

## CYTOGENETIC EFFECTS IN SOMATIC CELLS OF CHERNOBYL ACCIDENT SURVIVORS AS BIOMARKER OF LOW RADIATION DOSES EXPOSURE

### ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ, КАК БИОМАРКЕР ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ В МАЛЫХ ДОЗАХ

**M.A. Pilinskaya**

Scientific Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
WHO Collaborating Centre for Radiation Accidents Management  
53 Melnikov Street, Kyiv, 254050, Ukraine

**М.А. Пилинская**

Научный центр радиационной медицины АМН Украины,  
Сотрудничающий центр ВОЗ по крупномасштабным радиационным авариям  
254050, Украина, Киев, ул. Мельникова, 53

#### **Abstract**

This article discusses the results of cytogenetic examination of Chernobyl accident survivors. The author researched the frequency of unstable aberrations which were eliminated in time, stable ones accumulated after acute and chronic exposure in peripheral blood lymphocytes scored on conventional slides and with the help of G-banding and FISH techniques. It revealed the high sensitivity of G-banding analysis for establishing a whole spectrum of stable radioinduced cytogenetic markers. It was confirmed that in the case of occupational contact with the sources of ionising radiation the frequency of chromosomal aberrations can serve as one of the expositional tests for the evaluation of the harmful action of radiation exposure on human health. The obtained data permit us to suppose the level of ionising radiation under which individual cytogenetic effects can not be induced or may be induced but then be repaired.

**Keywords:** Chernobyl accident, liquidators, low doses of ionising radiation, cytogenetic effects, FISH techniques

Cytogenetic research is a necessary component in the medical control system for persons irradiated as a result of nuclear accidents.

Such investigations have been carried out since the end of the 60-s in practically all cases of accidental irradiation of separate individuals as well as groups of people, and directed to revealing specificity and stage of chromosome aberration in peripheral blood lymphocytes as a result of radiation exposure. These data are used for biological indication and orientational biological dosimetry of human irradiation on the basis of cytogenetic criteria as well as for prediction of possible delayed harmful stochastic effects of radiation exposure.

The frequency of two categories of chromosome type aberrations has been used in the cytogenetic examination as a specific biomarker of human radiation mutagen exposure:

— unstable (acentrics, dicentrics and centric rings) scored as a rule on conventionally stained slides of metaphase chromosomes;

Неотъемлемой частью системы медицинского контроля за лицами, облученными в результате ядерных аварий, являются цитогенетические исследования.

Такие исследования выполняют с конца 60-х годов практически при всех случаях аварийного облучения отдельных лиц или групп людей, и направлены на выявление специфики и степени повреждений хромосом в лимфоцитах периферической крови в результате радиационного воздействия. Эти данные служат основанием как для биологической индикации и ориентировочной биологической дозиметрии облучения человека по цитогенетическим критериям, так и для прогнозирования отдаленных неблагоприятных стохастических эффектов облучения.

При проведении цитогенетических исследований в качестве специфического биомаркера радиационного воздействия на человека используют частоту двух категорий аберраций хромосомного типа:

— нестабильных (ацентриков, дицентриков, центрических колец), определяемых, как правило, на рутинно окрашенных препаратах метафазных хромосом;

— stable (complete and incomplete chromosome translocations, inversions, insertions, deletions), partly scored as abnormal monocentrics on conventional slides and utterly determined under differentially G-stained slides of metaphase chromosomes.

Due to the newest achievements in the field of molecular cytogenetics, starting from the beginning of 90-s, new technology for the finding of stable markers of human radiation exposure has been introduced — fluorescence in situ hybridisation with DNA probes (FISH) — whole chromosome painting.

Cytogenetic analysis has been used for the evaluation of different levels of human radiation exposure including the action of so called “low doses” which considered doses in the range of up to 500 mGy received as the result of acute, subacute or chronic radiation exposure.

The value of cytogenetic analysis in case of chronic radiation exposure of low intensity confirmed by the results of numerous cytogenetical observations of persons occupationally coming into contact with radiation as well as groups of populations living in the regions with an increased background level of naturally occurring radiation.

One of the problems for an estimation of a mutagenic action of low radiation doses is the relatively low level of induced cytogenetic effects, in comparison with the control, for the revealing of which a huge amount of scored cells are needed to analyse. This is really hard in case of examination of selected individuals (even with the help of modern automatic chromosome analysis systems), but possible in case of observation of human groups with identical radiation exposure.

Since 1986 new groups of irradiated people for whom cytogenetic control is quite essential have appeared — Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) accident victims, the majority of whom have been exposing to low radiation doses.

During the 12 years following the Chernobyl disaster a lot of papers devoted to the results of cytogenetic examinations of Chernobyl accident victims (especially, liquidators and population of contaminated by radionuclides regions) have been published in different countries (Ukraine, Russia, Belorussia, Estonia, Latvia, Germany, Italy, Great Britain, Netherlands, Austria, USA, Israel).

Since January 1987 we have been carried out cytogenetic monitoring of the highest priority Chernobyl accident survivor's groups. Among them are as follows:

1. Patients with verified acute radiation sickness (ARS) (about 60 persons per year).

— стабильных (симметричных хромосомных транслокаций, инверсий, делетированных хромосом), частично выявляемых (в виде аномальных моноцентриков) при традиционном анализе и в полном объеме определяемых на дифференциально G-окрашенных препаратах метафазных хромосом.

С начала 90-х годов, благодаря последним достижениям в области молекулярной цитогенетики, для обнаружения стабильных маркеров облучения используют новейшую технологию — флюоресцентную гибридизацию метафазных хромосом человека с ДНК-зондами (FISH, whole chromosome painting).

Цитогенетическое исследование используют для оценки степени облучения разной интенсивности, в том числе при действии ионизирующих излучений в так называемых малых дозах, каковыми для человека считают дозы до 500 мГр, полученные вследствие острого, подострого либо хронического облучения.

Эффективность цитогенетического исследования при хроническом радиационном воздействии малой интенсивности доказана многочисленными обследованиями профессиональных контингентов, контактирующих с радиационным фактором, и населения, проживающего в районах с повышенным естественным радиационным фоном.

Одной из проблем, возникающих при оценке мутагенного действия излучений в малых дозах, является относительно невысокие, по сравнению с контролем, уровни индуцированного цитогенетического эффекта, для выявления которого необходимо анализировать огромные выборки клеток, что трудно выполнимо при обследовании отдельных индивидуумов (даже с использованием современных систем автоматического анализа хромосом), однако возможно при обследовании групп лиц с идентичным радиационным воздействием.

С 1986 г. появились новые группы облученных людей, подлежащие цитогенетическому контролю — пострадавшие вследствие аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), значительная часть которых испытывает постоянное действие излучений в малых дозах.

В течение 12 лет, прошедших после Чернобыльской катастрофы, в странах ближнего (Украина, Россия, Беларусь, Эстония, Латвия) и дальнего (Германия, Италия, Великобритания, Нидерланды, США, Израиль) зарубежья опубликованы результаты цитогенетического исследования в основном ликвидаторов, а также населения, проживающего на загрязненных территориях.

С января 1987 г. мы проводим цитогенетические исследования у приоритетных контингентов пострадавших вследствие Чернобыльской аварии. К ним относятся:

1. Пациенты, у которых была верифицирована острая лучевая болезнь (ОЛБ) (около 60 человек ежегодно).

2. Liquidators mainly from 1986 (about 400 persons during the whole period of observation).

3. Workers of the third and fourth blocks of ChNPP including people working inside the “Shelter” (around 250 individuals during 1991, 1994–1997).

4. Some occupational groups (foresters and tractor-drivers) not only living but working in areas highly polluted with radionuclides (Poleskoe, 30 persons, 1991).

5. Over 400 children from:

— villages Bolshaya Chernigovka and Malaya Chernigovka Zhitomir region (1989) located in a zone of strict radiation control;

— village Pershotravneve (1990) and town Narodichi (1991, 1995) Zhitomir region, village Vilcha (1992) Kyiv region located in a zone of voluntary resettlement;

— villages Vistupovichy (1990, 1991) Zhitomir region, town Poleskoe (1991, 1992) Kyiv region located in a zone of obligatory resettlement;

— city Kyiv (1990), town Trostyanets (1991), city Yagotin (1996) — conditionally control groups for comparison.

6. Children (30 persons) evacuated in April, 1986 from Pripjat town and living in Kyiv (1995).

7. Group of residents from 5 villages situated to the north-west (Iliency, Lubyanka) and south-east (Opachichi, Kupovatoe, Gorodische) of the ChNPP in 30-km exclusion zone (12 persons, 1995).

In almost all these groups (except ARS-patients) radiation exposure of low intensity was assumed (below 250 mGy).

In all groups the frequency of unstable chromosome aberrations which eliminated with time and stable ones which accumulated in case of chronic exposure in human peripheral blood lymphocytes have been researched mainly revealed on conventional slides and partly with the help of G-banding and FISH techniques.

In some liquidators, who according to official documents, were exposed to external  $\gamma$ -irradiation in doses up to 500 mGy, over several days or several months in 1986, radioinduced cytogenetic effects have remained even 10–12 years after the accident — due to stabilisation of residual frequency of dicentric and centric rings (at a level of 0.5–1 per 100 cells in 30% people examined under 0.2 in control), due to the elevated rate of the stable cytogenetic markers (in range 0.5–4.5 per 100 cells in 45% individuals observed under 0.1 in control). In the group of liquidators with stable lymphopenia the frequency of abnormal monocentrics was in the

2. Ликвидаторы в основном 1986 г. (около 400 человек в течение всего периода наблюдения).

3. Сотрудники третьего и четвертого блоков ЧАЭС, в том числе работники объекта “Укрытие” (около 250 человек в течение 1991, 1994–1997 гг.).

4. Некоторые профессиональные группы (лесники, механизаторы сельского хозяйства), проживающие и работающие в зонах интенсивного загрязнения радионуклидами (пгт Полесское, 30 человек, 1991 г.).

5. Более 400 детей из следующих населенных пунктов:

— с. Большая и Малая Черниговка Житомирской обл. (1989 г.) — расположены в зонах жесткого радиационного контроля;

— с. Першотравневое (1990 г.) и пгт Народичи (1988–1991, 1995 гг.) Житомирской обл., с. Вильча (1992) Киевской обл. — расположены в зонах добровольного отселения;

— с. Выступовичи Житомирской обл. (1990, 1991 гг.), пгт Полесское Киевской обл. (1991, 1992 гг.) — расположены в зонах обязательного отселения;

— г. Киев (1990 г.), пгт Тростянец (1991 г.), г. Яготин (1996 г.) — условно контрольные группы сравнения.

6. Дети, эвакуированные из г. Припять в апреле 1986 г. и проживающие в Киеве (30 человек, 1995, 1996 гг.).

7. Группа “самоселов” из 5 сел, расположенных в северо-западном (с. Ильинцы, Лубянка) и юго-восточном (с. Опачичи, Куповатое, Городище) направлениях от ЧАЭС в 30-километровой зоне отчуждения (12 человек, 1995 г.).

У большинства обследованных (за исключением лиц, перенесших ОЛБ) предполагали радиационное воздействие малой интенсивности — в дозе до 250 мГр.

У всех обследованных определяли частоту как нестабильных хромосомных aberrаций, элиминирующихся со временем, так и аккумулирующихся при хроническом облучении стабильных повреждений хромосом, в основном выявляемых традиционным методом и выборочно — с помощью дифференциальной G-окраски и FISH-техники.

У части ликвидаторов, которые согласно документам 1986 г. в течение нескольких дней или месяцев получили дозы внешнего  $\gamma$ -облучения до 500 мГр, даже через 10–12 лет после аварии сохраняется радиоиндуцированный цитогенетический эффект как за счет стабилизации остаточной частоты дицентрических и кольцевых хромосом (на уровне 0,5–1 на 100 клеток у 30% обследованных, в контроле — 0,2), так и в результате сохранения повышенной частоты стабильных цитогенетических маркеров (с индивидуальным разбросом 0,5–4,5 на 100 клеток примерно у 45% обследованных, в контроле — 0,1). В группе ликвидаторов со стойкой лимфопенией аномальные моноцентрики выявляли с

range 0.1–4.0 per 100 cells in 95% of persons. These cytogenetic effects were revealed in delayed terms after radiation exposure and did not show the positive correlation with official doses of irradiation. This last can be connected with the individual peculiarities of the elimination of unstable and possibly stable chromosomal aberrations.

The comparison of the sensitivity of micronucleus and chromosome aberration assays (following the results of the examination of ChNPP third block personnel) confirmed that in conditions of human chronic irradiation by low doses the micronucleus test reflected only the whole mutagenic burden and couldn't serve as a specific test for the evaluation of radiation exposure. At the same time this test is quite acceptable as it is less laborious for the revelation of the latent genetic instability with the help of the "challenge" mutagenic exposure *in vitro*.

In all examined children living in contaminated territories not only was a significant increase in comparison with a period before accident in the mean frequency of aberrant metaphases, chromosome and chromatid type aberrations (including more than 10-fold growth in the mean group level of specific cytogenetic markers with essential interindividual fluctuations) revealed, but the trend to some elevation of the cytogenetic effects in time (mainly due to the accumulation of stable chromosome injuries under the preservation of the relatively constant level of unstable ones).

Received data testified to the continuation of mutagenic pressing on observed contingents and possibly to the predomination of induction over elimination of radioinduced chromosomal aberrations under prolonged irradiation with a low dose rate.

10 children living in Polesskoye and Narodichi expressed 18 multiaberrant cells (having from 3 to 11 radiodependent chromosome markers), including 3 so called "rogue" cells. The appearance of such cells can reflect not only the intensity of human radiation exposure, but bear testament to internal local irradiation of stem cells by deposited osteotropic radionuclides. The appearance of such multiaberrant cells (especially the specific "rogue" cells) in spite of the reason for their formation an unfavourable prognostic sign can be considered because of its possible ethiological role in cancerogenesis induction via protooncogenes activation.

In the exposed children's groups the trend to positive correlation between the severity of induced cytogenetic effects (especially in terms of summary rate both unstable and stable markers of radiation exposure) was revealed and the level of environmental contamination with Cs isotopes.

In the group of children evacuated from Pripjat town cytogenetic effect was also established even

частотой 0,1–4 на 100 метафаз примерно у 95% обследованных. Обнаруженный в отдаленные сроки цитогенетический эффект не коррелировал с документированными дозами облучения, что, очевидно, связано с индивидуальными особенностями элиминации нестабильных и, возможно, стабильных хромосомных aberrаций.

При сравнении чувствительности микроядерного теста и теста хромосомных aberrаций (на основании данных обследования сотрудников третьего блока ЧАЭС) подтверждено, что в условиях хронического облучения человека в малых дозах микроядерный тест отражает общую мутагенную нагрузку и не является специфическим для оценки воздействия ионизирующих излучений. Показана приемлемость использования микроядерного теста как менее трудоемкого для определения скрытой нестабильности генома с помощью тестирующего мутагенного воздействия *in vitro*.

У всех обследованных детей, проживающих на загрязненных территориях, обнаружили не только достоверное, по сравнению с доаварийными показателями, повышение среднегрупповой частоты хромосомных aberrаций разного типа (включая более чем в 10 раз повышение уровня специфических маркеров облучения по группам в среднем с существенными межиндивидуальными колебаниями), но и тенденцию к некоторому усилению цитогенетического эффекта с течением времени (в основном за счет накопления стабильных повреждений хромосом при сохранении относительно постоянного повышенного уровня нестабильных aberrаций).

Полученные данные свидетельствуют о продолжении мутагенного прессинга на обследованные контингенты и, возможно, о преобладании индукции над элиминацией радиоиндуцированных хромосомных aberrаций при постоянном облучении с низкой мощностью дозы.

У 10 детей, проживающих в пгт Полесское и Народичи, выявлено 18 мультиабerrантных клеток (содержащих от 3 до 11 различных радиозависимых маркеров), что отражает не только интенсивность, но и характер мутагенного воздействия и может быть показателем локального облучения стволовых гемопоэтических клеток за счет внутреннего поступления остеотропных радионуклидов. Появление так называемых нагруженных клеток (включая специфические rogue клетки), независимо от причины, считают неблагоприятным прогностическим признаком из-за их возможной этиологической роли в индукции канцерогенеза через активацию протоонкогенов.

При обследовании пострадавших детей обнаружили тенденцию к положительной корреляции степени выраженности цитогенетического эффекта (особенно по среднегрупповой суммарной частоте нестабильных и стабильных маркеров облучения) и плотности загрязнения почвы изотопами цезия.

У детей, эвакуированных из Припяти, даже через 9–10 лет после аварии наблюдали цитогенетический эф-

9–10 years after the Chernobyl accident which confirmed the high sensitivity of children to the mutagenic action of low radiation doses.

In so called “control” children’s groups (from Trostyanets and Kyiv) cytogenetic effects times increased by three times the background level estimated for spontaneous chromosome mutagenesis in peripheral human lymphocytes 20–30 years ago (2.7 and 1.19 aberrant cells correspondingly), but mainly due to the chromatid type aberrations. Such a tendency, mainly characterised by influence of chemical and biological mutagens has been revealed by many scientists over the world to be connected with the increased pollution of the environment.

The results of cytogenetic investigation of occupational groups chronically exposing to ionising radiation (tractor-drivers, foresters living and working on contaminated areas; personnel of the ChNPP, including “Shelter”), showed the additional input of occupational mutagenic exposure to the radioinduced cytogenetic effects. In foresters and tractor-drivers the individual frequency of radioinduced cytogenetic markers did not correlate positively with the activity of Cs isotopes in the human body, but the mean group cytogenetic effects depended on density of soil contamination by Cs isotopes in the of places of residence.

From the example of the workers’ groups from ChNPP the high sensitivity of the G-banding analysis for revealing the whole spectrum of stable radioinduced cytogenetic markers was established.

It has been confirmed that in the conditions of occupational contact with the sources of ionising irradiation the frequency of chromosomal aberrations can serve as one of the expositional tests for the evaluation of the harmful action of radiation exposure on human health.

The staff of the “Shelter” was a nonuniform group in terms of the induced cytogenetic effects — in terms of integral cytogenetic criteria (1–9.5% aberrant cells) as well as the level of specific cytogenetic markers of irradiation (0–5.5 dicentrics and centric rings sum and 0–3.0 abnormal monocentrics per 100 cells). In two persons from this group the frequency of stable chromosome aberrations accumulated over 10 years (established with the help of FISH technique) more than 20 times exceeded the age standard and was 29.2; 36.8 and 1.4 symmetric translocations per 100 cells accordingly which corresponded to 7–8 Gy of chronic radiation  $\gamma$ -exposure.

In residents of the Chernobyl 30-km exclusion zone the mean level of unstable chromosome aberrations (0.25–0.38 per 100 cells) significantly increased their control value and was the same in inhabitants from different villages. The mean group (0.17–0.58 per 100 cells) and individual (0.5–1.5 per 100 cells) frequencies of stable chromosome aberrations under

фект, что подтверждает высокую чувствительность детского организма к мутагенному действию ионизирующих излучений в малых дозах.

В так называемых контрольных группах детей (из пгт Тростянец и г. Киева) цитогенетический эффект в 3 раза выше спонтанного уровня, установленного для хромосомного мутагенеза в лимфоцитах периферической крови человека 20–30 лет тому назад (2,7 и 1,19% aberrantных клеток соответственно), но преимущественно за счет aberrаций хроматидного типа, характерных для действия химических и биологических мутагенов. Подобную тенденцию отмечают многие цитогенетики, связывая ее с ухудшением общей экологической обстановки.

При цитогенетическом исследовании профессиональных групп, подвергающихся хроническому облучению (механизаторы и работники лесничеств, проживающие и работающие на загрязненных территориях; сотрудники ЧАЭС и объекта “Укрытие”), обнаружили дополнительный вклад профессиональной компоненты в радиоиндуцированный цитогенетический эффект. У механизаторов и работников лесничеств не наблюдали положительной корреляции индивидуальной частоты цитогенетических маркеров облучения и активности изотопов цезия в организме, хотя среднegrupповой эффект зависел от плотности загрязнения почвы радионуклидами цезия в местах проживания.

При обследовании группы работников ЧАЭС отмечена высокая чувствительность метода анализа дифференциально окрашенных хромосом для выявления полного спектра стабильных радиозависимых показателей.

Подтверждено, что в условиях профессионального контакта с источниками ионизирующих излучений частота хромосомных aberrаций может быть одним из экспозиционных тестов для оценки повреждающего действия ионизирующих излучений на человека.

Сотрудники объекта “Укрытие” оказались весьма разнородной группой по степени выраженности индуцированного цитогенетического эффекта — как по интегральным цитогенетическим показателям (1–9,5% aberrantных клеток), так и по частоте радиоиндуцированных цитогенетических маркеров (0–5,5 дицентрических и кольцевых хромосом и 0–3 аномальных моноцентриков на 100 клеток). У 2 обследованных из этой группы частота аккумулярованных за 10 лет стабильных хромосомных aberrаций, установленная с помощью метода FISH, более чем в 20 раз превышала возрастную норму, составляя 29,2; 36,8 и 1,4 симметричных транслокаций на 100 клеток соответственно, что соответствует дозе хронического  $\gamma$ -облучения порядка 7–8 Гр.

У “самоселов” из 30-километровой зоны отчуждения среднegrupповой уровень нестабильных aberrаций хромосом (0,25–0,38 на 100 клеток) превышал их спонтанную частоту и достоверно не отличался у жителей разных населенных пунктов. При анализе равномерно окрашенных препаратов хромосом также отмечена тенденция к возрастанию, по сравнению со спон-

the conventional analysis also had trends to the elevation over the spontaneous level, but exceeded it by almost 7 times under the FISH analysis. These data testify as to the accumulation of cytogenetic effects in time under constant external and internal irradiation as to the high sensitivity of the FISH method for the discovery of such an effect. In terms of cytogenetic criteria mutagenic burden in this group was comparable with the same in populations of the other contaminated areas of Ukraine outside the exclusion zone (equal to zone of the voluntary resettlement).

In all the exposed groups the trend to the elevation of chromatid type aberrations frequency both individual (0.5–5.5 per 100 cells) and mean-group (1.2–2.6 per 100 cells) over their spontaneous level estimated two decades ago was established. It could be as a result of the radioinduced genomic instability and hence — the increased sensitivity to the action of the other environmental mutagens.

A special investigation of possible hidden chromosomal instability in the peripheral lymphocytes of irradiated persons, with the help of “challenge” or “testing” mutagenic exposure *in vitro* (both radiation and chemical), has established the trend to the appearance of the “adaptive response” in children’s groups from contaminated areas and the tendency to decrease of the chromosome resistance in the groups of clean-up workers and ChNPP personnel with essential interindividual fluctuations. Increased sensitivity of human chromosomes to additional mutagenic exposure *in vitro* as a predisposition to existing oncopathology is considered nowadays.

The data obtained was in good concordance with analogous data received by other scientists (Sevankaev A.V., Shevchenko V.A., Bochkov N.P., Maznik N.A. et al.) concerning the cytogenetic effects in somatic human cells on the model of chronic exposure to Chernobyl accident factors.

All these results confirmed the fact that cytogenetic analysis both in classic version (conventional staining) and especially with G-banding and FISH techniques can serve as sufficiently correct for the evaluation of hereditary structures state of somatic human cells in case of chronic radiation exposure of low intensity which permit us to use it for biomonitoring at the group’s level.

It has been established that even so called “low doses” of ionising radiation (250 mGy) under long-term exposure can be “double” owing to induction of specific injuries of chromosome structure in the human peripheral blood lymphocytes. Such injuries are not only the biomarkers of human radiation exposure but can lead to damage of the target cells’ functions and hence can induce stochastic and possibly some nonstochastic postirradiation effects.

таным уровнем, среднегрупповых (0,17–0,58 на 100 клеток) и индивидуальных (0,5–1,5 на 100 клеток) частот стабильных маркеров облучения, при использовании метода FISH — почти в 7 раз. Это свидетельствует как о накоплении цитогенетического эффекта со временем при постоянном внешнем и внутреннем облучении, так и о высокой чувствительности метода FISH для выявления такого эффекта. По цитогенетическим критериям мутагенная нагрузка у самоселов сопоставима с таковой у жителей загрязненных областей Украины за пределами зоны отчуждения (зона добровольного отселения).

Практически во всех группах пострадавших наблюдали тенденцию к возрастанию индивидуальной (0,5–5,5 на 100 клеток) и среднегрупповой (1,2–2,6 на 100 клеток) частоты aberrаций хроматидного типа, что может быть результатом радиоиндуцированной нестабильности генома и, следовательно, повышения чувствительности клеток к действию других мутагенных факторов.

При специальном исследовании возможной скрытой нестабильности хромосом лимфоцитов периферической крови у облученных лиц с помощью тестирующего мутагенного воздействия (радиационного и химического) *in vitro* на групповом уровне обнаружили тенденцию к возникновению так называемого адаптивного ответа у детей, проживающих на загрязненных территориях, и к снижению резистентности хромосом у ликвидаторов и работников ЧАЭС с существенными индивидуальными отличиями. Повышение чувствительности хромосом лимфоцитов к дополнительной мутагенной нагрузке *in vitro* расценивают в настоящее время как предрасположенность к развитию онкопатологии.

Полученные нами результаты в целом сопоставимы с данными других авторов (Севаньяев А.В., Шевченко В.А., Бочков Н.П., Мазник Н.А. и др.), изучавших цитогенетические эффекты в соматических клетках человека на модели хронического действия факторов Чернобыльской аварии.

Таким образом, проведение цитогенетического исследования как в классическом варианте, так и, особенно, методами дифференциальной и флюоресцентной окраски метафазных хромосом является достаточно корректным способом оценки состояния наследственных структур клеток при хроническом облучении человека в малых дозах, что позволяет использовать его для биомониторинга на групповом уровне.

Показано, что даже малые дозы ионизирующих излучений (250 мГр) при длительном действии могут быть “удваивающими” по цитогенетическим критериям, индуцируя специфические повреждения хромосом, которые являются не только биомаркерами мутагенного действия ионизирующих излучений на человека, но, приводя к нарушению функционирования клеток-мишеней, могут лежать в основе стохастических и, возможно, некоторых нестохастических пострадиационных эффектов.

Interindividual variability in the frequency of chromosomal aberrations under identical conditions of radiation exposure can serve as an indicator of individual reactions to mutagenic action which must be taken into consideration under the occupational selection of persons for further work with the radiation factor even under correct hygienic standards.

At the same time the received data permit us to suppose the existence of such levels of radiation under which individual cytogenetic effects can not be induced at all or can be induced but then can be repaired or can be induced but cannot be revealed even with the help of modern cytogenetic techniques. So it is the main limitation for the individual evaluation of low doses radiation exposure.

The future direction the further investigations seems to be cytogenetical monitoring using not only traditional, but the newest genetical methods which permit us to reveal specific injuries of separate chromosomes (for example, in the sites of oncogenes location) for the comparison of initial structures' genomic damages with the direct (oncopathology, teratology) and probably indirect (non-specific somatic diseases) radiation effects.

Such investigations give us the opportunity to determine the significance of human somatic cells chromosomes' injuries for the realisation of the delayed medical consequences of radiation exposure and thus to elaborate the quantitative cytogenetic criteria for the establishment of the risk groups.

Межиндивидуальная вариабельность частоты хромосомных aberrаций, наблюдаемая при идентичных условиях облучения, может служить показателем индивидуальной реактивности организма на действие мутагенных факторов, что следует учитывать при профессиональном отборе лиц для работы в условиях хронического облучения даже при соблюдении гигиенических регламентов.

Вместе с тем, полученные данные позволяют предположить существование уровней облучения, ниже которых цитогенетические эффекты у отдельных индивидов либо не индуцируются, либо индуцируются, но могут быть репарированы, или же не выявляются используемыми в настоящее время методами, что и является лимитирующим для индивидуальной оценки степени действия ионизирующих излучений в малых дозах.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется цитогенетический мониторинг с использованием не только традиционных, но и новых генетических методов, позволяющих, в частности, выявлять специфические повреждения отдельных хромосом (например, в местах локализации онкогенов) для сопоставления обнаруженных первичных структурных повреждений генома с прямыми (онкопатология, тератогенез) и непрямыми (неспецифические нарушения состояния здоровья) радиационными эффектами.

Такие исследования позволят определить значение повреждения хромосомного аппарата соматических клеток человека в развитии отдаленных медицинских последствий облучения и, в итоге, разработать количественные цитогенетические критерии для выделения групп риска.