

УДК 612.014.482:575.224.23

Е. А. Дьоміна✉, О. П. Пилипчук

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська 45, Київ, 03022

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ АБЕРАЦІЙ ХРОМОСОМ В КЛІТИНАХ ЛЮДИНИ ЗА УМОВ МОДИФІКУЮЧОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ АГЕНТІВ (ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ)

Мета. Визначити та провести порівняльний аналіз частоти та спектру індукованих аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові людини за умов комбінованої дії опромінення з ко-мутагеном та хімічним мутагеном

Матеріали та методи дослідження. Тест-система культури лімфоцитів периферичної крові умовно здорових донорів з метафазним аналізом аберацій хромосом.

Результати. Виявлено ко-мутагенний ефект препарату верапаміл при тестуючому γ -опроміненні лімфоцитів периферичної крові людини в діапазоні доз 0,3–2,0 Гр за рахунок підвищення частоти аберацій хромосомного типу (дицентриків). Комбінована дія γ -опромінення та нітрозованого глутатіону спрямована на індукцію та збереження маркерів хімічної дії – аберацій хроматидного типу.

Висновки. На хромосомному рівні лімфоцитів периферичної крові людини виявлено ко-мутагенний ефект препарату верапаміл за дії малих доз γ -опромінення – підвищення частоти аберацій хромосомного типу (променевих маркерів) у 2 рази та явище синергізму за умов комбінованої дії малих доз γ -опромінення та мутагену нітрозованого глутатіону – підвищення частоти аберацій хроматидного типу (хімічних маркерів) в ~3 рази.

Ключові слова: ко-мутагенез, опромінення, верапаміл, нітрозований глутатіон, радіаційно-індуковані аберації хромосом, соматичні клітини людини.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 330–337.

Е. А. Dyomina✉, О. Р. Pylypchuk

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, 45, Vasylkivska str., Kyiv, 03022

Formation peculiarities of radiation-induced aberrations of chromosomes in human cells under the modifying influence of chemical agents (comparative aspects)

Objective. The study objective was to determine and provide a comparative analysis of frequency and spectrum of the induced aberrations of chromosomes in culture of the human peripheral blood lymphocytes under the combined impact of radiation, co-mutagen, and chemical mutagen.

Methods. Culture of human peripheral blood lymphocytes and cytogenetic methods have been used.

Results. A co-mutagenic effect of the drug verapamil was established under the testing γ -irradiation of human peripheral blood lymphocytes in the dose range of 0.3–2.0 Gy at the expense of increased frequency of chromosomal aberrations (dicentric). The combined effect of γ -irradiation and S-Nitrosoglutathione is directed on the induction and storage of chemical markers of exposure – the chromatid-type aberrations.

✉ Дьоміна Емма Анатоліївна, e-mail edjomina@ukr.net

© Дьоміна Е. А., Пилипчук О. П., 2013

Conclusion. A co-mutagenic effect of verapamil under the low-dose γ -irradiation as a 2-fold increase of the chromosome-type aberrations (radiation markers) incidence was revealed at a chromosomal level in human peripheral blood lymphocytes. Phenomenon of synergism of low-dose γ -irradiation and mutagen S-Nitrosoglutathione as a ~3-fold increased frequency of chromatid-type aberrations (chemical markers) was detected compared to the sole radiation effect. **Key words:** co-mutagenesis, radiation, verapamil, S-Nitrosoglutathione, radiation-induced chromosomal aberrations, human somatic cells.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:330–337.

ВСТУП

В останні десятиріччя велика увага приділяється оцінці темпів мутаційного процесу і обсягу генетичного тягаря в популяціях людини, що зазнають комбінованого впливу радіаційного та хімічних факторів навколишнього середовища. Інтерес дослідників викликають ко-мутагени, які не проявляють власних мутагенних властивостей, але можуть суттєво підсилювати дію деяких хімічних мутагенів [1–3]. Дотепер не вирішене питання щодо впливу ко-мутагенів на формування радіаційно-індукованих пошкоджень в клітинах людини, в першу чергу, за дії малих доз іонізуючої радіації (ІР). Тому актуальними є дослідження, що спрямовані на вивчення особливостей впливу ко-мутагенів на радіочутливість клітин людини при опроміненні в широкому діапазоні доз. Найбільш плідним підходом до визначення особливостей радіаційно-індукованих ефектів за додаткової дії ко-мутагенів є паралельне виконання досліджень з використанням мутагенів хімічної природи з метою порівняння комбінованих ефектів. В якості радіобіологічної основи для виконання зазначених досліджень доцільно використовувати тест-систему культури лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) людини з метафазним аналізом аберацій хромосом, що дозволяє моделювати явище ко-мутагенезу за різних експериментальних умов[4].

МЕТА РОБОТИ

Метою роботи було визначити та провести порівняльний аналіз частоти та спектру індукованих аберацій хромосом в культурі ЛПК людини за умов комбінованої дії опромінення з ко-мутагеном та хімічним мутагеном.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Цитогенетичні дослідження *in vitro* виконано з використанням тест-системи ЛПК умовно здорових осіб (24 спостереження), які дали інформовану згоду на добровільну участь у дослідженні. У роботі керувались положенням Хельсінкської декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (2008 р.), а також загальними етичними принципами, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

INTRODUCTION

In the last decades a great attention was given to evaluation of the mutation process rate and genetic load in population exposed to radiation and chemical environmental impact. Co-mutagens being of concern by researchers do not show any own mutagenic properties but can significantly exacerbate the effects of some chemical mutagens [1–3]. Still there is not resolved the issue of contribution of co-mutagens to the radiation-induced damage in human cells, namely as an effect of low doses of ionizing radiation (IR). Therefore the research directed on studying of modifying properties of co-mutagens on radiosensitivity of human cells in a broad range of radiation doses is challenging. The most fruitful approach to determine the features of the radiation-induced effects under additional co-mutagen impact is a parallel research using chemical mutagens with the purpose of comparing the combined effects. The test system of culture of human peripheral blood lymphocytes (PBL) with metaphase analysis of chromosomal aberrations was applied as a radiobiological model. This approach allows to simulate and test a phenomenon of co-mutagenesis in various experimental conditions [4].

OBJECTIVE

The study objective was to determine and provide a comparative analysis of frequency and spectrum of the induced aberrations of chromosomes in culture of the human PBL under the combined action of radiation, co-mutagen, and chemical mutagen.

MATERIAL AND METHODS

Cytogenetic research was performed *in vitro* by using the test system of PBL from the provisionally healthy individuals (24 observations) in whom an informed consent was received for a voluntary participation in the study. The research was held in accordance with provisions of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008) and also of the general ethical principles accepted by the First national con-

Опромінення зразків крові (лімфоцитів в G₀-періоді клітинного циклу) здійснювали на терапевтичній установці “Рокус” з джерелом γ-променів ⁶⁰Co (потужність дози 0,89 Гр/хв, сила струму 10 мА, напруга 180 кВ, фільтр 0,5 Cu) в діапазоні доз 0,3–2,0 Гр. В якості ко-мутагену використано блокатор кальцієвих каналів – верапаміл (В), який вводили в культуру ЛПК одразу після опромінення у концентрації 1,5 мкг/мл крові, що перевищувало терапевтичну дозу відповідно в 1,5 раза; в якості хімічного мутагену – нітрозований глутатіон (GSNO), який вводили в культуру клітин також одразу після опромінення в діапазоні концентрацій 0,5–1,0 мкМ крові. Культивування ЛПК здійснювали за модифікованим методом протягом 52 год [5]. Метафазний аналіз хромосом виконували за загальноприйнятими критеріями та з елементами часткового каріотипування [6]. З метою оцінки проліферативного потенціалу лімфоцитів за різних експериментальних умов визначали також мітотичну активність клітин. Результати аналізували за допомогою методів стандартної описової статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На початку досліджень було визначено мітотичну активність лімфоцитів людини за умов комбінованого впливу опромінення та хімічних агентів (in vitro). Встановлено, що препарат В в концентрації 1,5 мкг/мл крові не впливає на мітотичну активність лімфоцитів. Комбінована дія ІР та В пригнічує проліферативний потенціал досліджуваних клітин за малих доз радіації (0,3 Гр) на 30 % в порівнянні з інтактним контролем. Але при подальшому підвищенні дози опромінення В вже не впливає на мітотичну активність опромінених клітин (рис. 1).

На відміну від зазначеного ефекту ко-мутагену В хімічний мутаген GSNO навіть у відносно малій концентрації (0,5 мкМ) знижує мітотичний індекс клітин на 26 %, а за комбінованої дії з опроміненням в дозі 0,5 Гр – більше ніж на 60 % порівняно з інтактним контролем та на 40 % – лише з опроміненням (рис. 2).

Зауважимо, що зниження здатності клітин до стимуляції різними мітогенами (в даному випадку – ФГА) свідчить про імунодепресію та зміни їх функціонального стану [7]. На основі виконаних модельних експериментів можна зробити висновок, що ко-мутаген В порівняно з дією мутагену GSNO чинить на лімфоцити людини меншу імунодепресивну дію.

Виконане дослідження дозволило визначити наступні особливості впливу ко-мутагену В на реалізацію

gress of Ukraine on bioethics (2001). Irradiation of blood samples (lymphocytes in the G₀-period of the cell cycle) was performed on the therapeutic unit “Rocus” with the ⁶⁰Co γ-ray source (0.89 Gy/min dose rate, 10 mA current, 180 kV voltage, 0.5 Cu filter) in 0.3–2.0 Gy dose range. A calcium channel blocker verapamil (V) was applied as a co-mutagen been introduced into the PBL culture at once after the irradiation at a concentration of 1.5 μg/mL of blood, which exceeded the therapeutic dose by 1.5 times. S-Nitrosoglutathione (GSNO) was used as a chemical mutagen, which was added to the cell culture in the 0.5–1.0 μM concentration range. Cells were cultured for 52 h according to the standard procedures with modifications [5]. Metaphase chromosome analysis was carried out according to the conventional requirements to metaphase spread with partial karyotyping elements [6]. The mitotic cellular activity was assayed to estimate a proliferate capacity of lymphocytes under different experimental conditions. Results were analysed by the standard methods of descriptive statistics.

RESULTS AND DISCUSSION

Mitotic activity of human lymphocytes was assayed at the beginning of research under the conditions of combined impact of radiation and chemical agents (in vitro). The V preparation at a blood concentration of 1.5 μg/mL had no effect on the mitotic activity of lymphocytes. A combined impact of IR and V inhibited the proliferative potential of target cells under the low radiation doses (0.3 Gy) by 30% compared with the intact controls. However further dose increase made no effect on the mitotic activity of irradiated cells (Fig. 1).

In contrast to this effect of co-mutagen V the chemical mutagen GSNO even at the relatively low concentration (0.5 μM) decreased the mitotic index of cells by 26%, and under the combined effect with radiation at a dose of 0.5 Gy it produced more than 60% decrease compared to the intact control and 40% lowering with irradiation only (Fig. 2).

Please note, that a decreased cellular capacity for stimulation with different mitogens (PHA in this case) indicates to the immune depression and their abnormal functionality [7]. On the basis of held experiments one can conclude that the co-mutagen V makes much lower immunosuppressive effect on human PBL vs. the effect of mutagen GSNO.

This study allowed determining of some distinct features of co-mutagen effect on the process of

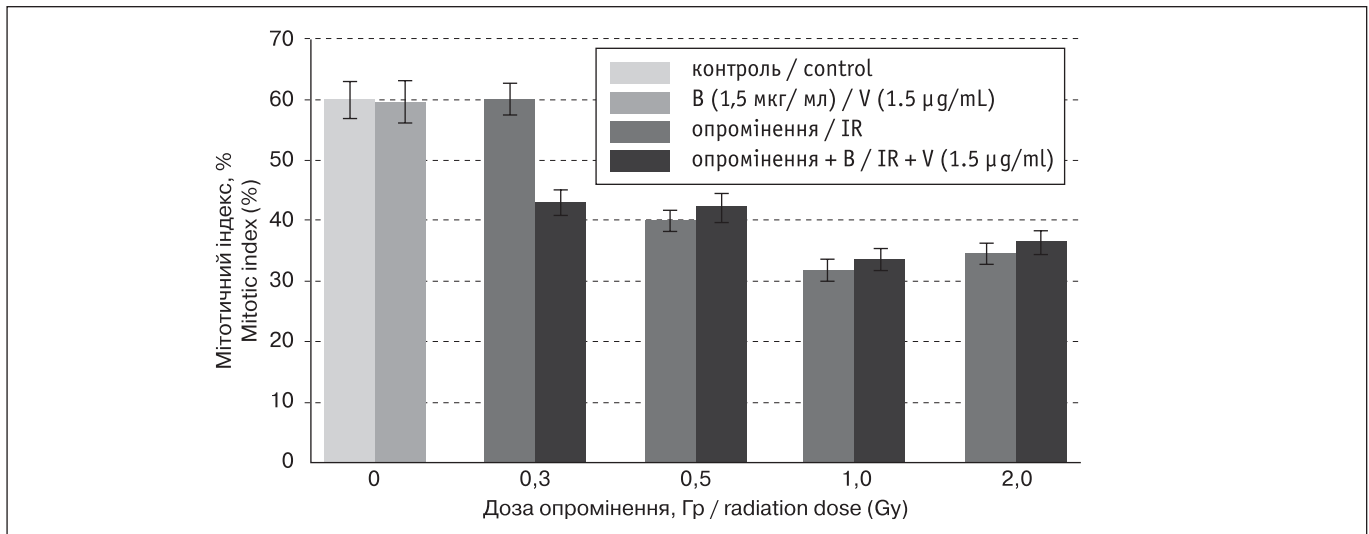


Рисунок 1. Комбінований вплив опромінення та В на мітотичну активність лімфоцитів периферичної крові (*in vitro*).

Figure 1. Combined effects of IR and V on the mitotic activity of peripheral blood lymphocytes (*in vitro*).

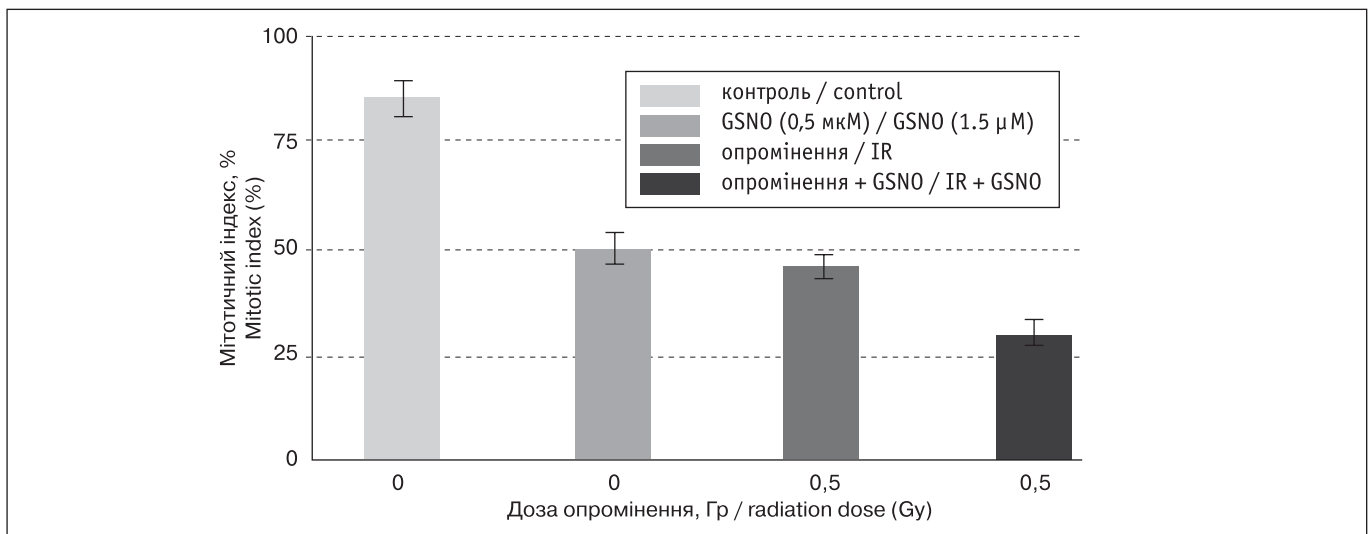


Рисунок 2. Комбінований вплив опромінення та GSNO на мітотичну активність лімфоцитів периферичної крові (*in vitro*).

Figure 2. Combined effects of IR and GSNO on the mitotic activity of peripheral blood lymphocytes (*in vitro*).

радіаційно-індукованих пошкоджень хромосомного апарату ЛПК. Відповідно до класифікації клітин за показником радіочутливості, яка використовується в радіобіології до сьогоднішнього часу, саме ЛПК відносять до першого класу – вегетативних інтермітотичних клітин, що визнані найбільш чутливими клітинами організму людини до дії ІР [8]. На побудованій кривій для загальної частоти аберацій хромосом в діапазоні малих доз реєструється плато (дозонезалежна ділянка), яке зберігається за умов додаткового впливу ко-мутагену В в зазначеній концентрації (рис. 3).

З підвищенням дози γ -опромінення відмічається зростання комбінованого цитогенетичного ефекту під впливом В: при дозі 1,0 Гр В потенціє пош-

radiation-induced chromosomal damage of the PBL. According to contemporary radiobiological classification of cells in terms of their radiosensitivity just the PBL are attributed to the first class i.e. vegetative intermitotic cells recognised as most sensitive ones in the human body to the effects of IR [8]. There is a plateau on curve for overall frequency of chromosome aberrations in the range of low doses. Plateau is also present under the additional exposure to co-mutagen V in the specified concentration (Fig. 3).

Trend to exacerbation of combined cytogenetic effect was observed under the influence of V along with IR dose elevation: at a dose of 1.0 Gy the V

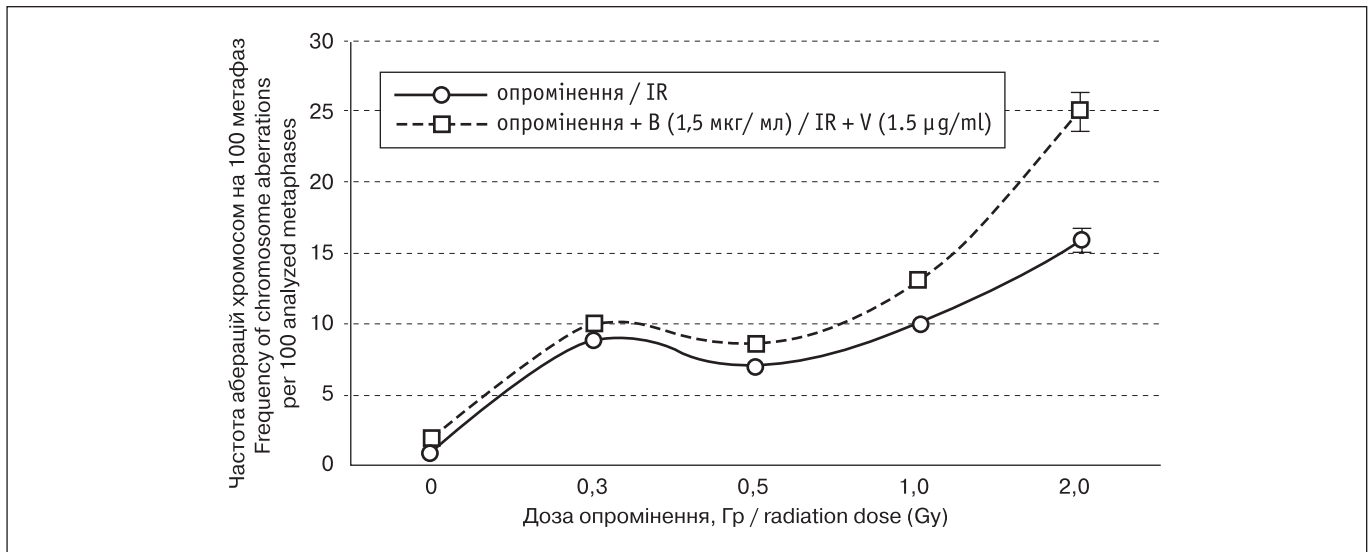


Рисунок 3. Частота аберацій хромосом в культурі ЛПК за умов комбінованої дії ІР та В.

Figure 3. Frequency of chromosome aberrations in PBL culture under the combined IR and V impact.

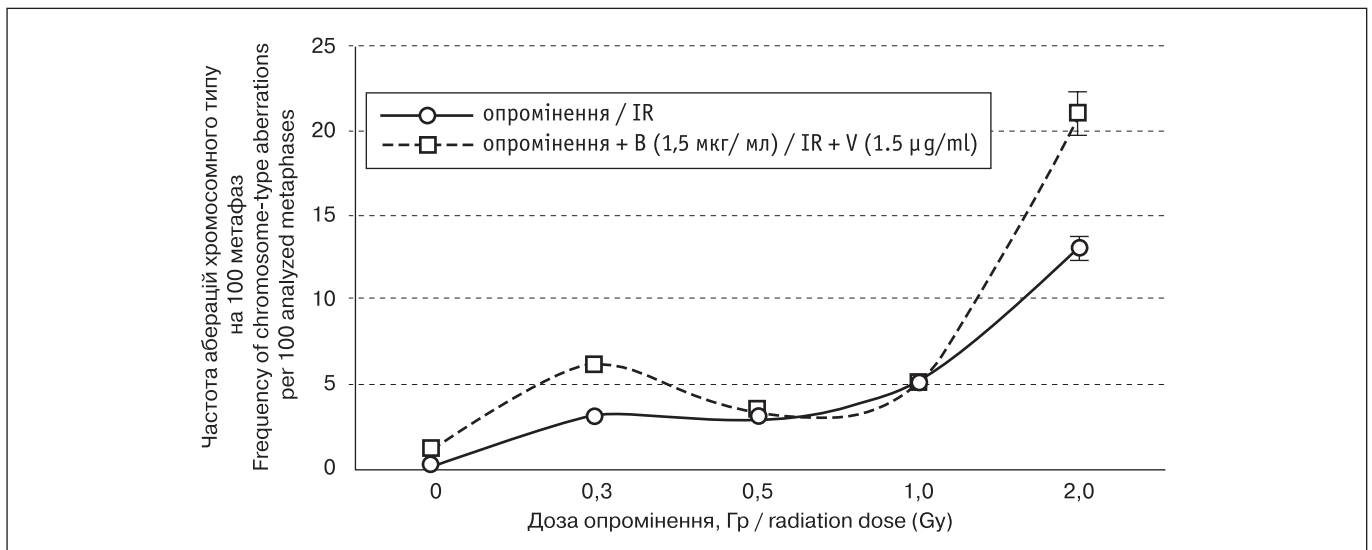


Рисунок 4. Частота аберацій хромосомного типу в культурі ЛПК за умов комбінованої дії ІР та В.

Figure 4. Frequency of chromosome type aberrations in PBL culture under the combined IR and V impact.

коджуючу дію ІР в 1,3 раза, при дозі 2,0 Гр – в 1,6 раза. Виявлений ко-мутагенний ефект при γ -опроміненні клітин в дозі 2,0 Гр обумовлений в цілому підвищенням частоти аберацій хромосомного типу (21,0 та 13,0 аберацій на 100 метафаз, відповідно), перш за все за рахунок променевих маркерів, а саме дицентричних хромосом (7,0 на 100 метафаз, тобто, в два рази вище в порівнянні з ефектом опромінення). Слід відмітити, що не менш важливим є виявлення ко-мутагенного ефекту В при дії малих доз ІР (0,3 Гр), який виражається у підвищенні частоти аберацій хромосомного типу ~ в 2 рази (рис. 4).

Це свідчить, що з підвищенням дози опромінення ко-мутаген В пригнічує активність репараційних

potentiates damaging effect of IR in 1.3 times, at a dose of 2.0 Gy in 1.6 times. The discovered co-mutagenic effect in γ -irradiated cells at a dose of 2.0 Gy is in a whole due to an increased frequency of chromosomal aberrations (21.0 and 13.0 aberrations per 100 metaphases, respectively), and first of all at the expense of radiation marker such as dicentric chromosomes number (7.0 per 100 metaphases, i.e. 2 times higher than the effect of irradiation itself). Noteworthy that revealing of co-mutagen effect of the V under low dose IR (0.3 Gy) is also important, being expressed though the ~2-fold increase of chromosome-type aberration incidence (Fig. 4).

It means that along with IR dose elevation the co-mutagen V inhibits the reparation processes and

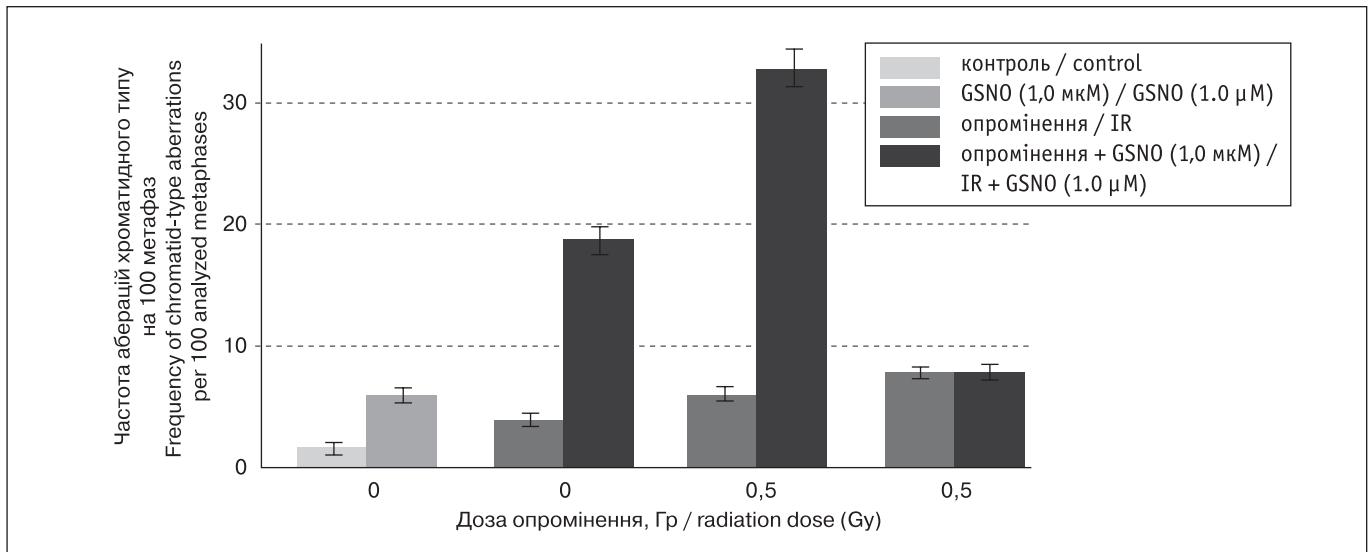


Рисунок 5. Частота аберацій хроматидного типу в ЛПК за умов комбінованої дії IP та GSNO.

Figure 5. Frequency of chromatid-type aberrations in PBL under the combined IR and GSNO impact.

процесів та, як наслідок, сприяє реалізації складних аберацій обмінного типу – променевиx маркерів. Таке положення підтверджується даними роботи, в якій на цитогенетичному рівні соматичних клітин експериментальних тварин встановлено, що препарат В, виступаючи в ролі ко-мутагену, підсилює дію деяких хімічних сполук, в тому числі антибіотиків [9].

На відміну від описаного ефекту ко-мутагенезу, за умов комбінованої дії IP та мутагену GSNO спостерігалось явище синергізму, тобто підвищення адитивного ефекту в цілому за рахунок аберацій хроматидного типу, які визнані маркерами дії хімічних агентів (рис. 5). За умов комбінованої дії малих доз IP (0,5 Гр) та GSNO (1,0 мкМ) частота аберацій хроматидного типу зростає майже в 3 рази порівняно з опроміненням. Одержані результати узгоджуються з сучасними поглядами на індукцію та збереження в клітинній популяції аберацій хроматидного типу, як маркерів генетичної нестабільності клітин [10,11]. Підвищення дози γ -опромінення до 1,5 Гр призвело до зниження комбінованого цитогенетичного ефекту, що може бути результатом репродуктивної загибелі найбільш пошкоджених клітин [7]. Такий тип загибелі клітин пов'язаний з утворенням аберацій хромосом нестабільного типу, що призводять до втрати генетичного матеріалу, тобто, загибелі клітин при спробі до поділу [12].

Відсутність переконливих даних стосовно особливостей прояву ко-мутагенних ефектів деяких препаратів, в тому числі медичного призначення, та їх механізмів не дозволяє реально оцінити генетичний ризик для людини і відповідно розробити способи корекції можливих негативних наслідків. Теоретич-

consequently contributes to the complex exchange-type aberrations i.e. the radiation markers. This provision is confirmed by the research data on somatic cells of experimental animals at cytogenetic level where the preparation V acting as a co-mutagen enhanced the effects of certain chemical compounds including antibiotics [9].

In contrast to the described effect of co-mutagenesis the combined impact of IR and mutagen GSNO produced the phenomenon of synergy i.e. an amplification of additive effect in a whole at the expense the chromatid-type aberrations recognised as markers of chemical impact (Fig. 5). Under the combined effect of low IR doses (0.5 Gy) and GSNO (1 μ M) the incidence of chromatid-type aberrations is \sim 3-fold higher vs. irradiation alone. These results are consistent with contemporary opinions on induction and preservation of chromatid-type aberrations in the cell populations as the markers of cellular genetic instability [10,11]. The IR dose increase to 1.5 Gy led to a lower combined cytogenetic effect that could result from reproductive death of the most damaged cells [7]. This type of cell death is associated with formation of the unstable chromosome aberrations leading to loss of genetic material, i.e. cell death while trying to divide [12].

No convincing data on peculiarities of co-mutagenic effects of certain chemical compounds including medical drugs and of the pathways of such effects makes impossible to assess realistically the genetic risk for humans and therefore to develop the corrective tools for negative consequences. Theoretically

но не можна спростувати можливість того, що ко-мутагенні ефекти деяких хімічних сполук опосередковуються декількома механізмами. Однак виявлений у нашій роботі підвищений рівень аберацій хромосомного типу – променевих маркерів – за комбінованої дії відносно високих доз ІР та ко-мутагену В однозначно свідчить, що пригнічення системи репарації є домінуючим механізмом у реалізації дворозривних радіаційно-індукованих пошкоджень хромосом. На відміну від зазначеного ко-мутагенного ефекту В комбінована дія ІР та мутагену GSNO спрямована на індукцію та збереження маркерів хімічної дії - аберацій хроматидного типу.

ВИСНОВКИ

1. На хромосомному рівні лімфоцитів периферичної крові людини виявлено ко-мутагенний ефект препарату верапаміл за дії малих доз γ -опромінення – підвищення частоти аберацій хромосомного типу (променевих маркерів) у 2 рази.
2. Виявлено явище синергізму за умов комбінованої дії малих доз γ -опромінення та мутагену GSNO – підвищення частоти аберацій хроматидного типу (хімічних маркерів) ~ в 3 рази в порівнянні з опроміненням.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Болтина И. В. Влияние *in vitro* верапамила и кетамина на цитогенетические показатели у больных с опухолями головного мозга / И. В. Болтина, Н. Я. Гридина // Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. пр. – Київ, Луганськ. 2011. – Вип. 22. – С. 257–266.
2. Influence of verapamil on the pharmacokinetics of the antiparasitic drugs ivermectin and moxedectin in sheep / M. Molento, A. Lifschitz, J. Sallovitz [et al.] // Parasitol. Res. – 2004. – Vol. 92. – P. 121–127.
3. Treatment of pregnant women with a beta mimetic and verapamil increases the micronuclei frequency in umbilical cord blood lymphocytes / D. Grujicic, O. Milosevic- Djordjevic, S. Arsenijevic [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 215. – P. 363–371.
4. Дьоміна Е. А. Радіаційно-індуковані аберації хромосом в лімфоцитах людини за дії ко-мутагенів (дослідження *in vitro*) / Е. А. Дьоміна, О. П. Пилипчук // Вісн. Укр. тов-ва генетиків і селекціонерів. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 46–51.
5. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment : A manual. – Vienna : IAEA, 2001. Technical Reports series № 405. – 126 p.
6. International System of Cytogenetic Nomenclature for acquired chromosome aberrations / F. Mitelmen (ed.). – Basel : S. Karger, 1995. – 114 p.
7. Гриневич Ю. А. Иммуные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений / Ю. А. Гриневич, Э. А. Демина. – К. : Здоров'я, 2006. – 200 с.

one can't deny the possibility of mediating the co-mutagenic effects of some chemical compounds through several pathways. However the revealed elevated level of chromosomal-type aberrations in our work i.e. of radiation markers under the combined impact of relatively high doses of IR and co-mutagen V unequivocally testifies that suppression of a reparation system is the main pathway of radiation-induced chromosomal damage. In contrast to the described co-mutagenic effect of V the combined effect of IR and mutagen GSNO is directed at the induction and preservation of chemical impact markers i.e. the chromatid-type aberrations.

CONCLUSION

1. The co-mutagenic effect of drug verapamil under the low dose γ -irradiation as a 2-fold increase of chromosome-type aberrations (radiation markers) incidence was revealed at a chromosomal level in human peripheral blood lymphocytes.
2. Phenomenon of synergism of low dose γ -irradiation and mutagen S-Nitrosoglutathione as a ~3-fold increased frequency of chromatid-type aberrations (chemical markers) was detected compared to the sole radiation effect.

REFERENCES

1. Boltina IV, Gridina NYa. [Influence of *in vitro* verapamile and ketamine on cytogenetic indexes for patients with brain-tumors]. Aktualni problem akusherstva ta hinekolohii, klinichnoi imunolohii ta medychnoi genetyky (collection of papers). Kyiv, Lugansk. 2011;(22):257–66. Russian.
2. Molento M, Lifschitz A, Sallovitz J, et al. Influence of verapamil on the pharmacokinetics of the antiparasitic drugs ivermectin and moxedectin in sheep. Parasitol Res. 2004;92:121–7.
3. Grujicic D, Milosevic-Djordjevic O, Arsenijevic S, et al. Treatment of pregnant women with a beta mimetic and verapamil increases the micronuclei frequency in umbilical cord blood lymphocytes. Tohoku J Exp Med. 2008;215:363–71.
4. Dyomina EA Pylypczuk AP [Radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes under influence co-mutagens (studies *in vitro*)]. Visnyk Ukrainskoho tovarystva genetykiv i selektsioneriv. 2013;11(3):46–51. Ukrainian.
5. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: A manual. Vienna: IAEA; 2001. Technical Reports series №405. 126 p.
6. Mitelmen F. International System of Cytogenetic Nomenclature for acquired chromosome aberrations. Basel: S. Karger; 1995. 114 p.
7. Hrynevych YuA, Dyomina EA. [Immune and cytogenetic effects of density- and sparsely-ionizing radiation]. Kyiv: Zdorov'ia; 2006. 200 p. Russian.

8. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений / Ю. И. Москалев. – М. : Медицина, 1991. – 494 с.
8. Moskalev YI. [Remote consequences of ionizing radiation]. Moskva: Meditsina; 1991. 494 p. Russian.
9. Дурнев А. Д. Комутагенез – новое направление исследований генотоксикологии / А. Д. Дурнев, С. Б. Серединин // Бюлл. эспер. биол. мед. – 2003. – Т. 135, № 6. – С. 604–612.
9. Durnev AD, Seredinin SB. [Komutagenez – a new research direction in genotoksikologii]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2003;135(6):604–12. Russian.
10. Wright E. Manifestations and mechanisms of non-targeted effects of ionizing radiation / E. Wright // Radiat. Environ. Biophys. – 2010 – Vol. 49, No. 2. – P. 125-131.
10. Wright E. Manifestations and mechanisms of non-targeted effects of ionizing radiation. Radiat Environ Biophys. 2010;49(2): 125–31.
11. Pilinskaya M. A. Radiation-induced modification of the chromosome sensitivity of human somatic cells to the testing mutagenic activity of bleomycin in vitro / M. A. Pilinskaya // Cytology and Genetics. – 2010. – Vol. 44, № 2. – P. 118–123.
11. Pilinskaya MA. Radiation-induced modification of the chromosome sensitivity of human somatic cells to the testing mutagenic activity of bleomycin in vitro. Cytology and Genetics. 2010;44(2): 118–23.
12. Радиационная цитогенетика: русско-английский словарь-справочник / Э. А. Дёмина, М. А. Пилинская, Ю. И. Петунин, Д. А. Ключин. – К. : Здоров'я, 2009. – 386 с
12. Dyomina EA, Pilinskaya MA, Petunin YI, Klyushin DA. [Radiation Cytogenetics: Russian-English dictionary-thesaurus]. Kyiv: Zdorov'ia; 2009. – 386 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2013

Received: 19.06.2013