей среде и работа в условиях психологического стресса, привело к развитию у ликвидаторов весьма специфической цитогенетической картины, характеризующейся не только ожидаемо увеличенной частотой общеизвестных радиационных маркеров – обменных аберраций хромосомного типа, но и значительно повышенным уровнем парных фрагментов и хроматидных аберраций, а также гипер- и полиплоидов. Эти виды нарушений являлись ограниченно характерными или вообще нехарактерными для радиационного мутагенеза, однако именно они формировали основную часть надспонтанного спектра цитогенетических повреждений и обеспечивали достоверность превышения общего уровня аберрантных клеток над контролем. Необходимость учета нерадиационной компоненты мутагенного воздействия обусловлена тем, что развитие отдаленной генетической нестабильности в эксперименте проявляется в виде накопления именно радиационно-неспецифических аберраций [1 - 3], и демонстрация изначальной повышенности их уровня у ликвидаторов является основой для корректной интерпретации показателей в поздние сроки.

Достаточно полное обсуждение возможных причин возрастания уровня аберраций хроматидного типа, парных фрагментов и геномных нарушений у лиц чернобыльского кон-

тингента представлено в нашей публикации, посвященной анализу цитогенетического статуса эвакуированного населения зоны ЧАЭС [14]. На наш взгляд, наиболее вероятным источником повышения частоты этих видов цитогенетических повреждений у ликвидаторов было действие химических мутагенов – веществ, использовавшихся при дезактивационных мероприятиях, и солей тяжелых металлов, поступивших в окружающую среду при выбросе из реактора. В случае парных фрагментов, в дополнение к их индукции под действием радиации и химических мутагенов, повреждающих ДНК на предсинтетической стадии клеточного цикла, мог действовать механизм репликативной трансформации одиночных фрагментов при их трансмиссии из лимфоцитпрекурсоров в дочерние лимфоциты.

Начальный неэлиминационный тренд частоты аберраций (преимущественно, за счет фрагментов) в аналогичные нашему наблюдению сроки отмечался в работе [5] при сравнении результатов цитогенетических обследований ликвидаторов в 1987 и 1988 г. Очевидно, феномен начального плато частоты аберраций отражает пролонгированный характер генотоксического действия химических агентов in vivo, т.е. их задержку в организме на определенный период времени, в течение которого элиминация возникших повреждений достаточно эффективно компенсируется их образованием de novo. Четко выраженная синхронизированность отдельных фаз динамики частоты фрагментных аберраций хромосомного и хроматидного типов у ликвидаторов свидетельствует о количественной значимости процесса репликативной трансформации одиночных фрагментов в лимфоцитпрекурсорах в условиях продленного пребывания в загрязненной зоне, что еще сильнее подчеркивает ассоциированность парных фрагментов с нерадиационной компонентой комплекса мутагенов зоны ЧАЭС. На это же указывает отсутствие корреляции частоты парных фрагментов в ранние сроки с дозами по документам, длительностью пребывания в зоне аварии, а главное – с начальным уровнем дицентриков и колец, отражающим биологические дозы облучения.

Постепенное снижение частоты фрагментных аберраций, происходившее в интервале от 2,5 до 9 лет после выхода ликвидаторов из зоны ЧАЭС, носило экспоненциальный характер, известный по монотонной динамике уровня клеток с дицентриками и кольцами [11, 12]. Эти изменения цитогенетических параметров были закономерным следствием элиминации нестабильных цитогенетических повреждений в ходе митотических делений клеток-предшественников в сочетании с процессом старения и гибели зрелых аберрантных лимфоцитов. В целом снижение уровня аберрантных клеток и частот аберраций хромосомного и хроматидного типов у ликвидаторов в указанный период отмечается при сопоставлении ранних и поздних цитогенетических показателей по данным разных источников [5 - 12].

Наблюдавшаяся у ликвидаторов общая стабильность частоты геномных нарушений позволяет предположить, что этот класс цитогенетических аномалий, не приводящий к утере хромосомного материала или блокировке митоза, не является летальным для потомков лимфоцитпрекурсоров и достаточно успешно персистирует в ряду клеточных генераций, по аналогии с реципрокными транслокациями.

Третья фаза динамики частоты нестабильных перестроек хромосом является одним из наиболее интригующих феноменов в картине цитогенетических показателей у ликвидаторов. Накопление нестабильных аберраций de novo у представителей этой когорты в отдаленные сроки после выхода из зоны ЧАЭС обнаружено несколькими независимыми группами исследователей, что не позволяет считать данный эффект артефактом [6 - 10]. Так, при анализе цитогенетических показателей в выборке ликвидаторов (свыше 400 человек), обследованной в НИИ диагностики и хирургии МЗ РФ, оказалось, что в период с 1990 по 1994 гг. средний уровень дицентриков и колец составлял 0,09 – 0,14 на 100 клеток, а частота парных фрагментов – 0,53 - 1,19 на 100 клеток; в 1995 г. (через 8 - 9 лет после экспозиции, как и в нашем наблюдении) показатели минимизировались до 0,04 и 0,73 на 100 клеток соответственно, а в 1998 - 1999 гг. частота дицентриков снова превышала контроль в четыре раза [6, 7]. По данным работы из Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института МЗ РФ, у ликвидаторов в период между 1990 - 1992 гг. и 1993 - 1996 гг. на фоне сниже-

ния уровня фрагментных аберраций отмечалось повышение частоты дицентриков и колец относительно контроля [8]. В цикле исследований Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС РФ при анализе индивидуальной и групповой динамики цитогенетических эффектов у ликвидаторов (в совокупности 392 индивида) в сроки от 6 до 13 - 14 лет после аварии ЧАЭС была обнаружена персистенция достоверно повышенного уровня фрагментных и обменных аберраций как хромосомного, так и хроматидного типов [9, 10]. Для большинства показателей данные приведены с обобщением всего интервала 6 - 13 лет, что не позволяет судить об их изменениях, однако динамика частоты дицентриков и колец была описана достаточно подробно и включала субконтрольное плато в период 5 - 9 лет, существенное возрастание в интервале 9 - 10 лет и стабилизацию в сроки 10 - 13 лет после выхода из зоны ЧАЭС [10], что вполне соответствует нашим результатам.

Данные нашего исследования показали, что повышение частоты аберраций de novo у ликвидаторов было в равной мере присущим лицам с разной дозой по документам и разной длительностью пребывания в зоне ЧАЭС, при том что в группах с дозами 250 мГр и >250 мГр и сроками работы в зоне ЧАЭС <1 мес и >2 мес начальные уровни дицентриков и колец и соответствующие биологические дозы облучения различались в 1,7 раза.

В качестве вероятных причин развития хромосомной нестабильности в лимфоцитах крови ликвидаторов через 10 - 13 лет после радиационно-химического воздействия можно рассматривать целый комплекс механизмов, действовших аддитивно или синергично, в том числе:

кластогенные эффекты, возникающие под влиянием пептидных факторов, которые экскретируются в циркулирующую плазму крови клетками из долгоживущих субпопуляций лимфоцитпрекурсоров и клоновых изоформ лимфоцитов, вовлеченных в механизм поддержки иммунной памяти;

наличие определенной доли лимфоцитпрекурсоров с индуцированными латентными, но стабильно наследуемыми нарушениями системы репарации ДНК, которые экспрессируются в зрелых лимфоцитах в виде повышенной ломкости хромосом под действием фоновых мутагенов окружающей среды;

естественное повышение спонтанного уровня аберраций с возрастом, хотя этот фактор представляется наименее значимым, так как по нашим данным и результатам других исследований положительная зависимость “возраст - эффект” в контроле существует только для частоты парных фрагментов и отсутствует для дицентриков и хроматидных аберраций, а у ликвидаторов накопление затрагивало все виды хромосомных перестроек.

В целом накопительная динамика частоты хромосомных повреждений в отдаленные сроки после пребывания в зоне ЧАЭС может приводить к тем же качественным последствиям, что и наследственные синдромы повышенной ломкости хромосом, связанные с дефектами систем репарации ДНК: ускоренному старению и развитию патологий с генетической компонентой, в том числе онкозаболеваний. С одной стороны, это позволяет использовать признаки отдаленной генетической нестабильности, выявляемые при динамическом обследовании, в качестве объективных критериев формирования групп риска, а с другой стороны, указывает на необходимость углубленного изучения данного феномена и продления цитогенетического мониторинга лиц чернобыльского контингента.

Выводы

1. Выявление и количественная оценка радиационно-индуцированной генетической нестабильности в соматических клетках человека in vivo являются возможными только при наличии подробной информации о динамике хромосомного мутагенеза от самых ранних до отдаленных сроков после облучения.

2. Картина динамики цитогенетических эффектов у ликвидаторов включала начальное плато частоты аберраций (за счет одиночных и парных фрагментов) от первых месяцев до 2,5 лет, фазу активной элиминации аберрантных клеток с максимальным приближением всех

показателей к спонтанному уровню в сроки около 9 лет и достоверное накопление частоты всех видов аберраций с дальнейшей стабилизацией в интервале от 10 до 13 лет после выхода из зоны ЧАЭС.

3. Нестабильность хромосомного аппарата соматических клеток у ликвидаторов в отдаленный период после экспозиции проявлялась без какой-либо корреляции с документированной дозой облучения и длительностью пребывания в зоне ЧАЭС.

4. Несомненная опасность генетической нестабильности для организма человека указывает на необходимость продления цитогенетического мониторинга ликвидаторов, для своевременного выявления индивидов с повышенным риском развития отдаленных соматико-стохастических эффектов с генетической компонентой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиац. биол. Радиоэкол. – 2001. – Т. 41, № 3. – С. 272 - 289.
2. *Morgan W.F.* Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects // Radiat. Res. – 2003. –Vol. 159. – P. 581 - 96.
3. *Mothersill C., Seymour C.B.* Genomic instability, bystander effects and radiation risks: implications for developments of protection strategies for man and the environment // Радиац. биол. Радиоэкол. – 2000. – Т. 40, № 5. – С. 615 - 620.
4. *Пилинская М.А., Шеметун А.М., Дыбский С.С. и др.* Цитогенетический эффект в лимфоцитах периферической крови как индикатор действия на человека факторов чернобыльской аварии // Радиобиология. – 1992. – Т. 32, вып. 5 – С. 632 - 639.
5. *Шишмарев Ю.Н., Алексеев Г.И., Никифоров А.М. и др.* Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиобиология. – 1992. – Т. 32, вып. 3. – С. 323 - 332.
6. *Шевченко В.А., Снигирева Г.П.* Цитогенетические последствия воздействия ионизирующх излучений на популяции человека // Последствия Чернобыльской катастрофы: здоровье человека / Под. ред. Е. Б. Бурлаковой. – М.: ЦЭПР-НСР, 1996. – С. 24 - 49.
7. *Снигирева Г.П., Новицкая Н.Н., Хазинс Е.Д., Вилкина Г.А.* Отдаленные цитогенетические эффекты у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Тез. докл. междунар. конф. “Проблемы радиационной генетики на рубеже веков”. – М., 2000. – С. 331 - 332.
8. *Богомазова А.Н.* Изучение стабильных и нестабильных хромосомных аберраций у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, в отдаленный пострадиационный период: Автореф. дис…. канд. биол. наук: 03.00.01 / ЦНИРРИ МЗ РФ. – С.-Пб., 2000. – 23 с.
9. *Slozina N., Neronova E., Kharchenko T., Nikiforov A.* Increased level of chromosomal aberrations in lymphocytes of Chernobyl liquidators 6 - 10 years after accident // Mutat. Res. – 1997. – Vol. 379. – P. 121 - 125.
10. *Neronova E., Slozina N., Nikiforov A.* Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the Chernobyl accident // Radiat. Res. – 2003. – Vol. 160. – P. 46 - 51.
11. *Maznik N.A., Vinnikov V.A., Lloyd D.C., Edwards A.A.* Chromosomal dosimetry for some groups of evacuees from Prypiat and ukrainian liquidators//Radiat. Prot. Dosim. - 1997. - Vol. 74, № 1/2. - P. 5 - 11
12. *Мазник Н.О., Вінніков В.А.* Залежність параметрів динаміки аберацій хромосомного типу в лімфоцитах периферичної крові ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС від дози опромінення // Укр. радіол. журн. – 2001. – № 4. – С 399 - 403.
13. *Cytogenetic* analysis for radiation dose assessment / IAEA Techn. Report Series № 405. – Vienna, 2001. – 127 p.
14. *Мазник Н.А.* Результаты динамического цитогенетического обследования и биологической дозиметрии у лиц, эвакуированных из 30-километровой зоны ЧАЭС // Радиац. биол. Радиоэкол. – 2004. – Т. 44, № 5. – С. 566 - 573.

Поступила в редакцию 25.10.04,
после доработки - 27.01.05.

8 ВИЯВЛЕННЯ ОЗНАК ВІДДАЛЕНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ ПІД ЧАС ДИНАМІЧНОГО ВИВЧЕННЯ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ЕФЕКТІВ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Н. О. Мазник, В. А. Вінніков

Представлено результати вивчення динаміки цитогенетичних ефектів у лімфоцитах крові та аналіз ознак віддаленої генетичної нестабільності у ліквідаторів, які були обстежені класичним цитогенетичним методом у період з 1986 до 2001 р. Показано, що радіаційно-неспецифічні хромосомні пошкодження становили істотну частку в спектрі ранніх цитогенетичних ефектів у ліквідаторів і забезпечували фазу початкового плато сумарної частоти аберацій від перших місяців до 2,5 років після експозиції. Після активної елімінації аберантних клітин, з максимальним наближенням усіх показників до спонтанного рівня у строки близько 9 років, спостерігалося вірогідне підвищення частоти всіх видів аберацій з подальшою стабілізацією в інтервалі від 10 до 13 років після виходу із зони ЧАЕС. Розвиток віддаленої генетичної нестабільності у ліквідаторів відбувався без будь-якої кореляції з документованою дозою опромінення і тривалістю перебування в зоні ЧАЕС.

DETECTION OF LATE GENETIC INSTABILITY DURING FOLLOW-UP INVESTIGATION OF CYTOGENETIC EFFECTS IN LIQUIDATORS OF CHERNOBYL ACCIDENT AFTERMATH

N. A. Maznyk, V. A. Vinnikov

The time-effect relationship for cytogenetic parameters and late genetic instability indices were investigated in liquidators sampled during 1986 - 2001 follow-up study. The radiation-unspecific chromosome damage represented a significant part in the spectrum of early cytogenetic effects and provided the initial plateau of the total aberration yield from the first few months up to 2,5 years after mutagenic exposure. After an active elimination of aberrant cells that ended with maximum approaching of all parameters to the control level in terms about 9 years, the statistically significant increase and subsequent stabilization of each type aberrations frequencies was observed during 10 - 13 years after returning from the Chernobyl zone. The expression of the late genetic instability in liqudators took place without any correlation with registered irradiation dose and duration of staying at Chernobyl.

Таблица 1. **Динамика общих цитогенетических показателей у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС**

Интервал сроков обследования, годы	Число лиц	Средний срок, годы	Сумма клеток	Частота цитогенетических повреждений (Y±SE на 100 клеток)			
				Аберрантные клетки	Аберрации хромосомного типа	Аберрации хроматидного типа	Геномные нарушения
≤ 0,08	26	0.07±0.01	3910	6.14±0.42	3.71±0.32	2.56±0.23	0.46±0.14
0.11 - 0.25	37	0.19±0.01	3550	5.89±0.46	3.80±0.36	2.45±0.26	0.28±0.10
0.30 - 0.50	37	0.41±0.01	4256	5.76±0.42	3.90±0.36	2.30±0.29	0.19±0.07
0.60 - 1.00	56	0.76±0.02	6054	5.17±0.42	3.22±0.30	2.23±0.23	0.33±0.09
1.13 - 1.50	28	1.35±0.03	3893	4.96±0.64	3.11±0.43	2.11±0.28	0.26±0.11
1.60 - 2.50	69	1.95±0.04	6870	5.37±0.37	3.52±0.29	2.35±0.30	0.29±0.07
2.70 - 4.50	54	3.47±0.08	5099	4.18±0.45	2.65±0.34	1.74±0.23	0.16±0.06
4.60 - 6.00	30	5.20±0.09	5474	2.16±0.37	1.28±0.18	0.99±0.29	0.24±0.10
6.10 - 7.50	47	6.96±0.06	14378	1.93±0.26	1.11±0.18	0.95±0.15	0.20±0.04
7.60 - 10.00	58	8.81±0.09	18958	1.32±0.12	0.88±0.09	0.56±0.08	0.25±0.05
10.08 - 11.50	37	10.60±0.07	9242	2.18±0.25	1.16±0.14	1.11±0.17	0.20±0.04
11.60 - 15.67	28	12.93±0.22	10840	2.05±0.32	1.12±0.21	1.00±0.15	0.20±0.05
Контроль	50	---	19289	1.24±0.11	0.62±0.09	0.66±0.07	0.08±0.02

Таблица 2. **Цитогенетические показатели у ликвидаторов с разными документированными дозами облучения**

Доза по документам	Сроки обследования	Число лиц	Средний срок, годы	Частота цитогенетических повреждений (Y±SE на 100 клеток)					
				Дицентрики и кольца	Парные фрагменты	Хроматидные обмены	Одиночные фрагменты	Аберрантные клетки	Геномные нарушения
<250 мГр	<1 года	34	0.33±0.05	1.42±0.27	2.34±0.38	0.51±0.15	2.11±0.38	6.13±0.67	0.34±0.08
	7.60 - 9.95 лет	18	8.74±0.19	0.16±0.05	0.61±0.12	0.09±0.04	0.38±0.14	1.16±0.18	0.22±0.08
	10.17 - 13.92 лет	14	11.54±0.30	0.15±0.08	0.90±0.20	0.27±0.10	1.25±0.28	2.51±0.44	0.18±0.06
250 мГр	<1 года	44	0.40±0.06	1.18±0.15	2.62±0.30	0.26±0.09	2.11±0.25	5.80±0.65	0.22±0.09
	7.17 - 9.04 лет	22	8.14±0.15	0.11±0.07	0.80±0.12	0.05±0.02	0.46±0.11	1.29±0.19	0.22±0.05
	9.96 - 11.92 лет	11	10.51±0.15	0.13±0.06	1.18±0.21	0.22±0.11	1.12±0.22	2.44±0.21	0.22±0.08
>250 мГр	<1 года	22	0.41±0.08	1.93±0.32	2.32±0.30	0.61±0.21	2.15±0.38	6.70±0.46	0.61±0.23
	8.08 - 10.25 лет	10	9.08±0.22	0.11±0.05	0.67±0.22	0.00	0.45±0.20	1.12±0.49	0.37±0.19
	10.42 - 13.83 лет	9	11.98±0.32	0.24±0.09	0.96±0.38	0.04±0.03	0.64±0.21	1.85±0.49	0.28±0.14
Неизвестна	<1 года	56	0.47±0.04	1.23±0.16	1.98±0.18	0.34±0.10	1.77±0.27	5.04±0.59	0.27±0.08
	7.17 – 9.33 лет	19	8.21±0.18	0.25±0.09	0.83±0.19	0.19±0.06	0.46±0.09	1.64±0.27	0.14±0.04
	9.50-11.58 лет	18	10.55±0.15	0.18±0.05	0.92±0.16	0.16±0.04	0.74±0.18	1.91±0.27	0.19±0.06
	11.75 - 15.67 лет	18	13.21±0.28	0.22±0.06	0.88±0.24	0.10±0.04	0.86±0.19	2.00±0.43	0.22±0.04
Контроль	---	50	---	0.08±0.02	0.53±0.08	0.05±0.02	0.61±0.07	1.24±0.11	0.08±0.02

Таблица 3. **Цитогенетические показатели у ликвидаторов с разной длительностью пребывания в зоне аварии ЧАЭС**

Пребывание в зоне аварии	Сроки обследования	Число лиц	Средний срок, годы	Частота цитогенетических повреждений (Y±SE на 100 клеток)					
				Дицентрики и кольца	Парные фрагменты	Хроматидные обмены	Одиночные фрагменты	Аберрантные клетки	Геномные нарушения
<1 месяца	<1 года	59	0.46±0.05	1.69±0.23	2.41±0.23	0.43±0.11	2.00±0.24	5.96±0.45	0.36±0.12
	8.58 - 9.98	20	9.02±0.09	0.11±0.04	0.68±0.10	0.13±0.05	0.39±0.06	1.21±0.18	0.25±0.06
	10.25 - 15.67	27	11.91±0.29	0.17±0.04	0.95±0.20	0.13±0.05	0.91±0.18	2.07±0.36	0.22±0.05
1-2 месяца	<1 года	52	0.30±0.04	1.48±0.23	2.32±0.34	0.37±0.12	2.12±0.31	5.85±0.53	0.35±0.13
	7.60 - 9.96	20	8.65±0.20	0.15±0.05	0.75±0.16	0.12±0.06	0.39±0.14	1.27±0.25	0.39±0.11
	10.08 - 13.92	22	11.59±0.25	0.20±0.06	0.91±0.15	0.20±0.06	0.86±0.19	2.08±0.27	0.14±0.04
>2 месяцев	<1 года	45	0.44±0.05	1.01±0.20	2.06±0.29	0.36±0.12	1.80±0.28	5.08±0.53	0.23±0.09
	7.06 - 9.96	19	8.03±0.22	0.09±0.05	0.71±0.10	0.09±0.03	0.65±0.14	1.45±0.17	0.12±0.05
	10.13 - 14.60	16	12.04±0.42	0.24±0.07	0.94±0.20	0.12±0.04	0.94±0.17	2.20±0.36	0.23±0.06
Контроль	---	50	---	0.08±0.02	0.53±0.08	0.05±0.02	0.61±0.07	1.24±0.11	0.08±0.02

Сведения об авторах:

Мазник Наталья Александровна,

Канд. биол. наук, заведующая лабораторией радиационной цитогенетики,

Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева АМН Украины,

ул. Пушкинская, 82, Харьков, 61024

Тел.: (057) 704 10 77.

Факс: (057) 704 10 68

e-mail: imr@online.kharkiv.net

Винников Владимир Анатольевич

Канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной цитогенетики,

Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева АМН Украины,

ул. Пушкинская, 82, Харьков, 61024

Тел.: (057) 704 10 77.

Факс: (057) 704 10 68

e-mail: imr@online.kharkiv.net