

УДК 575:616:614.876:631.039.58/018.2611.1.047

О. В. Кучер✉, С. В. Видиборець

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

ВІДДАЛЕНІ ГЕНЕТИЧНІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ПОРУШЕННЯ У ОПРОМІНЕНИХ ОСІБ ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ (огляд)

Огляд присвячений віддаленим генетичним та епігенетичним порушенням у опроміненних осіб та їхніх нащадків – цитогенетичним ефектам у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та їхніх дітей, ДНК-метилуванню як епігенетичній модифікації геному людини. Дані, представлені в огляді, розширюють уявлення про ризик пролонгованого опромінення для справжніх і майбутніх поколінь, що є однією з основних проблем, які ставлять перед собою фундаментальна радіаційна генетика і радіобіологія людини.

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, цитогенетичні ефекти, ДНК-метилування.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021. Вип. 26. С. 36–56. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-36-56

O. V. Kucher✉, S. V. Vydyborets

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, 04112, Ukraine

LONG-TERM GENETIC AND EPIGENETIC DISORDERS IN PERSONS EXPOSED TO IONIZING RADIATION AND THEIR DESCENDANTS (review)

The review is devoted to long-term genetic and epigenetic disorders in exposed individuals and their descendants, namely to cytogenetic effects in the Chernobyl NPP accident clean-up workers and their children, DNA methylation as an epigenetic modification of human genome. Data presented in review expand the understanding of risk of the prolonged exposure for the present and future generations, which is one of key problems posed by fundamental radiation genetics and human radiobiology.

Key words: Chernobyl NPP accident, cytogenetic effects, DNA methylation.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021;26:36-56. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-36-56

✉ Кучер Олена Володимирівна, e-mail: olena.kucher@gmail.com

✉ Olena V. Kucher, e-mail: olena.kucher@gmail.com

ВСТУП

Одним із основних завдань вивчення віддалених ефектів радіаційного впливу є пошук маркерів перенесеного опромінення, які можуть дати інтегральну оцінку стану здоров'я людини. На сьогодні накопичено достатній досвід, що свідчить про підвищені рівні віддалених генетичних порушень (аберації хромосом, мікроядра, генні мутації, розриви ДНК) у соматичних клітинах дітей та дорослих, які зазнали хронічного/фракціонованого опромінення в малих і середніх дозах, зокрема на ЧАЕС (учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (ліквідатори) та мешканці територій з радіонуклідними забрудненнями) [1–6]. Широке використання цитогенетичних методів дало можливість одержати докази трансгенераційної нестабільності геному, що має місце у дітей ліквідаторів аварії на ЧАЕС [7–10]. Статистично значуще збільшення частоти мінісателітних мутацій виявлено в хронічно опромінюваних популяціях, що населяють території з несприятливою радіаційною обстановкою [11–14]. Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах (*in vivo*) продемонстрували дозозалежну індукцію гіперметилування промоторів генів, що має здатність зберігатися протягом тривалого часу (до декількох місяців) [15–19].

ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ЕФЕКТИ У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС ТА ЇХНІХ ДІТЕЙ

Цитогенетичні ефекти у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Результати численних досліджень цитогенетичних ефектів у лімфоцитах периферичної крові ліквідаторів аварії на ЧАЕС свідчать про підвищення рівня аберацій хромосомного типу, насамперед стабільних (реципрокні транслокації) і нестабільних обмінних перебудов (дицентрики та кільця). Встановлено, що частота нестабільних хромосомних аберацій поступово зменшується з часом, однак перевищує спонтанний рівень протягом десятиліть, що пройшли після опромінення. Використання G-бендингу і FISH-методу (флюоресцентна *in situ* гібридизація) суттєво розширило можливості цитогенетичного моніторингу для виявлення стабільних аберацій хромосомного типу – реципрокних транслокацій, рівень яких не змінюється з часом після опромінення. У зв'язку з цим аналіз даних хромосомних аномалій дозволяє здійснювати не тільки оцінку рівня соматичного хромосомного мутагенезу, але й ретроспективну біодози-

INTRODUCTION

One of the main tasks of studying the long-term effects of radiation exposure is the search for markers of the experienced irradiation, which can give an integral assessment of the state of human health. To date the sufficient amount of data has been accumulated indicating the increased levels of long-term genetic disorders (chromosome aberrations, micronuclei, gene mutations, DNA breaks) in somatic cells of children and adults exposed to chronic/fractionated irradiation in low and medium doses, in particular of survivors of the Chernobyl NPP accident (ChNPPA) i.e. accident clean-up workers (CUW) and residents of radionuclide contaminated territories [1–6]. The widespread use of cytogenetic methods made it possible to obtain an evidence of transgenerational instability of genome, which occurs in children of the ChNPPA CUW [7–10]. A statistically significant increase in the incidence of minisatellite mutations was found in chronically irradiated populations inhabiting areas with unfavorable radiation conditions [11–14]. Experimental studies on laboratory animals (*in vivo*) have demonstrated a dose-dependent induction of gene promoter hypermethylation, which can persist for a long period of time (up to several months) [15–19].

CYTOGENETIC EFFECTS IN LIQUIDATORS OF THE CHORNOBYL ACCIDENT AND THEIR CHILDREN

Cytogenetic effects in the ChNPPA CUW

Results of numerous studies of cytogenetic effects in peripheral blood lymphocytes in the ChNPPA CUW indicate an increase in the level of chromosomal aberrations, primarily stable (reciprocal translocations) and unstable metabolic rearrangements (dicentrics and rings). It was found that the incidence of unstable chromosomal aberrations gradually decreases with time, however, exceeding the spontaneous level over the decades after irradiation. The use of G-banding and FISH method (fluorescent *in situ* hybridization) has significantly expanded the possibilities of cytogenetic monitoring to detect stable chromosomal aberrations – reciprocal translocations, the level of which does not change over time after irradiation. In this regard, the analysis of these chromosomal abnormalities makes it possible not only to assess the level of somatic chromosomal mutagenesis, but also to manage the retrospective biodosimetry for people exposed to radiation.

метрію для осіб, які зазнали радіаційного впливу. Однак при високих дозах опромінення (більше 1–2 Гр) спостерігається велика кількість клітин, що несуть нестабільні аберації в поєднанні з реципрокними транслокаціями, а отже, елімують з плином часу, це призводить до зниження рівня даних стабільних обмінних перебудов хромосом, які рееструються [1–3, 10, 20–32].

Згідно з літературними даними, у ліквідаторів аварії на ЧАЕС – носіїв мультиаберагантних клітин – частота нестабільних аберацій хромосомного типу істотно вища за таку у опромінених індивідів, які характеризуються відсутністю лімфоцитів з множинними перебудовами геному [33]. За деякими даними, відмінностей у рівнях аналізованих ушкоджень геному між групами людей з різною середньою дозою опромінення не виявлено, що свідчить про індивідуальну радіочутливість організму [31].

Досягнення в галузі експериментальної радіобіології та радіаційної генетики свідчать про необхідність виявлення у віддалений період після опромінення людини не тільки мішеневих ефектів, індукованих при безпосередній дії радіації на клітинну мішень, а й можливих немішеневих ефектів (геномна нестабільність, ефект «свідка»), що потребує впровадження нових методологічних підходів – вивчення чутливості геному лімфоцитів до тестуючих впливів *in vitro*, довготривале культивування цих клітин, а також оцінка здатності лімфоцитів опромінених осіб індукувати аберації у неопромінені клітинах при спільному культивуванні (лімфоцити різностатевих донорів).

Низкою дослідників встановлено здатність лімфоцитів учасників ліквідації аварії на ЧАЕС (350–690 мГр та 1,01–2,37 Гр) індукувати ефект «свідка» у вигляді простих аберацій хроматидного типу (хроматидних розривів) у неопромінені клітинах (спільне культивування опромінених *in vivo* неопромінені клітин), що свідчить про персистенцію радіаційно-індукованого ефекту свідка [10]. Показано підвищену чутливість хромосом лімфоцитів до блеоміцину у ліквідаторів Чорнобильської катастрофи [34]. Слід зазначити, що виявлено високу міжіндивідуальну варіабельність чутливості до радіоміметика, а також відсутність позитивного кореляційного зв'язку між фоновими та індукованими блеоміцином частотами аберацій хромосом [10, 34]. У літературі наводяться експериментальні докази індукції геномної нестабільності в організмі опромінених ліквідаторів аварії на ЧАЕС [9].

However, at high doses of irradiation (over 1–2 Gy) there is a large number of cells carrying unstable aberrations in combination with reciprocal translocations, that do undergo elimination over time, which leads to a decrease in the level of these stable metabolic rearrangements of chromosomes, which are recorded [1–3, 10, 20–32].

According to literature data, among the ChNPPA CUW – carriers of multi-aberrant cells – the incidence of unstable chromosomal aberrations is significantly higher than that of irradiated individuals characterized by the absence of lymphocytes with multiple genome rearrangements [33]. According to some data, differences in the levels of genome damage under consideration between groups of people with different average irradiation doses have not been identified, which suggests the individual radiosensitivity of the organism [31].

Achievements in the field of experimental radiobiology and radiation genetics indicate the need to identify, in a long-term period after human exposure, not only the target effects induced by a direct radiation impact on target cells, but also possible non-target effects (genomic instability, «bystander» effect), which requires introduction of new methodological approaches, i.e. study of sensitivity of lymphocytic genome to the testing influences *in vitro*, long-term cultivation of these cells, as well as assessment of lymphocytes ability in irradiated individuals to induce aberrations in non-irradiated cells during co-cultivation (lymphocytes from the opposite-sex donors).

A number of researchers have established the ability of lymphocytes from the ChNPPA CUW (350–690 mGy and 1.01–2.37 Gy radiation doses) to induce the «bystander» effect in the form of simple chromatid-type aberrations (chromatid breaks) in non-irradiated cells (in experiment of co-cultivation of irradiated *in vivo* non-irradiated cells), which indicates the persistence of radiation-induced bystander effect [10]. An increased sensitivity of lymphocyte chromosomes to bleomycin in the ChNPPA CUW has been shown [34]. It should be noted that there was a high interindividual variability in sensitivity to radiomimetics, as well as no positive correlation between the background and bleomycin-induced incidence of chromosome aberrations [10, 34]. The literature data provide an experimental evidence for the induction of genomic instability in the ChNPPA CUW [9].

Цитогенетичні ефекти у дітей, які народилися від ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Діти, які народилися від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС і не зазнали безпосереднього радіаційного впливу, є особливою когортою спостереження. Встановлено, що рівень поодиноких хроматидних фрагментів у лімфоцитах периферичної крові дітей, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС, які зазнали опромінення в діапазоні малих та середніх доз (як правило, ≤ 25 сГр), у 2 рази перевищував контрольний рівень. Крім того, у нащадків експонованих осіб частіше, ніж у контролі, виявлялися складні хромосомні перебудови – дицентрики та кільця; для них характерна нестабільність геному, про що свідчили результати проведених експериментів з додатковим тестуючим γ -опроміненням лімфоцитів *in vitro* (1,5 Гр) [3, 35, 36].

Аналогічні результати отримані при обстеженні дітей, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС, які зазнали опромінення у високих дозах, тобто перенесли в 1986 році гостру променеви хворобу I–II ступеня, а також тих, хто був опромінений в діапазоні малих і середніх доз (від 0,1 до 1 Зв). Вони свідчили про виразними відхиленнями у стані здоров'я нащадків опромінених батьків [7, 37, 38].

З метою виявлення прихованих потенційних пошкоджень ДНК у дітей, які народилися від опромінених ліквідаторів аварії на ЧАЕС (доз опромінення 40–670 мГр), було проведено довгострокове 144-годинне культивування лімфоцитів периферичної крові та виявлено суттєво підвищені рівні аберацій хромосом порівняно з таким показником у контрольній групі [10]. На думку авторів, це може свідчити про відстрочену хромосомну нестабільність, на що вказують підвищені рівні обмінних аберацій хромосомного типу, як стабільних (атипові моноцентрики), так і нестабільних (центричні кільця) порівняно з такими показниками у дітей контрольної групи. Автори підкреслюють високу міжіндивідуальну варіабельність цитогенетичних ефектів як короткострокових, так і в довгострокових культурах, та відсутність кореляції між цими двома показниками, що, на їхню думку, є відображенням індивідуальних особливостей спонтанної та/або радіаційно-індукованої експресії нестабільності геному [10].

Таким чином, має місце підвищений рівень аберацій хромосом у неопромінених дітей, які народилися від опромінених батьків ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Це свідчить про трансгенераційний феномен дестабілізації геному у нащадків опромінених батьків, що отримало експериментальне підтвердження в роботах на культурах лімфоцитів цих

Cytogenetic effects in children born to the ChNPPA CUW

Children born to fathers – the ChNPPA CUW and not directly exposed to radiation, represent a special cohort for the survey. It was found that the level of single chromatid fragments in peripheral blood lymphocytes of children born to fathers who were the ChNPPA CUW exposed to radiation in the range of low and medium doses (usually not exceeding 25 cGy) was 2 times higher than the control level. In addition the complex chromosomal rearrangements (dicentrics and rings) were more often detected in the offspring of exposed individuals than in controls. They feature the genome instability, as evidenced by the results of experiments with additional testing γ -irradiation (1.5 Gy dose) of lymphocytes *in vitro* [3, 35, 36].

Similar results were obtained when examining children born to the male ChNPPA CUW, who were exposed not only to high doses, that is the survivors of I-II degree acute radiation sickness in 1986, but also in the range of low and medium doses (from 0.1 to 1 Sv), which was accompanied by pronounced health disorders in the offspring of irradiated parents [7, 37, 38].

In order to identify the hidden potential of DNA damage in children born from irradiated ChNPPA CUW (40–670 mGy radiation doses), a long-term 144-hour cultivation of peripheral blood lymphocytes was carried out to reveal the significantly increased levels of chromosome aberrations (compared with that in control group). According to the authors, this may indicate a delayed chromosomal instability, as evidenced by increased levels of metabolic aberrations of chromosomal type, both stable (atypical monocentrics) and unstable (centric rings) (compared with that in children in the control group). The authors emphasize the high interindividual variability of cytogenetic effects in both short-term and long-term cultures and lack of correlation between these two indicators, which, in their opinion, was a reflection of individual characteristics of spontaneous and/or radiation-induced expression of genome instability [10].

Thus, there is an increased level of chromosome aberrations in non-irradiated children born to irradiated male ChNPPA CUW. This testifies to the transgenerational phenomenon of genomic destabilization in offspring of irradiated parents, which was experimentally confirmed in studies on lymphocyte cultures of these individuals, includ-

індивідів, у тому числі із застосуванням тестуючих впливів радіації на клітини крові *in vitro*.

За результатами оцінки цитогенетичних ефектів у лімфоцитах периферичної крові дітей, які проживають в умовах пролонгованої дії радіації в малих дозах, відзначається певна суперечливість. Однак, в цілому, в роботах, виконаних з охопленням численних вибірок індивідів, більшістю дослідників виявлено істотно підвищені рівні радіаційно-індукованих аберацій хромосом, що особливо характерно для дітей, які зазнали радіаційного впливу в антенатальний період онтогенезу з різними відхиленнями в стані здоров'я, причому у міру збільшення тривалості проживання на радіоактивно забруднених територіях, частота хромосомних порушень зростає [39–45].

У більшості робіт переконливо представлено позитивний асоціативний зв'язок між вмістом радіонуклідів в організмі та рівнем аберацій хромосом/мікроядер [4, 6, 41, 46–48]. При цьому, не у всіх роботах виявлено значуще поєднання частоти цитогенетичних перебудов зі щільністю радіоактивного забруднення територій проживання, проте максимальні рівні хромосомних порушень виявлені у дітей, які проживають в районах з найбільш несприятливою радіаційною обстановкою [49–51].

Отримано експериментальні докази реальності індукції геномної нестабільності в організмі дітей, що постійно проживають в умовах низькоінтенсивної дії радіації в малих дозах: які зазнали опромінення під час аварії на ЧАЕС в антенатальний період розвитку або нащадки опромінених батьків (1987–1998 р. н.) [9, 10, 36, 52, 53].

ДНК-МЕТИЛЮВАННЯ ЯК ЕПІГЕНЕТИЧНА МОДИФІКАЦІЯ ГЕНОМУ ЛЮДИНИ

Сайти метилування

Як відомо, ДНК-метилування – епігенетична модифікація геному, що відіграє ключову роль у регуляції багатьох біологічних процесів [54–59]. Сайтами метилування ДНК в геномі людини є переважно CpG-динуклеотиди. За рахунок того, що 5-метилцитозин схильний до реакції дезамінування з утворенням тиміну, цитозин характеризується високою частотою мутування в CpG-контексті (CG > TG), а найпоширеніший однонуклеотидний поліморфізм у геномі людини – це заміна цитозину на тимін (C > T). У зв'язку з цим, еволюційно склалося, що частота CpG-динуклеотидів, яка спостерігається, в кілька разів нижча очікуваної [54–56,

ing the use of testing effects of radiation on blood cells *in vitro*.

Nevertheless there is a certain contradiction in the results of assessing the cytogenetic effects in peripheral blood lymphocytes in children living under a prolonged exposure to low-dose radiation. But in general, in research works carried out with the coverage of numerous samples of individuals, the majority of authors revealed the significantly increased levels of radiation-induced chromosome aberrations, being especially characteristic of children exposed to radiation during antenatal period of ontogenesis with various health disorders, provided that frequency of chromosomal abnormalities increases with an increase in duration of living in radiation-contaminated areas [39–45].

Positive associative relationship between the content of radionuclides in the body and level of chromosome/micronucleus aberrations is convincingly presented in the most of the scientific papers [4, 6, 41, 46–48]. At the same time, not all studies showed a significant correlation between the cytogenetic rearrangements incidence and radioactive contamination density of territories of residence. Nevertheless, the maximum levels of chromosomal abnormalities were found in children living in areas with the most unfavorable radiation conditions [49–51].

Experimental evidence has been obtained for the reality of induction of genomic instability in children permanently living under low-intensity radiation exposure in low doses, namely in exposed to radiation in antenatal period of development or been descendants of irradiated parents (born 1987–1998) after the ChNPP accident [3, 9, 10, 36, 52, 53].

DNA METHYLATION AS AN EPIGENETIC MODIFICATION OF THE HUMAN GENOME

Methylation sites

As is known the DNA methylation is an epigenetic modification of genome that plays a key role in regulation of many biological processes [54–59]. The sites of DNA methylation in human genome are mainly CpG-dinucleotides. Due to the fact that 5-methylcytosine is prone to a deamination reaction with the formation of thymine, the cytosine is characterized by a high mutation incidence in the CpG context (CG > TG), and the most common single nucleotide polymorphism in human genome is the replacement of cytosine with thymine (C > T). In this regard, it had been evolutionarily developed that the observed incidence of CpG dinucleotides is sev-

60, 61]. У геномі людини 5-метилцитозин становить близько 1 % всіх нуклеотидів у ДНК, а метильований стан характерний для 70 % CpG-динуклеотидів. Більшість метильованих цитозинів локалізована в диспергованих (LTR, LINE, SINE, Alu) і тандемних повторах (сателітна ДНК), які становлять практично половину людського геному. Таке епігенетичне маркування захищає геном від інсерційного мутагенезу та рекомбінацій ДНК [54–57, 62–65].

CpG-острівці

Неметильовані CpG-динуклеотиди здебільшого представлені в CpG острівцях і приблизно 60 % даних елементів геному асоційовані з промоторами генів, абсолютна більшість яких постійно експресується (гени «домашнього господарства»). Інші 40 % CpG-острівців віддалені від сайтів старту транскрипції, є внутрішньогенними або міжгенними і називаються «орфанними CpG-острівцями», оскільки вони не асоційовані з відповідними промоторами, проте виконують схожі функції [54–57, 59].

Слід наголосити, що метилювання CpG-динуклеотидів промоторів генів пов'язане з придушенням ініціації транскрипції, але не елонгації. Внутрішньогенні CpG-острівці більшою мірою схильні до метилювання, що блокує використання альтернативних промоторів. Велика роль у регуляції експресії некодуючих РНК (ncRNA), енхансерної активності, РНК процесингу (альтернативні сайти сплайсингу та поліаденілювання) відводиться метилюванню внутрішньогенних CpG [66, 67].

Згідно з даними літератури, метилювання CpG-острівців промоторів часто розглядається як один з механізмів генного сайленсингу, опосередкованого протеїнами, що містять метил-CpG-зв'язуючий домен (MBD), або асоційоване зі зміною ефективності зв'язування позитивних і негативних факторів транскрипції (TFs) з їх сайтами впізнання. Однак, показано, що відсутність метилювання не обов'язково пов'язана з активним станом гена, а пригнічення експресії локусу може бути забезпечене іншими епігенетичними механізмами [66].

Ще в 70–80-ті роки минулого століття були отримані перші експериментальні дані, що свідчать про реальність індукції радіацією змін метилювання геному, зареєстрованих при оцінці тотального рівня 5-метилцитозину. Так, показано, що вплив на *Escherichia coli* 15T-(555-7) УФ-світла і рентгенівського випромінювання призводить до збільшення метилювання нової синтезованої ДНК (ме-

eral times lower than expected [54–56, 60, 61]. In human genome the 5-methylcytosine makes up about 1 % of all nucleotides in DNA, and the methylated state is characteristic of 70 % of CpG dinucleotides. Most of the methylated cytosines are localized in dispersed (LTR, LINE, SINE, Alu) and tandem repeats (satellite DNA), which make up almost a half of human genome. Such epigenetic labeling protects the genome from insertional mutagenesis and DNA recombinations [54–57, 62–65].

CpG-islands

Unmethylated CpG dinucleotides are found mainly in CpG islands, and approximately 60 % of these genome elements are associated with gene promoters, the vast majority of which are constantly expressed (the «housekeeping» genes). The remaining 40 % of CpG islands are distant from the transcription start sites being intragenic or intergenic and are called «orphan CpG islands,» since they are not associated with corresponding promoters, but perform similar functions [54–57, 59].

It should be emphasized that methylation of CpG dinucleotides of gene promoters is associated with suppression of transcription initiation, but not elongation. Intragenic CpG islands are more susceptible to methylation, which blocks the use of alternative promoters. A large role in regulation of the expression of noncoding RNA (ncRNA), enhancer activity, and RNA processing (alternative sites for splicing and polyadenylation) is assigned to methylation of intragenic CpGs [66, 67].

According to the literature data, methylation of CpG islands of promoters is often considered as one of the mechanisms of gene silencing mediated by proteins containing the methyl CpG binding domain (MBD) or associated with changes in the efficiency of binding of positive and negative transcription factors (TFs) to their recognition sites. However, it has been shown that the absence of methylation is not necessarily associated with an active state of the gene, and suppression of expression of the locus can be provided by other epigenetic pathways [66].

Back in the 70s–80s of the last century the first experimental data were obtained, indicating the reality of radiation induction of changes in genome methylation and recorded when assessing the total level of 5-methylcytosine. Thus, it was shown that exposure of *Escherichia coli* 15T-(555-7) to UV light and X-ray radiation had lead to an increase in methylation of newly synthesized DNA (the method

тод заснований на включенні L-methyl³H methionine в новосинтезовану ДНК) на 25 і 15 %, відповідно; при цьому додаткове включення метильних груп або деметилювання батьківської ДНК відсутнє [68]. Вплив γ -випромінювання ⁶⁰Co в дозах 0,5–10 Гр на клітини чотирьох ліній (Chinese Hamster Ovary – CHO, Chinese hamster lung fibroblasts – V79A03, human HeLa – S-3, клітини мишачої нейробластоми – C-1300N1E-115) призводило до глобального гіпометилювання ДНК, що виявляється через 24, 48 та 72 години після опромінення (метод високоефективної рідинної хроматографії – HPLC). Виявлена епігенетична модифікація супроводжувалася зниженням активності ДНК-метилтрансфераз [69].

Низкою дослідників проведено вивчення змін патерну метилювання після впливу рентгенівських променів (2 Гр) на лімфобластоїдні клітини людини радіочутливої ТК6 (нормальний генотип за геном p53) та радіорезистентної WTK1 (мутантний генотип за геном p53, висока ефективність рекомбінаційної репарації) ліній. Вихідний рівень 5-метилцитозину був вищим у WTK1 клітинах порівняно з ТК6 клітинами. В обох клітинних лініях виявлено радіаційно-індуковане гіпометилювання геному в перші 2–8 годин після опромінення (імуноферментний метод ELISA). В цілому, в радіорезистентних клітинах ефекти гіпометилювання і зниження експресії генів метилтрансфераз DNMT1, DNMT3A, DNMT13B, індуковані опроміненням, були виразнішими. Транскрипція TET1 гена, що кодує фермент, який конвертує 5-метилцитозин геномної ДНК в 5-гідроксиметилцитозин (стадія деметилювання ДНК), була істотно підвищена через 24 години після радіаційного впливу в 83 обох клітинних лініях, проте найбільший ефект спостерігався для ТК6 клітин [70].

Раніше результати досліджень показали, що p53 бере участь в епігенетичному регулюванні геному. Зокрема, виявлено, що p53, формуючи комплекс із Sp1 та модифікаторами хроматину в ділянці промотора DNMT1 гена, призводить до репресії цього локусу [71]. Встановлено, що делеція p53 призводить до збільшення транскрипції мРНК DNMT1 локусу. Крім того, показано, що p53 призводить до супресії гена гістонової метилтрансферази EZH2. Загально визнано, що p53 контролює експресію DNMT1 через пряме зв'язування з ДНК. Вплив іонізуючої радіації послаблює це зв'язування, що призводить до збільшення рівня DNMT1 [72].

is based on the inclusion of L-methyl-³H methionine in the newly synthesized DNA) by 25 and 15 %, respectively. However, there was no additional inclusion of methyl groups or demethylation of the parental DNA [68]. Exposure to ⁶⁰Co γ -radiation at doses of 0.5–10 Gy on cells of four lines (Chinese Hamster Ovary – CHO, Chinese hamster lung fibroblasts – V79A03, human HeLa – S-3, murine neuroblastoma cells – C-1300N1E-115) had led to global DNA hypomethylation, detectable at 24, 48 and 72 hours after irradiation (high performance liquid chromatography – HPLC technique). The revealed epigenetic modification was accompanied by a decrease in the activity of DNA methyltransferases [69].

A number of researchers have studied the changes in methylation pattern after exposure to X-rays (2 Gy doses) on human lymphoblastoid cells of radiosensitive TK6 (normal genotype for p53 gene) and radioresistant WTK1 (mutant genotype for p53 gene, high efficiency of recombination repair) lines. The baseline 5-methylcytosine levels were higher in WTK1 vs. TK6 cells. In both cell lines the radiation-induced hypomethylation of genome was detected in the first 2–8 hours upon irradiation (ELISA method). In general, the effects of hypomethylation and a decrease in expression of methyltransferase genes DNMT1, DNMT3A, DNMT13B, induced by irradiation, were more pronounced in radioresistant cells. Transcription of the TET1 gene encoding the enzyme that converts 5-methylcytosine of genomic DNA into 5-hydroxymethylcytosine (DNA demethylation stage) was significantly increased 24 hours upon radiation exposure in 83 of both cell lines. However, the greatest effect was observed for the TK6 cells [70].

Previous research results have shown that p53 is involved in epigenetic regulation of the genome. In particular, it was revealed that p53, forming a complex with Sp1 and chromatin modifiers in the region of the DNMT1 gene promoter, leads to the repression of this locus [71]. It was found that deletion of p53 leads to an increase in mRNA transcription of DNMT1 locus. In addition, p53 has been shown leading to suppression of the EZH2 histone methyltransferase gene. It is generally accepted that p53 controls the expression of DNMT1 through the direct DNA binding. Exposure to ionizing radiation weakens this binding, leading to an increase in DNMT1 levels [72].

Радіаційно-індуковані зміни метилювання ДНК як прояви «ефекту свідка»

У літературі є дані, що свідчать про поєднання епігенетичних порушень з індукцією ефекту свідка на рівні організму *in vivo*. Зокрема показано, що після локального впливу рентгенівського випромінювання на ділянку черепа щурів у дозі 20 Гр (терапевтична доза при лікуванні пухлин головного мозку) індукується «ефект свідка» в неопроміненій селезінці (свинцевий захист) цих же тварин, пов'язаний із суттєвою дисрегуляцією епігенетичних механізмів, про що свідчать зміни ряду показників, які виявляються навіть через 7 місяців після опромінення: глобальне ДНК гіпометилювання, зміни в метилюванні LINE-1 повторів та області ретротранспозонів, зниження експресії ДНК-метилтрансфераз та метилСрG-зв'язуючого протеїну MeCP2 [73]. Крім того, виявлено значні зміни в експресії miR-194, мішенню яких є як ДНК-метилтрансфераза DNMT3A, так і MeCP2. Результатами досліджень цих же авторів показано значущість статі особи в індукції «bystander ефектів» (пошкодження ДНК, зміни клітинної проліферації та апоптозу, глобального метилювання ДНК) у неопроміненій селезінці у мишей, які зазнали радіаційного впливу на ділянку голови [73].

Загалом епігенетичні зміни, характерні для ефекту свідка, залежать від аналізованого органу, потужності дози, ділянки тіла, яка зазнала опромінення, що вкрай важливо та має враховуватися при розробленні стратегії і тактики радіотерапії злоякісних пухлин та подальших лікувально-діагностичних заходів з метою мінімізації ризику побічних ефектів у здорових тканинах організму.

Механізми та наслідки радіаційно-індукованих порушень метилювання

На сьогодні механізми радіаційно-індукованих змін метилювання до кінця не вивчені, незважаючи на підвищений інтерес до цієї проблеми. Вивчаючи механізми зниження тотального рівня метилювання геному, дослідники пояснюють це індукцією пошкоджень ДНК та подальшою активацією механізмів їхньої репарації. ДНК-полімерази, залучені до репарації та рекомбінації, використовують для репараційного синтезу цитозин, а не метилцитозин [74]. Крім того, існує думка, що радіаційно-індуковані пошкодження ДНК інтерферують зі здатністю ДНК-метилтрансфераз метилювати ДНК. Очевидно, цей механізм має місце спочатку після опромінення, коли відбуваються

Radiation-induced changes in DNA methylation as a manifestation of the «bystander effect»

There are published data indicating the link of epigenetic disorders with induction of bystander effect at the level of the organism *in vivo*. In particular, it has been shown that after local X-ray to on the skull region of rats at a dose of 20 Gy (a therapeutic dose in brain tumors treatment), a «bystander effect» was induced in the non-irradiated spleen (under a shielded lead protection) of the same animals, which was associated with significant dysregulation of epigenetic mechanisms. The latter evidenced by changes in a range of parameters, detected even 7 months upon irradiation, namely global DNA hypomethylation, changes in methylation of LINE-1 repeats and the region of retrotransposons, a decrease in the expression of DNA methyltransferases and methylCpG-binding protein MeCP2. In addition, significant changes in miR-194 expression were revealed, the targets of which are both DNA methyltransferase DNMT3A and MeCP2. Study results by the same authors showed the significance of individual gender in the induction of bystander effects (DNA damage, changes in cell proliferation and apoptosis, global DNA methylation) in the non-irradiated spleen of mice exposed to radiation on the head region [73].

In general the epigenetic changes characteristic for the bystander effect depend on the analyzed organ, dose rate, and area of the body exposed to radiation, which is extremely important and should be taken into account when developing a strategy and tactics for radiotherapy of malignant tumors and subsequent diagnostic and treatment measures in order to minimize the risk of side effects development in healthy tissues.

Pathways and consequences of radiation-induced methylation abnormalities

To date the mechanisms of radiation-induced changes in methylation are not fully understood, despite increased interest in this field. Studying the mechanisms of reducing the total level of genome methylation the researchers explain this by the induction of DNA damage and subsequent activation of mechanisms of their repair. DNA polymerases involved in repair and recombination are used for the repair synthesis of cytosine rather than methylcytosine [74]. In addition, it is believed that radiation-induced DNA damage interferes with the ability of DNA methyltransferases to methylate DNA. Apparently, this mechanism takes place in initially upon irradiation, when repair processes take place.

репараційні процеси. Крім того, мова повинна йти про активно проліферуючі клітини [75]. І, нарешті, зниження метилювання ДНК після опромінення може бути результатом зменшення експресії *de novo* ДНК-метилтрансфераз – рання відповідь клітини на ушкодження.

Епігенетичні модифікації, що виявляються в зрілих лейкоцитах периферичної крові через багато років після перенесеного радіаційного впливу, можуть бути результатом безпосередньої дії радіації на клітини крові та їхніх попередниць – гемопоетичні стовбурові клітини або виникати внаслідок немішених і відстрочених ефектів опромінення, яке мало місце набагато років раніше. У зв'язку з цим, з найбільшою ймовірністю має місце передача зміненого в результаті безпосереднього опромінення патерну метилювання гемопоетичних стовбурових клітин їхнім мітотичним нащадкам.

Крім того, слід пам'ятати і про акумуляцію радіонуклідів, що з тривалим періодом напіврозпаду, в організмі частини обстеженого контингенту опромієних осіб. З урахуванням даних сучасної літератури [76], існує взаємозв'язок між епігенетичними порушеннями, нестабільністю геному і ефектом «свідка».

З одного боку, саме по собі гіперметилювання регуляторних районів вивчених генів призводить до зниження експресії генів, відповідальних за збереження цілісності геному (контролю клітинного циклу та апоптозу, детоксикації ксенобіотиків). З іншого боку, не можна виключати і саму нестабільність геному як причину порушення скоординованості процесів метилювання, зокрема індукції аберантного епігенетичного маркування.

Однак не можна виключати, що метилювання окремих CpG-динуклеотидів аналізованих промоторів генів є «залишковими явищами» від індукованого набагато років раніше тотального гіперметилювання геному, що представляє собою захисну реакцію клітини на хронічний радіаційний вплив, який мав місце.

У світлі даних сучасної світової літератури, слід розрізняти індукцію генералізованих змін метилювання ДНК, пов'язаних з механізмами відповіді клітини на опромінення (активація клітинних програм, пов'язана з ініціацією сигнальних каскадів) та стохастичних порушень, асоційованих зі шкідливою дією радіації на молекули клітини (генерація вільних радикалів, індукція пошкоджень ДНК та процеси їх репарації тощо). Останні мають місце на рівні окремих CpG-динуклеотидів аналізованої ділянки геному та/або можуть зачіпати лише малу фракцію клітинної популяції. Дозозалежне гіперметилювання окремих CpG-динуклеотидів CpG-острівців про-

In addition, the actively proliferating cells should be the case [75]. Finally, a decrease in DNA methylation after irradiation may be a result of decreased *de novo* expression of DNA methyltransferases (an early response of the cell to damage).

Epigenetic modifications detected in mature peripheral blood leukocytes many years upon exposure to radiation may be a result of the direct effect of radiation on blood cells and their precursors, hematopoietic stem cells, or arise as a result of non-targeted and delayed effects of radiation that took place many years earlier. In this regard, it is most likely that the transition of the changed pattern of methylation of hematopoietic stem cells to their mitotic offspring occurs as a result of direct radiation impact.

In addition, one should remember about the accumulation of long half-life radionuclides in the bodies of some surveyed exposed individuals. Taking into account the data of modern literature [76], there is a relationship between epigenetic disorders, genome instability, and «bystander» effect.

On the one hand, hypermethylation of regulatory regions of the studied genes in itself leads to a decrease in expression of genes responsible for maintaining the genome integrity (control of the cell cycle and apoptosis, detoxification of xenobiotics). On the other hand, just the genome instability cannot be ruled out as a reason of disorders of coordination of methylation processes, including the induction of aberrant epigenetic labeling.

However, it cannot be ruled out that methylation of individual CpG-dinucleotides of the analyzed gene promoters is a «residual phenomenon» from the total genome hypermethylation induced many years earlier, which is a protective cellular reaction to the chronic radiation exposure.

In the light of contemporary world literature data, one should distinguish between the induction of generalized changes in DNA methylation associated with mechanisms of cell response to radiation (activation of cellular programs associated with initiation of signaling cascades) and stochastic disorders associated with the damaging effect of radiation on cell molecules (generation of active oxygen species, induction of DNA damage and processes of their repair, etc.). The latter occur at the level of individual CpG-dinucleotides of the analyzed genome region and/or can affect only a small fraction of the cell population. The dose-dependent

моторів ряду генів у лейкоцитах крові через десятки років після опромінення, що спостерігається рядом дослідників, переважно є результатом мішеневих і немішеневих пошкоджуючих ефектів опромінення.

З метою конкретизації концепції полігеномної реалізації мутагенних ефектів, низка авторів підкреслює [77], що в опроміненому організмі крім пошкоджень ДНК має місце і накопичення клітин з епігенетичними модифікаціями, зокрема, з гіперметилуванням окремих CpG-динуклеотидів CpG-острівців промоторів генів.

Таким чином, незважаючи на апоптотичні процеси, що призводять до елімінації певної частини клітин, які несуть ушкодження ДНК, в умовах постійної дії радіації в низьких дозах в організмі персистує значна кількість клітин з різноманітними дисгеномними ефектами: мутаціями та позаплановою супресією/експресією генів, структурними мутаціями хромосом (делеціями, інверсіями, транслокаціями) та моно-/трисоміями, що призводить до переходу успадкованих шкідливих рецесивних мутацій з гетеро- в гемі-/гомозиготний стан. Наслідком цього є зміна пенетрантності/експресивності клітинних гено-/фенотипів [77]. Низкою дослідників експериментально доведено, що генотоксиканти є потужними індукторами помилок транскрипції, кількість яких суттєво перевищує рівень реєстрованих реалізованих у мутації пошкоджень ДНК.

Отже, в результаті полігеномної реалізації мутагенних ефектів на основі клітинного «тиражування» зростає частота пошкоджених геномів в організмі людини, що в цілому зумовлює розвиток полігеномної недостатності та збільшує ризик виникнення мультифакторіальних захворювань. Особливо це стосується найбільш радіочутливого дитячого організму, що зазнає опромінення, починаючи з періоду ембріогенезу, тобто з періоду активної проліферації і диференціювання попередників зрілих спеціалізованих клітин. Аналогічні процеси відбуваються в клітинах лімфоїдних та міелоїдних паростків кровотворення, а також інших проліферуючих систем організму, який зазнає як антенатального, так і постнатального опромінення. Тут необхідно враховувати, що в тканинах, які проліферують, клітини знаходяться переважно в S- і G₂-фазах клітинного циклу, коли сестринські структури кожної хромосоми реагують на радіацію, що впливає незалежно один від одного, а значить, зростає число критичних мішеней, і як наслідок – число клітин організму, які несуть ушкодження геному [76, 77].

hypermethylation of individual CpG-dinucleotides of CpG-islands of promoters in a number of genes of blood leukocytes observed by a number of researchers upon decades since irradiation was mainly the result of targeted and non-targeted damaging radiation effects.

In order to concretize the concept of polygenomic realization of mutagenic effects, a number of authors emphasize [77] an accumulation of cells with epigenetic modifications, in particular, with hypermethylation of individual CpG dinucleotides of CpG gene promoter islands in addition to DNA damage in irradiated organism.

Thus, despite apoptotic processes leading to elimination of a certain part of cells that carry DNA damage under conditions of constant exposure to low doses of radiation a significant number of cells with various dysgenomic effects persist in the body, namely the mutations and unplanned suppression/expression of genes, structural mutations of chromosomes (deletions, inversions, translocations) and mono-/trisomies, which leads to the transition of inherited harmful recessive mutations from hetero- to hemi-/homozygous state. The consequence of this is a change in the penetrance/expressiveness of cellular geno-/phenotypes [77]. A number of researchers have experimentally proven that genotoxicants are powerful inducers of transcription errors, the number of which significantly exceeds the level of DNA damage recorded in mutation.

Consequently, as a result of polygenomic implementation of mutagenic effects based on cellular «rollout», the incidence of damaged genomes in the human body increases, which, in general, causes the development of polygenomic insufficiency and increases the risk of multifactorial diseases. This is especially true for the most radiosensitive child's organism, exposed to radiation, starting from the period of embryogenesis, that is, from the period of active proliferation and differentiation of precursors of mature specialized cells. Similar processes occur in the cells of lymphoid and myeloid hematopoietic sprouts, as well as in other proliferating systems of the body exposed to both antenatal and postnatal irradiation. It should be borne in mind here the cells that in proliferating tissues are predominantly in the S- and G₂-phases of cell cycle when the sister structures of each chromosome react to radiation independently of each other, which means that the number of critical targets increases, and, as a consequence, the number of body cells carrying the genomic damage [76, 77].

У низці робіт представлені розрахунки ризиків розвитку радіаційно-обумовленої патології (онкологічні та неонкологічні захворювання) у опромінених осіб, зокрема у ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Деякі з них (захворюваність на солідні пухлини та онкогематологічну патологію, смертність від них) залишаються значущими не тільки в перше десятиліття після закінчення робіт в умовах впливу іонізуючих випромінювань, а й через 30 років і більше. Однак динаміка показників захворюваності (вегетативні дисфункції і психічна дезадаптація, захворювання органів травлення, дихання, сечовиділення, зниження компенсаторних можливостей серцево-судинної системи, ендокринопатії, порушення становлення репродуктивних функцій та ін.) у дітей, які народилися в сім'ях ліквідаторів Чорнобильської катастрофи, характеризується зростанням протягом дорослішання індивідів і досягає максимальних значень у підлітковому віці. Для цієї категорії дітей характерні наростання з часом функціональних порушень органів та систем організму, їх трансформація в патологічні стани, рання маніфестація і хронічний перебіг хвороб [78]. Відзначається дискоординація клітинної та гуморальної ланок імунітету, розвиток вторинної імунної недостатності, наявність проліферативного типу імунної відповіді [78, 79]. Відомо, що діти у 2–3 рази більш радіочутливі, ніж дорослі, а ризик стохастичних ефектів у дітей вищий, ніж у дорослих. У свою чергу, через два-три десятиліття діти, опромінені під час аварії в критичні періоди онтогенезу, стали батьками і виникає проблема здоров'я їхнього потомства. Згідно з літературними даними, ранній анамнез і перші етапи постанатального онтогенезу таких дітей характеризуються більшою частотою патологічного перебігу вагітності та пологів, неспроможністю імунної системи (раннє формування групи дітей, що часто хворіють, висока алергічна налаштованість організму тощо) [78, 79].

Слід підкреслити, що феномен радіаційно-індукованої дезадаптації плода є не тільки наслідком індукції та тиражування дисгенетичних ефектів в організмі, що розвивається, трансгенераційної нестабільності геному, а й опосередковано через організм матері, що зазнала впливу радіації в уразливий період онтогенезу. Накопичення в організмі матері клітин з дисгенетичними ефектами зрештою може призводити до розвитку екстрагенітальної патології та гестозів, в індукції яких патогенетична роль відводиться підвищеному апоптозу у клітинах трофобласту [80]. Враховуючи той факт, що одним

In a number of works the calculations of risks of the development of radiation-induced disorders (cancer and non-cancer diseases) in exposed persons, in particular among the ChNPPA CUW, are presented. Some of them (the incidence of solid tumors and hematological malignancies, mortality rates from them) remain meaningful not only in the first decade upon the end of work under radiation exposure, but also after 30 years or more. However, the time pattern of morbidity rates (autonomous dysfunction, mental dysadaptation, diseases of digestive, respiration, and urination systems, decrease in compensatory capabilities of cardiovascular system, endocrinopathies, impaired formation of reproductive functions, etc.) in children born in families of the ChNPPA CUW is characterized by an increase during the adulating of individuals and reaches its maximum values in adolescence. This category of children is characterized by an increase over time of the functional disorders of organs and systems, their transformation into morbid conditions, early manifestation and chronic course of diseases [78]. Discoordination of cellular and humoral branches of immunity, development of secondary immune deficiency, and presence of a proliferative type of immune response were noted [78, 79]. It is known that children are 2–3 times more radiosensitive than adults, and the risk of stochastic radiation effects in children is higher than in adults. In turn, after two or three decades the children exposed during the accident in critical periods of ontogenesis became parents and arises the problem of the health in their offspring. According to literature data, the early history and the first stages of postnatal ontogenesis of such children are characterized by a higher incidence of complicated pregnancy and childbirth, failure of the immune system (early formation of a group of frequently ill children, high allergic reactivity, etc.) [78, 79].

It should be emphasized that the phenomenon of fetal radiation-induced maladjustment is not only a consequence of the induction and replication of dysgenetic effects in the developing organism and/or transgenerational genomic instability, but is also mediated through the body of the mother exposed to radiation during the vulnerable period of ontogenesis. Accumulation of cells with dysgenetic effects in the mother's body can ultimately lead to development of extragenital disorders and gestosis, in the induction of which a pathogenetic role is assigned to the increased apoptosis in trophoblast cells [80]. Taking into account

із проявів дестабілізації геному (крім аберацій хромосом) є порушення процесів апоптозу, можна припустити, що вплив малих доз радіації призводить до збільшення ризику розвитку гестозів у вагітних жінок. Стан новонароджених, у свою чергу, визначається переважанням тих чи інших змін у плаценті: відставання у формуванні ворсинчастого дерева, компенсаторні зміни у вигляді осередкового ангиоматозу, ознаки передчасної інволюції, виражений кальциноз, запальні зміни у материнській частині плаценти [81]. Може мати місце і первинна плацентарна недостатність, а отже й порушення у виробленні плацентарних гормонів, які відповідають за ріст і розвиток плоду.

Структурно-функціональні порушення геному імунокомпетентних клітин обох організмів можуть призвести до мембранно-рецепторних дисфункцій, апоптозу, дисбалансу імунорегуляції, розвитку імунодефіцитних та аутоімунних процесів. Зміни імунітету матері призводять до зміни мікробіоценозу і трансплацентарного переходу мікрофлори до плода. Слід зазначити, що «посилення» тих чи інших функціональних розладів в організмі, який зазнав дії радіації або інших генотоксичних впливів, відбувається не тільки за рахунок розвитку полігеномного дисбалансу (клітинне тиражування дисгеномних ефектів), але й за рахунок існуючої системи тісного взаємозв'язку між різними системами організму.

Ряд авторів вказують на узгодженість дій імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах та у відповідь на патологічні впливи [82, 83]. Зокрема, цитокіни регулюють активність гормональної осі гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози (IL1, IL6, TNF та ін.); так, інтерлейкін-1, впливаючи на гіпоталамус, посилює синтез кортиколіберину, що, своєю чергою, підвищує вироблення АКТГ. Таким чином, накопичення дисгеномних ефектів у імунокомпетентних клітинах призводить до спотворення медіаторного контролю імунної системи за функцією інших систем організму.

З найбільшою ймовірністю у контингенту, що розглядається, відзначалися не тільки розвиток фетоплацентарної недостатності, гіпоксії плода, але й специфіка радіаційно-індукованої стрес-відповіді, що в кінцевому підсумку призводить до пренатальної гіпотрофії; підвищена частота цієї патології насамперед відзначалася педіатрами в анамнезі дітей, матері яких зазнали максимального впливу радіації під час аварії у 1986 році, будучи

the fact that abnormal apoptosis pathways are among the manifestations of genome destabilization (in addition to chromosome aberrations), it can be assumed that exposure to low doses of radiation leads to increased risk of gestosis in pregnant women. The status of newborns, in turn, is determined by the predominance of certain changes in placenta: delay in the formation of the villous tree, compensatory changes in the form of focal angiomas, signs of premature involution, pronounced calcification, inflammatory changes in the maternal part [81]. There may also be primary placental insufficiency and, consequently, disturbances in production of placental hormones responsible for the fetal growth and development.

Structural and functional disorders of genome of immunocompetent cells of both mother and fetus can lead to the membrane-receptor dysfunctions, apoptosis, imbalance in immunoregulation, and development of immunodeficiency and/or autoimmune processes. Disorders in mother's immunity lead to abnormalities in microbiocenosis and a transplacental transition of microflora to the fetus. It should be noted that the «exacerbation» of certain functional disorders in organism exposed to radiation or other genotoxic effects occurs not only due to the development of polygenomic imbalance (cellular replication of dysgenomic effects), but also due to the existing close interconnection between various body systems.

A number of authors point to the consistency of the functions of immune, endocrine, and nervous systems under normal conditions and in response to hazardous influences [82, 83]. In particular, cytokines regulate the activity of hypothalamus-pituitary-adrenal hormonal axis (IL1, IL6, TNF, etc.), namely interleukin-1 acting on hypothalamus enhances the synthesis of corticoliberin, which, in turn, increases the production of adrenocorticotrophic hormone. Thus, the accumulation of dysgenomic effects in immunocompetent cells leads to distortion of mediator control of immune system over the function of other body systems.

Most likely, the topical contingent showed not only the development of placental insufficiency and/or fetal hypoxia, but also the specificity of radiation-induced stress response, which ultimately has led to prenatal hypotrophy. The increased incidence of this disorder was primarily noted by pediatricians in the case history of children whose mothers experienced the maximum radiation exposure being adolescents during the ChNPPA in 1986 [79].

підлітками [79]. З одного боку, клітини організму, який внутрішньоутробно розвивається, характеризуються максимальними темпами енергозалежних процесів проліферації та росту, що супроводжується недостатньо ефективними процесами репарації ДНК в умовах мутагенного навантаження. Припускають, що нестача енергії на здійснення даних захисних функцій компенсується активними процесами апоптозу, спрямованого на елімінацію клітин з дисгенними ефектами і таким чином, що запобігають формуванню вад розвитку [84]. Не виключено, що у ряді випадків має місце і радіаційно-індуковане зниження експресії генів, які кодують структурні білки та активатори клітинного поділу. Вочевидь, що переважання тих чи інших розглянутих механізмів визначаються не тільки дозою опромінення, феноменом «гіперчутливості» у малому діапазоні доз, а й індивідуальними генотиповими особливостями організму.

В основі розвитку злоякісних захворювань лежить спадкова схильність, яка асоціюється з генетичними факторами організму. Однак, сам злоякісний процес є результатом взаємодії певних спадкових факторів і факторів навколишнього середовища. В умовах впливу іонізуючого випромінювання на організм людини, важливим є аспект вивчення радіаційного фактора як ініціюючого механізму реалізації спадкової схильності до виникнення і розвитку патологічного, в тому числі й злоякісного процесу. Формування пухлинного клону відбувається на тлі нестабільності каріотипу; мутація, яка багатоступінчасто призводить до розвитку пухлини, виникає в певних локусах. Важливим є існування генетичної закономірності того, що певні послідовності ДНК мають надзвичайно високу схильність до мутацій і в результаті впливу іонізуючої радіації, яка чинить цитопшкоджуючу дію, відбувається порушення диференціювання та проліферації клітин. Чітка інтерпретація і своєчасне врахування епігенетичних факторів можуть сприяти створенню заходів, спрямованих на запобігання реалізації генетичної схильності до хвороби, зокрема до розвитку злоякісного новоутворення. Відкриваються можливості на початкових етапах радіаційного канцерогенезу модифікувати епігенетичні зміни, зокрема, мінімізувати епігенетичне інгібування транскрипції генів, відповідальних за процеси репарації радіаційно-індукованих пошкоджень ДНК, запобігаючи розвитку злоякісних новоутворень [85, 86].

On the one hand, cells of intrauterine developing organism are characterized by the maximum rates of energy-dependent processes of proliferation and growth, accompanied by insufficiently effective DNA repair processes under conditions of mutagenic loading. It is assumed that the lack of energy for implementation of these protective functions is compensated by active apoptosis directed at the elimination of cells with dysgenomic effects and thus preventing the development of malformations [84]. It is not unlikely that in some cases there is also a radiation-induced decrease in expression of genes encoding structural proteins and activators of cell division. It is obvious that the predominance of one or another of considered mechanisms is determined not only by the radiation dose, the phenomenon of «hypersensitivity» in a low dose range, but also by individual genotypic characteristics of the organism.

The development of malignant diseases is based on a hereditary predisposition, which is associated with the genetic factors of the organism. However, the malignant process itself is the result of the interaction of certain hereditary factors and environmental factors. Under the conditions of the effect of ionizing radiation on the human body, the aspect of studying the radiation factor as «triggering» the mechanisms for the realization of a hereditary predisposition to the emergence and development of a pathological, including malignant process is important. The formation of a tumor clone occurs against the background of karyotype instability; a mutation that leads to the development of a tumor in a multi-stage manner occurs at certain loci. It is important that there is a genetic regularity that certain DNA sequences have an unusually high tendency to mutation, and as a result of exposure to ionizing radiation, which has a cytotoxic effect, there is a violation of cell differentiation and proliferation. A clear interpretation and timely consideration of epigenetic factors can contribute to the creation of measures aimed at preventing the realization of a genetic predisposition to a disease, in particular to the development of malignant neoplasms. Opportunities open up at the initial stages of radiation carcinogenesis to modify epigenetic changes, in particular, to minimize the epigenetic inhibition of the transcription of genes responsible for the reparation of radiation-induced DNA damage, thereby also preventing the development of malignant neoplasms [85, 86].

ВИСНОВКИ

Таким чином, як у батьків, які зазнали опромінення в різних ситуаціях (як правило, діапазон малих та середніх доз), так і у їхніх опромінених та неопромінених дітей, виявлено комплекс генетичних та епігенетичних (у батьків) порушень, що супроводжується відхиленнями у стані здоров'я. Все це свідчить про системний характер дестабілізації геному у опромінених осіб і є критерієм виявлення індивідів з ризиком розвитку радіаційно-обумовленої патології. Подальше вивчення радіаційно-індукованого епімутагенезу в організмі опроміненої людини та її дітей – одне з основних завдань сучасної радіобіології та радіаційної генетики, і є необхідним для ідентифікації епігенетичних предикторів радіаційно-індукованого передчасного старіння організму та розвитку вік-асоційованих онкологічних та неонкологічних захворювань. Подальше вивчення дозової залежності гіперметилування і створення панелі епігенетичних маркерів радіаційного впливу зроблять вагомий внесок в реальну оцінку ризику опромінення людини.

Використання сучасних молекулярно-генетичних методів, заснованих на секвенуванні нуклеотидних послідовностей та виявленні CNVs (делеції, інверсії, дуплікації), кластерних SNVs, метильованих/деметильованих CpG-динуклеотидів у різних ділянках генома, а також аналіз кореляційних зв'язків між виявленими порушеннями геному, епігенетичним статусом і захворюваністю, надасть можливість продовжити дослідження закономірностей соматичного та гаметичного мутагенезу в організмі людей, які зазнали опромінення при різних радіаційних ситуаціях і розробити систему високопрогностичних превентивних маркерів розвитку віддаленої радіаційно-обумовленої патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Шевченко В. А., Снігірева Г. П. Значимость цитогенетического обследования для оценки последствий Чернобыльской катастрофы. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006. Т. 46, № 2. С. 133–139.
2. Снігірєва Г. П., Новицкая Н. Н., Попова Г. М. Значение цитогенетического обследования для прогноза отдаленных последствий облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011. Т. 51, № 1. С. 162–167.
3. Воробцова И. Е., Семёнов А. В. Комплексная цитогенетическая характеристика лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006. Т. 46, № 2. С. 140–152.
4. Результаты динамического цитогенетического наблюдения за детьми и подростками, проживающими на радиоактивно-загряз-

CONCLUSION

Thus, both in parents exposed to ionizing radiation in various situations (as a rule, in the range of low and medium doses) and in their irradiated and non-irradiated children, a complex of genetic and epigenetic (in parents) disorders was revealed, which was accompanied by health deviations. All this testifies to the systemic nature of genome destabilization in exposed individuals and is a criterion for identifying the individuals at risk of radiation-induced disorders. Further study of radiation-induced epimutagenesis in the body of irradiated persons and their children is one of the main tasks of contemporary radiobiology and radiation genetics. Moreover, it is necessary for identification of epigenetic predictors of radiation-induced premature aging and development of age-associated cancer and non-cancer diseases. Further study of the dose dependence in hypermethylation and the creation of a panel of epigenetic markers of radiation exposure will make a significant contribution to the real assessment of the risk of human exposure.

The use of modern molecular genetic methods based on sequencing of nucleotide sequences and identification of CNVs (deletion, inversion, duplication), cluster SNVs, methylated/demethylated CpG-dinucleotides in different parts of the genome, as well as the analysis of correlations between identified genomic abnormalities and epigenetic status morbidity, will make it possible to continue the study of patterns of somatic and gametic mutagenesis in people exposed to radiation in a range of radiation situations and to develop a system of highly prognostic preventive markers for the development of late radiation-induced disorders.

REFERENCES

1. Shevchenko VA, Snigiriova GP. [The importance of cytogenetic examination for assessing the consequences of the Chernobyl disaster]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2006;46(2):133-139. Russian.
2. Snigireva GP, Novitskaya NN, Popova GM. [The value of cytogenetic examination for predicting the long-term effects of radiation]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2011;51(1):162-167. Russian.
3. Vorobtsova IE, Semyonov AV. [Comprehensive cytogenetic characteristics of persons affected by the accident at the Chernobyl NPP]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2006;46(2):140-152.
4. Sevankaev AV, Mikhailova GF, Potetnya OI, Tsepenco W, Khvostunov IK, Golub EV, et al. [Results of dynamic cytogenetic

- ненных территориях после 309 Чернобыльской аварии / А. В. Севаньяев, Г. Ф. Михайлова, О. И. Потетня и др. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2005. Т. 45, № 1. С. 5–15.
5. Сравнительный анализ цитогенетических показателей с морфо-функциональным состоянием щитовидной железы у детей и подростков, проживающих с момента аварии на Чернобыльской АЭС на загрязненных радионуклидами территориях / А. В. Севаньяев, В. С. Паршин, Г. Ф. Михайлова и др. *Радиация и риск*. 2006. Т. 15, № 1-2. С. 134–145.
6. Михайлова Г. Ф. Анализ результатов цитогенетических исследований населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях после Чернобыльской аварии : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Обнинск : Медицинский радиологический научный центр РАМН, 2007. 32 с.
7. Степанова Е. И., Скварская Е. А., Вдовенко В. Ю., Кондрашова В. Г. Генетические последствия Чернобыльской катастрофы у детей, рожденных от облученных родителей. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2004. Вып. 7(60). С. 312–320.
8. Воробцова И. Е. Трансгенерационная передача радиационноиндуцированной нестабильности генома. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006. Т. 46, № 4. С. 441–446.
9. Aghajanyan A., Suskov I. Transgenerational genomic instability in children of irradiated parents as a result of the Chernobyl Nuclear Accident. *Mutat. Res*. 2009. Vol. 671, no. 1–2. P. 52–57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.08.012.
10. Пилинская М. А., Дыбский С. С., Шеметун Е. В., Дыбская Е. Б. Соматический хромосомный мутагенез у жителей Украины, пострадавших от действия ионизирующего излучения, в разные сроки после аварии на чернобыльской АЭС. *Вестник Российской АМН*. 2011, № 9. С. 63–68.
11. Аклеев А. В., Дуброва Ю. Е., Площанская О. Г., Козионова О. С. Влияние хронического воздействия ионизирующего излучения на частоту возникновения мутаций в минисателлитных локусах ДНК лиц, проживающих в прибрежных селах реки Теча. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2007. Т. 47, № 5. С. 558–566.
12. Dubrova Y. E., Ploshchanskaya O. G., Kozionova O. S., Akleyev A. V. Minisatellite germline mutation rate in the Techa River population. *Mutat. Res*. 2006. Vol. 602. P. 74–82. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.08.001.
13. Dubrova Yu. E. Mutation induction in the mouse and human germline. *Russian Journal of Genetics*. 2016. Vol. 52, no. 1. P. 17–28.
14. Dubrova Yu. Mutation induction in humans and mice: where are we now? *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, no. 11. P. 1708. doi: 10.3390/cancers11111708.
15. Genome-wide screen of DNA methylation changes induced by low dose X-ray radiation in mice / J. Wang, Y. Zhang, K. Xu et al. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, no. 3. P. e90804. doi: 10.1371/journal.pone.0090804.
16. High LET ⁵⁶Fe ion irradiation induces tissue-specific changes in DNA methylation in the mouse / F. Lima, D. Ding, W. Goetz et al. *Environ. observation of children and adolescents living in radioactively contaminated areas after the Chernobyl accident]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2005;45(1):5-15. Russian.*
5. Sevankaev AV, Parshin BC, Mikhailova GF, Khvostunov IK, Tsepenko W, Potetnya OI, et al. [Comparative analysis of cytogenetic parameters with the morpho-functional state of thyroid in children and adolescents living from the moment of the accident at the Chernobyl NPP in the territories contaminated with radionuclides]. *Radiation and Risk*. 2006;15(1-2):134-145. Russian.
6. Mikhailova GF. [Analysis of the results of cytogenetic studies of population living in radioactively contaminated areas after the Chernobyl accident], [abstract thesis of dissertation Dr. Biol. Sci.]. Obninsk: Medical Radiological Research Center RAMS; 2007. 32 p. Russian.
7. Stepanova EI, Skvarkaya EA, Vdovenko VYu, Kondrashova VG. [Genetic consequences of the Chernobyl disaster in children born to irradiated parents]. *Problems of Environmental and Medical Genetics and Clinical Immunology*. 2004;7(60):312-320. Russian.
8. Vorobtsova IE. [Transgenerational transmission of radiation-induced genome instability]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2006;46(4):441-446. Russian.
9. Aghajanyan A, Suskov I. Transgenerational genomic instability in children of irradiated parents as a result of the Chernobyl Nuclear Accident. *Mutat Res*. 2009;671(1-2):52-57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.08.012.
10. Pliinskaya MA, Dybsky SS, Shemetun EV, Dybskaya EB. [Somatic chromosomal mutagenesis in Ukrainian population affected by ionizing radiation at different times after the accident at the Chernobyl NPP]. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;9:63-68. Russian.
11. Akleev AV, Dubrova YuE, Ploshchanskaya OG, Kozionova OS. [Influence of chronic exposure to ionizing radiation on the frequency of mutations in minisatellite DNA loci of persons living in coastal villages of the Techa River]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2007;47(5):558-566. Russian.
12. Dubrova YE, Ploshchanskaya OG, Kozionova OS, Akleyev AV. Minisatellite germline mutation rate in the Techa River population. *Mutat Res*. 2006;602:74-82. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.08.001.
13. Dubrova YuE. Mutation induction in the mouse and human germline. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(1):17-28.
14. Dubrova Yu. Mutation induction in humans and mice: where are we now? *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1708. doi: 10.3390/cancers11111708.
15. Wang J, Zhang Y, Xu K, Mao X, Xue L, Liu X, et al. Genome-wide screen of DNA methylation changes induced by low dose X-ray radiation in mice. *PLoS One*. 2014;9(3):e90804. doi: 10.1371/journal.pone.0090804.
16. Lima F, Ding D, Goetz W, Yang AJ, Baulch JE. High LET ⁵⁶Fe ion irradiation induces tissue-specific changes in DNA methylation

- Mol. Mutagen.* 2014. Vol. 55, no. 3. P. 266–277. doi: 10.1002/em.21832.
17. Long-term epigenetic effects of exposure to low doses of ^{56}Fe in the mouse lung / E. Nzabarushimana, I. R. Miousse, L. Shao et al. *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55, no. 4. P. 823–828. doi: 10.1093/jrr/rru010.
 18. Short- and long-term effects of ^{56}Fe irradiation on cognition and hippocampal DNA methylation and gene expression / S. Impey, T. Jopson, C. Pelz et al. *BMC Genomics.* 2016. Vol. 17, no. 1. P. 825. doi: 10.1186/s12864-016-3110-7.
 19. Bidirectional and shared epigenomic signatures following proton and ^{56}Fe irradiation / S. Impey, T. Jopson, C. Pelz et al. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, no. 1. Art. no. 10227.
 20. Цитогенетические эффекты у населения Алтайского края, подвергнутого воздействию ионизирующих излучений в результате ядерных взрывов на Семипалатинском полигоне / В. А. Шевченко, Г. П. Снигирева, И. И. Сусков и др. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1995. Т. 35, вып. 5. С. 588–596.
 21. Pilinskaya M. A. The results of selective cytogenetic monitoring of Chernobyl accident victims in the Ukraine. *Health Phys.* 1996. Vol. 71, no. 1. P. 29–33. doi: 10.1097/00004032-199607000-00004.
 22. Пилинская М. А., Дыбский С. С. Частота хромосомных обменов в критических группах жертв Чернобыльской аварии по данным традиционного цитогенетического анализа и метода FISH. *Межд. журн. радиац. мед.* 2000. № 5. P. 83–95.
 23. A cytogenetic follow-up of some highly irradiated victims of the Chernobyl accident / A. V. Sevan'kaev, D. C. Lloyd, A. A. Edwards et al. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2005. Vol. 113, no. 2. P. 152–161. doi: 10.1093/rpd/nch435.
 24. Нугис В. Ю., Дудочкина Н. Е. Закономерности элиминации аберраций хромосом у людей после острого облучения по данным культивирования лимфоцитов периферической крови в отдаленные сроки. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006. Т. 46, № 1. С. 5–15.
 25. The results of 25 years of cytogenetic investigation of survivors who were exposed to different doses of irradiation during the Chernobyl accident / V. Y. Nugis, N. M. Nadejina, I. A. Galstyan et al. *Biophysics.* 2011. Vol. 56, no. 3. С. 537–545. doi: 10.1134/S0006350911030195.
 26. Елисова Т. В. Стабильные и нестабильные аберрации хромосом у человека и других млекопитающих в связи с вопросами биологической дозиметрии. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2008. Т. 48, № 1. С. 14–27.
 27. Изучение связи цитогенетических и эпидемиологических показателей с генотипами у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Л. Е. Сальникова, Д. К. Фомин, Т. В. Елисова и др. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2008. Т. 48, № 3. С. 303–312.
 28. Maznik N. A., Vinnikov V. A. The dynamics of the cytogenetic effects in the peripheral blood lymphocytes of those who worked in the cleanup of the aftermath of the accident at Chernobyl Atomic Electric Power Station. *Tsitol. Genet.* 2004. Vol. 31, no. 6. P. 41–47.
 - in the mouse. *Environ Mol Mutagen.* 2014;55(3):266-277. doi: 10.1002/em.21832.
 17. Nzabarushimana E, Miousse IR, Shao L, Chang J, Allen AR, Turner J, et al. Long-term epigenetic effects of exposure to low doses of ^{56}Fe in the mouse lung. *Journal of Radiation Research.* 2014;55(4):823-828. doi: 10.1093/jrr/rru010.
 18. Impey S, Jopson T, Pelz C, Tafessu A, Fareh F, Zuloaga D, et al. Short- and long-term effects of ^{56}Fe irradiation on cognition and hippocampal DNA methylation and gene expression. *BMC Genomics.* 2016;17(1):825. doi: 10.1186/s12864-016-3110-7.
 19. Impey S, Jopson T, Pelz C, Tafessu A, Fareh F, Zuloaga D, et al. Bidirectional and shared epigenomic signatures following proton and ^{56}Fe irradiation. *Sci Rep.* 2017;7(1):10227.
 20. Shevchenko VA, Snigireva GP, Suskov II, Akaeva EA, Elisova TN, Iofa EL, et al. [Cytogenetic effects in the population of the Altai Territory exposed to ionizing radiation as a result of nuclear explosions at the Semipalatinsk test site]. *Radiation Biology. Radioecology.* 1995;35(5):588-596. Russian.
 21. Pilinskaya MA. The results of selective cytogenetic monitoring of Chernobyl accident victims in the Ukraine. *Health Phys.* 1996;71(1):29-33. doi: 10.1097/00004032-199607000-00004.
 22. Pilinskaya MA, Dybsky SS. [Frequency of chromosomal exchanges in critical groups of survivors of the Chernobyl accident according to the data of traditional cytogenetic analysis and the FISH method]. *Int J Radiat Med.* 2000;5:83-95. Russian.
 23. Sevan'kaev AV, Lloyd DC, Edwards AA, Khvostunov IK, Mikhailova GF, Golub EV, et al. A cytogenetic follow-up of some highly irradiated victims of the Chernobyl accident. *Radiat Prot Dosimetry.* 2005;113(2):152-161. doi: 10.1093/rpd/nch435.
 24. Nugis VYu, Dudochkina NE. [Regularities of elimination of chromosome aberrations in humans after acute irradiation according to the data of peripheral blood lymphocytes cultivation in the long term]. *Radiation Biology. Radioecology.* 2006;46(1):5-15. Russian.
 25. Nugis VY, Nadejina NM, Galstyan IA, Dubochkina NE, Kozlova MG, Sevan'kaev AV, et al. The results of 25 years of cytogenetic investigation of survivors who were exposed to different doses of irradiation during the Chernobyl accident. *Biophysics.* 2011; 56(3):537-545. doi: 10.1134/S0006350911030195.
 26. Elisova TV. [Stable and unstable chromosome aberrations in humans and other mammals in connection with biological dosimetry]. *Radiation Biology. Radioecology.* 2008;48(1):14-27. Russian.
 27. Salnikova LE, Fomin DK, Elisova TV, Akaeva EA, Kuzmina NS, Lapteva NSh, et al. [Study of the relationship of cytogenetic and epidemiological indicators with genotypes in liquidators of the consequences of the ChNPP accident]. *Radiation Biology. Radioecology.* 2008;48(3):303-312. Russian.
 28. Maznik NA, Vinnikov VA. The dynamics of the cytogenetic effects in the peripheral blood lymphocytes of those who worked in the cleanup of the aftermath of the accident at Chernobyl Atomic Electric Power Station. *Tsitol Genet.* 2004;31(6):41-7.

29. Unstable chromosome aberrations in lymphocytes of liquidators of the Chernobyl accident consequences / A. Svirnovskii, E. P. Ivanov, I. P. Danilov et al. *Ter. Arkh.* 1998. Vol. 70, no. 1. P. 59–63.
30. Age-related changes in the global DNA methylation profile of leukocytes are linked to nutrition but 331 are not associated with the MTHFR C677T genotype or to functional capacities / M. V. Gomes, L. V. Toffoli, D. W. Arruda et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7, no. 12. P. e52570. doi: 10.1371/journal.pone.0052570.
31. Neronova E., Slozina N., Nikiforov A. Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the Chernobyl accident. *Radiat. Res.* 2003. Vol. 160, no. 1. P. 46–51. doi: 10.1667/0033-7587(2003)160[0046:caicws]2.0.co;2.
32. Alexanin S. S., Slozina N. M., Neronova E. G., Makarova N. V. Chromosomal aberrations and sickness rates in Chernobyl clean-up workers in the years following the accident. *Health Phys.* 2010. Vol. 98, no. 2. P. 258–260. doi: 10.1097/HP.0b013e3181b66e42.
33. Stable and unstable aberrations in lymphocytes of Chernobyl accident clearance workers carrying rogue cells / E. V. Domracheva, N. B. Rivkind, E. A. Aseeva et al. *Appl. Radiat. Isot.* 2000. Vol. 52, no. 5. P. 1153–1159. doi: 10.1016/s0969-8043(00)00063-4.
34. Pilinskaya M. A., Dybskiy S. S., Dybskaya Ye. B., Pedan L. R. Radiation induced modification of human somatic cells chromosomes sensitivity to the testing mutagenic exposure of bleomycin. *Tsitol. Genet.* 2010. Vol. 44, no. 2. P. 58–64.
35. Воробцова И.Е., Воробьева М.В., Богомазова А.Н., Пюккенен А.Ю., Архангельская Т.Б. Цитогенетическое обследование детей СанктПетербургского региона, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Частота нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1995. Т. 5, № 35. С. 630–635.
36. Воробьева М. В. Исследование радиочувствительности хромосом детей облученных родителей : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург : ЦНИРПИ МЗ РФ, 1995. 16 с.
37. Степанова Е. И., Ванюрихина Е. А. Клиническая и цитогенетическая характеристика детей, рожденных от лиц, перенесших острую лучевую болезнь 1 и 2 степени в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Цитология и генетика.* 1993. Т. 27, № 4. С. 10–13.
38. Степанова Е.И., Ванюрихина Е.А., Кондрашова В.Г., Щеплягина Л.А. Клиническая и цитогенетическая характеристика детей, родившихся от отцов- участников ликвидации Чернобыльской аварии, перенесших острую лучевую болезнь. *Педиатрия.* 1996. № 1. С. 63–64.
39. Пилинская М. А., Дыбский С. С. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови детей, проживающих в районах с различной радиоэкологической обстановкой. *Цитология и генетика.* 1992. Т. 26, № 2. С. 11–17.
40. Елисеева И. М., Иофа Э. Л., Стоян Е. Ф., Шевченко В. А. Анализ aberrаций хромосом и СХО у детей из радиационно-загрязненных районов Украины. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1994. Т. 34, вып. 2. С. 163–171.
29. Svirnovskii AI, Ivanov EP, Danilov IP, Bakun AV, Ageichik VM, Ivanov VE. Unstable chromosome aberrations in lymphocytes of liquidators of the Chernobyl accident consequences. *Ter Arkh.* 1998;70(1):59-63.
30. Gomes MV, Toffoli LV, Arruda DW, Soldera LM, Pelosi GG, Neves-Souza RD, et al. Age-related changes in the global DNA methylation profile of leukocytes are linked to nutrition but 331 are not associated with the MTHFR C677T genotype or to functional capacities. *PLoS One.* 2012;7(12):e.525709. doi: 10.1371/journal.pone.0052570.
31. Neronova E, Slozina N, Nikiforov A. Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the Chernobyl accident. *Radiat Res.* 2003;160(1):46-51. doi: 10.1667/0033-7587(2003)160[0046:caicws]2.0.co;2.
32. Alexanin SS, Slozina NM, Neronova EG, Makarova NV. Chromosomal aberrations and sickness rates in Chernobyl clean-up workers in the years following the accident. *Health Phys.* 2010;98(2):258-260. doi: 10.1097/HP.0b013e3181b66e42.
33. Domracheva EV, Rivkind NB, Aseeva EA, Obukhova TN, D'achenko LV, Vorobiov AI. Stable and unstable aberrations in lymphocytes of Chernobyl accident clearance workers carrying rogue cells. *Appl Radiat Isot.* 2000;52(5):1153-1159. doi: 10.1016/s0969-8043(00)00063-4.
34. Pilinskaya MA, Dybskiy SS, Dybskaya YeB, Pedan LR. Radiation induced modification of human somatic cells chromosomes sensitivity to the testing mutagenic exposure of bleomycin. *Tsitol Genet.* 2010;44(2):58-64.
35. Vorobtsova IE, Vorobieva MV, Bogomazova AN, Pyukkenen AYU, Arkhangel'skaya TB. [Cytogenetic examination of children in the St. Petersburg region affected by the ChNPP accident. Frequency of unstable chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes]. *Radiation Biology. Radioecology.* 1995;5(35):630-635. Russian.
36. Vorobieva MV. [Investigation of the radiosensitivity of the chromosomes of children of irradiated parents], [author's abstract of dissertation Cand. Biol. Sci.]. St.-Petersburg: TsNIRRI MH RF; 1995. 16 p. Russian.
37. Stepanova EI, Vanyurikhina EA. [Clinical and cytogenetic characteristics of children born to persons who have suffered acute radiation sickness of 1 and 2 degrees as a result of the accident at the Chernobyl NPP]. *Cytology and Genetics.* 1993;27(4):10-13. Russian.
38. Stepanova EI, Vanyurikhina EA, Kondrashova VG, Scheplyagina LA. [Clinical and cytogenetic characteristics of children born to fathers who participated in the liquidation of the Chernobyl accident, who had acute radiation sickness]. *Pediatrics.* 1996;(1):63-64. Russian.
39. Pilinskaya MA, Dybskiy SS. [Frequency of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of children living in areas with different radioecological conditions]. *Cytology and Genetics.* 1992;26(2):11-17. Russian.
40. Eliseeva IM, Iofa EL, Stoyan EF, Shevchenko VA. [Analysis of chromosome aberrations and SCO in children from radiation-contaminated regions of Ukraine]. *Radiation Biology. Radioecology.* 1994;34(2):163-171. Russian.

41. Результаты цитогенетического обследования детей и подростков, проживающих в загрязненных радионуклидами районах Калужской области / А. В. Севанькаев, О. И. Потетня, А. А. Жлоба и др. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1995. Т. 35. Вып.5. С. 581–588.
42. Михайлова Г. Ф. Сравнительный анализ нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций в группах лиц, облучившихся внутриутробно во время аварии на ЧАЭС в различные периоды пренатального развития. *Радиация и Риск. Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра*. 2006. Т. 15, № 3-4. С. 157–163.
43. Cytogenetic effects in lymphocytes from children exposed to radiation fall-out after the Chernobyl accident / L. Padovani, L. Stronati, F. Mauro et al. *Mutat. Res.* 1997. Vol. 395. P. 249–254. doi: 10.1016/s1383-5718(97)00137-x.
44. Stepanova E. I., Misharina J. A., Vdovenko V. U. Remote cytogenetic effects in children exposed in prenatal period after the Chernobyl NPP accident. *Intern. Conf. Genetic Consequences of Emergency Radiation Situations*. RF. Moscow, June 10-13. 2002. P. 185–187.
45. Степанова Е. И., Вдовенко В. Ю., Мишарина Ж. А. Постнатальные эффекты у детей, облученных в период внутриутробного развития, в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2007. Т. 47, № 5. С. 523–529.
46. Cytogenetic damage in lymphocytes of healthy and thyroid tumor-affected children from the Gomel region (Belarus) / B. Roberto, F. Gemignani, C. Morizzo et al. *Mutat. Res.* 1998. Vol. 405, no. 1. P. 89-95. doi: 10.1016/s0027-5107(98)00118-3.
47. Radiobiological evaluation of immigrants from the vicinity of Chernobyl / G. K. Livingston, R. H. Jensen, E. B. Silberstein et al. *Int. J. Radiat. Biol.* Vol. 72, no. 6. 1997. P. 703–713. doi: 10.1080/095530097142861.
48. Zotti-Martelli L., Migliore L., Panasiuk G., Barale R. Micronucleus frequency in Gomel (Belarus) children affected and not affected by thyroid cancer. *Mutat. Res.* 1999. Vol. 440, no. 1. P. 35–43. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00012-1.
49. Цитогенетическое обследование различных групп детей, проживающих в районах Брянской области, загрязненных в результате Чернобыльской аварии / Е. К. Хандогина, В. А. Агейкин, С. В. Зверева и др. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1995. Т.35. Вып. 5. С. 618–625.
50. Chromosome aberrations in lymphocytes and clastogenic factors in 330 plasma detected in Belarus children 10 years after Chernobyl accident / F. Gemignani, M. Ballardin, F. Maggiani et al. *Mutat. Res.* 1999. Vol. 446. P. 245–253. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00194-1.
51. Цитогенетические показатели у больных и здоровых жительниц загрязненных радионуклидами районов Брянской и Калужской областей / Т. И. Иванова, Л. С. Мкртчян, М. М. Антошина и др. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2018. Т. 58, № 2. С. 117–125.
41. Sevankaev AV, Potetnya OI, Zhloba AA, Moiseenko W, Potetnya VI, Ankina MA, et al. [Results of cytogenetic examination of children and adolescents living in radionuclide-contaminated areas of the Kaluga region]. *Radiobiology. Radioecology*. 1995;35(5):581-588. Russian.
42. Mikhailova GF. [Comparative analysis of unstable and stable chromosomal aberrations in groups of persons irradiated in utero during the ChNPP accident at different periods of prenatal development]. *Radiation and Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register*. 2006;15(3-4):157-163. Russian.
43. Padovani L, Stronati L, Mauro F, Testa A, Appolloni M, Anzidei P, et al. Cytogenetic effects in lymphocytes from children exposed to radiation fall-out after the Chernobyl accident. *Mutat Res.* 1997;395:249-254. doi: 10.1016/s1383-5718(97)00137-x.
44. Stepanova EI, Misharina JA, Vdovenko VU. Remote cytogenetic effects in children exposed in prenatal period after the Chernobyl NPP accident. *Genetic Consequences of Emergency Radiation Situations: Proceedings of International Conference; Moscow, RF; June 10-13 2002*. Moscow; 2002. p. 185-187.
45. Stepanova EI, Vdovenko VYu, Misharina ZhA. [Postnatal effects in children exposed during intrauterine development as a result of the Chernobyl accident]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2007;47(5):523-529. Russian.
46. Roberto B, Gemignani F, Morizzo C, Lori A, Rossi A, Antonelli A, et al. Cytogenetic damage in lymphocytes of healthy and thyroid tumor-affected children from the Gomel region (Belarus). *Mutat Res.* 1998;405(1):89-95. doi: 10.1016/s0027-5107(98)00118-3.
47. Livingston GK, Jensen RH, Silberstein EB, Hinnefeld JD, Pratt G, Bigbee WL, et al. Radiobiological evaluation of immigrants from the vicinity of Chernobyl. *Int J Radiat Biol.* 1997;72(6):703-713. doi: 10.1080/095530097142861.
48. Zotti-Martelli L, Migliore L, Panasiuk G, Barale R. Micronucleus frequency in Gomel (Belarus) children affected and not affected by thyroid cancer. *Mutat Res.* 1999;440(1):35-43. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00012-1.
49. Khandogina EK, Ageikin VA, Zvereva SV, Marchenko LF, Mutovin GR, Snigireva GP, et al. [Cytogenetic examination of various groups of children living in areas of the Bryansk region contaminated as a result of the Chernobyl accident]. *Radiation Biology. Radioecology*. 1995;35(5):618-625. Russian.
50. Gemignani F, Ballardin M, Maggiani F, Rossi AM, Antonelli A, Barale R. Chromosome aberrations in lymphocytes and clastogenic factors in 330 plasma detected in Belarus children 10 years after Chernobyl accident. *Mutat Res.* 1999;446:245-253. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00194-1.
51. Ivanova TI, Mkrтчян LS, Antoshchina MM, Fesenko EV, Khorokhorina VA, Ovsyannikova NS, et al. [Cytogenetic indices in sick and healthy women in radionuclide-contaminated areas of the Bryansk and Kaluga regions]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2018;58(2):117–125. Russian.
52. Pelevina II, Afanasyev GG, Aleshchenko AV, Gotlib VYa, Kurneshova LE, Noskin VA, et al. [Radio-induced adaptive response in children

52. Радиоиндуцированный адаптивный ответ у детей и влияние на него внешних и внутренних факторов / И. И. Пелевина, Г. Г. Афанасьев, А. В. Алещенко и др. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1999. Т. 39, № 1. С. 106–112.
53. Кузьмина Н. С., Сусков И. И., Шевченко В. А. Дисгеномные эффекты в организме детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии / под ред. Н. Н. Ильинских. Томск: Сибирский госуд. мед. университет, 2004. С. 9-14.
54. Гиперметилирование промоторов генов в лейкоцитах крови человека в отдаленный период после перенесенного радиационного воздействия / Н. С. Кузьмина, Н. Ш. Лаптева, Г. Г. Русинова и др. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017. Т. 57, № 4. С. 341–356.
55. Н. С. Кузьмина. Радиационно-индуцированные нарушения метилирования ДНК: исследования *in vitro* и *in vivo*. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.60, № 5. С. 481–506;
56. Kuzmina N. S., Luong T. M., Rubanovich A. V. Changes in DNA methylation induced by dioxins and dioxin-like compounds as potential predictor of disease risk. *Russian Journal of Genetics*. 2020. Vol. 56, no. 10. P. 1180–1192.
57. Jones P. A., Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*. 2001. Vol. 293, no. 5532. P. 1068–1070. doi: 10.1126/science.1063852.
58. Suzuki M. M., Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat. Rev. Genet.* 2008. Vol. 9, no. 6. P. 465–476. doi: 10.1038/nrg2341.
59. Jones P. A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat. Rev. Genet.* 2012. Vol. 13, no. 7. P. 484–492. doi: 10.1038/nrg3230.
60. Pfeifer G. P. Mutagenesis at methylated CpG sequences. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. Vol. 301. P. 259–281. doi: 10.1007/3-540-31390-7_10.
61. Bird A. P. DNA methylation and the frequency of CpG in animal DNA. *Nucleic Acids Res.* 1980. Vol. 8, no. 7. P. 1499–1504. doi: 10.1093/nar/8.7.1499.
62. Robertson K. D., Wolffe A. P. DNA methylation in health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2000. Vol. 1, no. 1. P. 11-19. doi: 10.1038/35049533.
63. Jaco I., Canela A., Vera E., Blasco M. A. Centromere mitotic recombination in mammalian cells. *J. Cell Biol.* 2008. Vol. 181, no. 6. P. 885–892. doi: 10.1083/jcb.200803042.
64. Blasco M. A. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat. Rev. Genet.* 2007. Vol. 8, no. 4. P. 299–309. doi: 10.1038/nrg2047.
65. Tomso D. J., Bell D. A. Sequence context at human single nucleotide polymorphisms: overrepresentation of CpG dinucleotide at polymorphic sites and suppression of variation in CpG islands. *J. Mol. Biol.* 2003. V. 327, no. 2. P. 303–308. doi: 10.1016/s0022-2836(03)00120-7.
66. Kulis M., Queiros A. C., Beekman R., Martin-Subero J. I. Intragenic DNA methylation in transcriptional regulation, normal differentiation and the influence of external and internal factors on it]. *Radiation Biology. Radioecology*. 1999;39(1):106-112. Russian.
53. Kuzmina NS, Suskov II, Shevchenko VA. [Dysgenomic effects in the body of children exposed to low-intensity radiation in small doses]. IN: Actual problems of biology, medicine and ecology. N.N. Ilyinsky (editor). Tomsk: Siberian State Med. University; 2004. p. 9-14. Russian.
54. Kuzmina NS, Lapteva NSh, Rusinova GG, Azizova TV, Vyazovskaya NS, Rubanovich AV. [Hypermethylation of gene promoters in human blood leukocytes in a long-term period after exposure to radiation]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2017;57(4):341-356. Russian.
55. Kuzmina NS. [Radiation-induced abnormalities in DNA methylation: *in vitro* and *in vivo* studies]. *Radiation Biology. Radioecology*. 2020;60(5):481-506. Russian.
56. Kuzmina NS, Luong TM, Rubanovich AV. [Changes in DNA methylation induced by dioxins and dioxin-like compounds as potential predictor of disease risk]. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(10):1180-1192. Russian.
57. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*. 2001;293(5532):1068-1070. doi: 10.1126/science.1063852.
58. Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet*. 2008;9(6):465-476. doi: 10.1038/nrg2341.
59. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet*. 2012;13(7):484-492. doi: 10.1038/nrg3230.
60. Pfeifer GP. Mutagenesis at methylated CpG sequences. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;301:259-281. doi: 10.1007/3-540-31390-7_10.
61. Bird AP. DNA methylation and the frequency of CpG in animal DNA. *Nucleic Acids Res*. 1980;8(7):1499-1504. doi: 10.1093/nar/8.7.1499.
62. Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet*. 2000;1(1):11-19. doi: 10.1038/35049533.
63. Jaco I, Canela A, Vera E, Blasco MA. Centromere mitotic recombination in mammalian cells. *J Cell Biol*. 2008;181(6):885-892. doi: 10.1083/jcb.200803042.
64. Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet*. 2007;8(4):299-309. doi: 10.1038/nrg2047.
65. Tomso DJ, Bell DA. Sequence context at human single nucleotide polymorphisms: overrepresentation of CpG dinucleotide at polymorphic sites and suppression of variation in CpG islands. *J Mol Biol*. 2003;327(2):303-308. doi: 10.1016/s0022-2836(03)00120-7.
66. Kulis M, Queiros AC, Beekman R, Martin-Subero JI. Intragenic DNA methylation in transcriptional regulation, normal differentiation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1829(11):1161-1174. doi: 10.1016/j.bbagr.2013.08.001.

- and cancer. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. Vol. 1829, no. 11. P. 1161–1174. doi: 10.1016/j.bbtagrm.2013.08.001.
67. Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters / A. K. Maunakea, R. P. Nagarajan, M. Bilenky et al. *Nature*. 2010. Vol. 466, no. 7303. P. 253–257. doi: 10.1038/nature09165.
68. Whitfield B. L., Billen D. In vivo methylation of Escherichia coli DNA following ultraviolet and X-irradiation. *J. Mol. Biol.* 1972. Vol. 63, no. 3. P. 363–372. doi: 10.1016/0022-2836(72)90433-0.
69. Kalinich J. F., Catravas G. N., Snyder S. L. The effect of γ radiation on DNA methylation. *Radiat. Res.* 1989. Vol. 117, no. 2. P. 185–197.
70. Chaudhry M. A., Omaruddin R. A. Differential DNA methylation alterations in radiation-sensitive and -resistant cells. *DNA and Cell Biology*. 2012. Vol. 31, no. 6. P. 908–916.
71. Dysregulation of p53/Sp1 control leads to DNA methyltransferase-1 overexpression in lung cancer / R. K. Lin, C. Y. Wu, J. W. Chang et al. *Cancer Res.* 2010. Vol. 70, no. 14. P. 5807–5817. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4161.
72. Peterson E. J., Bogler O., Taylor S. M. p53-mediated repression of DNA methyltransferase 1 expression by specific DNA binding. *Cancer Res.* 2003. Vol. 63, no. 20. P. 6579–6582.
73. Radiation-induced changes in DNA methylation of repetitive elements in the mouse heart / I. Koturbash, I. R. Miousse, V. Sridharan et al. *Mutat. Res.* 2016. Vol. 787. P. 43–53. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2016.02.009.
74. Fractionated low-dose radiation exposure leads to accumulation of DNA damage and profound alterations in DNA and histone methylation in the murine thymus / I. Pogribny, I. Koturbash, V. Tryndyak et al. *Mol. Cancer Res.* 2005. Vol. 3, no. 10. P. 553–561. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0074.
75. Inter-strain differences in LINE-1 DNA methylation in the mouse hematopoietic system in response to exposure to ionizing radiation / I. R. Miousse, J. Chang, L. Shao et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, no. 7. E. 1430. doi: 10.3390/ijms18071430.
76. Merrifield M., Kovalchuk O. Epigenetics in radiation biology: a new research frontier. *Frontiers in Genetics*. 2013. Vol. 4, no. 40. P. 1–16. doi: 10.3389/fgene.2013.00040.
77. Кузьмина Н. С. Изучение геномной нестабильности у детей, проживающих на территориях с радионуклидными загрязнениями : дис. ... канд. мед. наук. Москва : Институт Общей Генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 2003. 138 с.
78. Корнев Н. М., Бориско Г. А., Кашина-Ярмак В. Л. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях родителей, облученных вследствие аварии на ЧАЭС. *Клінічна педіатрія*. 2012. Т. 6, № 41. С. 66–70.
79. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на черновыльской АЭС / Л. С. Балева, А. Е. Сипягина, И. Н. Яковлева и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. Т. 60, № 3. С. 81–88.
67. Maunakea AK Nagarajan RP, Bilenky M, Ballinger TJ, D'Souza C, Fouse SD, et al. Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters. *Nature*. 2010;466(7303):253-257. doi: 10.1038/nature09165.
68. Whitfield BL, Billen D. In vivo methylation of Escherichia coli DNA following ultraviolet and X-irradiation. *J Mol Biol.* 1972;63(3):363-372. doi: 10.1016/0022-2836(72)90433-0.
69. Kalinich JF, Catravas GN, Snyder SL. The effect of γ -radiation on dna methylation. *Radiat Res.* 1989;117(2):185-197.
70. Chaudhry MA, Omaruddin RA. Differential DNA methylation alterations in radiation-sensitive and -resistant cells. *DNA and Cell Biology.* 2012;31(6):908-916.
71. Lin RK, Wu CY, Chang JW, Juan LJ, Hsu HS, Chen CY, et al. Dysregulation of p53/Sp1 control leads to DNA methyltransferase-1 overexpression in lung cancer. *Cancer Res.* 2010;70(14):5807-5817. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4161.
72. Peterson EJ, Bogler O, Taylor SM. p53-mediated repression of DNA methyltransferase 1 expression by specific DNA binding. *Cancer Res.* 2003;63(20):6579-6582.
73. Koturbash I, Miousse IR, Sridharan V, Nzabarushimana E, Skinner CM, Melnyk SB, et al. Radiation-induced changes in DNA methylation of repetitive elements in the mouse heart. *Mutat Res.* 2016;787:43-53. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2016.02.009.
74. Pogribny I, Koturbash I, Tryndyak V, Hudson D, Stevenson SM, Sedelnikova O, et al. Fractionated low-dose radiation exposure leads to accumulation of DNA damage and profound alterations in DNA and histone methylation in the murine thymus. *Mol Cancer Res.* 2005;3(10):553-561. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0074.
75. Miousse IR, Chang J, Shao L, Pathak R, Nzabarushimana E, Kutanzi KR, et al. Inter-strain differences in LINE-1 DNA methylation in the mouse hematopoietic system in response to exposure to ionizing radiation. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):E1430. doi: 10.3390/ijms18071430.
76. Merrifield M, Kovalchuk O. Epigenetics in radiation biology: a new research frontier. *Frontiers in Genetics.* 2013;4(40):1-16. doi: 10.3389/fgene.2013.00040.
77. Kuzmina NS. [Study of genomic instability in children living in areas with radionuclide contamination], [dissertation Cand. Med. Sci.]. Moscow: Institute of General Genetics. N.I. Vavilov Russian Academy of Sciences; 2003. 138 p. Russian.
78. Korenev NM, Borisko GA, Kashina-Yarmak VL. [The state of health of children born to families of parents exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident]. *Clinical Pediatrics.* 2012;6(41):66-70. Russian.
79. Baleva LS, Sipyagina AE, Yakovleva IN, Karakhan NM, Egorova NI, Zemlyanskaya ZK. [Immunological features of disorders in children living in regions with different levels of radionuclide contamination after the Chernobyl NPP accident]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(3):81-88. Russian.

80. Щербakov В. И. Апоптоз в трофобласте и его роль при патологии беременности. *Успехи современной биологии*. 2011. Т. 131, № 2. С. 145–158.
81. Морфологическая характеристика терминальных ворсин при плацентарной недостаточности / Е. А. Дубова, Ф. Б. Буранова, Т. А. Федорова и др. *Бюл. экспер. биол. и медиц.* 2013. Т. 155, № 4. Р. 505–509.
82. Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM) / K. Karavanaki, E. Karanika, S. Georga et al. *Endocr. J.* 2011. Vol. 58, no. 12. P. 1045–1053. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0024.
83. Учакин П. Н., Учакина О. Н., Тобин Б. В., Ершов Ф. И. Нейроэндокринная регуляция иммунитета. *Вестн. Российской АМН*. 2007, № 9. С. 26–32.
84. Варианты фетального радиационного синдрома у детей, рожденных от облученных родителей / А. Е. Сипягина, Л. С. Балева, И. Ю. Юров и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 4. С. 283–284.
85. Роль генетических факторов в возникновении и развитии острой лейкемии у детей / Е. В. Кучер, С. Н. Гайдукова, Г. И. Мороз и др. Киев, 2013. 192 с.
86. Эллис С. Д., Дженювейн Т., Рейнберг Д. Эпигенетика. М., 2010. 496 с.
80. Shcherbakov VI. [Apoptosis in the trophoblast and its role in pregnancy pathology]. *Advances Modern Biology*. 2011;131(2):145-158. Russian.
81. Dubova EA, Buranova FB, Fedorova TA, Shchegolev AI, Sukhikh GT. [Morphological characteristics of terminal villi in placental insufficiency]. *Bull Expert Biol. Med.* 2013;155(4):505-509. Russian.
82. Karavanaki K., Karanika E., Georga S., Bartzeliotou A., Tsouvalas M., Konstantopoulos I. et al. Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM). *Endocr J.* 2011;58(12):1045-1053. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0024.
83. Uchakin PN, Uchakina ON, Tobin BV, Ershov FI. Neuroendocrine regulation of immunity. *Vestnik Russian AMS*. 2007;9:26-32. Russian.
84. Sipyagina AE, Baleva LS, Yurov IYu, Sukhorukov VS, Karakhan NM. [Variants of fetal radiation syndrome in children born to irradiated parents]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):283-284. Russian.
85. Kucher EV, Gaidukova SN, Moroz GI, Vidyborets SV, Sergienko AV. The role of genetic factors in the onset and development of acute leukemia in children. Kyiv; 2013. 192 p. Russian.
86. Ellis CD, Djenjuvein T, Reinberg D. [Epigenetics]. Moscow; 2010. 496 p. Russian.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Кучер Олена Володимирівна, доктор медичних наук, професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. ORCID: 0000-0003-1149-546X

Видиборець Станіслав Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. ORCID:0000-0003-0546-4325

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Olena V. Kucher, Doctor of Medical Sciences, Professor, Hematology and Transfusiology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-1149-546X

Stanislav V. Vidyborets, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Hematology and Transfusiology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID:0000-0003-0546-4325

Стаття надійшла до редакції 02.02.2021

Received: 02.02.2021