

ГЛОСАРІЙ З РАДІАЦІЙНОЇ ЦИТОГЕНЕТИКИ

Е.А. ДЬОМІНА¹, І.Р. БАРИЛЯК², М.А. ПІЛІНСЬКА²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології

ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Україна, 03022, м. Київ, вул. Васильківська, 45

²Державна установа "Науковий центр радіаційної медицини" АМН України,

Україна, 04050, м. Київ, вул. Мельникова, 53

Аберації нестабільні (unstable aberrations) — порушення хромосом, які змінюють нормальний поділ клітини; перешкоджаючи мітозу, вони можуть зумовлювати їхню мітотичну загибель. В результаті вони зникають (елімують) з часом з популяції клітин, що діляться. До них належать ацентрики (одиначні та парні ацентричні фрагменти, ацентричні кільця, поліцентрики, центричні кільця. У більшості випадків виявляються в найближчі строки після опромінення людини і тварин.

Аберації стабільні (stable aberrations) — пошкодження хромосом, які не перешкоджають процесу клітинного поділу, передаються дочірнім клітинам і можуть зберігатися протягом життя індивідуума. До них належать реципрокні хромосомні транслокації, інверсії. Оскільки перебування такого типу не елімують в процесі клітинного поділу і накопичуються при тривалій радіаційній дії, вони виявляються у віддалені строки після опромінення людини і використовуються для біологічної дозиметрії. Крім того, виникаючи у статевих клітинах батьків, стабільні хромосомні аберації можуть передаватися з покоління в покоління (трансгенераційний ефект). Стабільні хромосомні аберації в лімфоцитах периферичної крові людини виявляються як при традиційному рівномірному (рутинному) забарвленні метафазних хромосом, так і при використанні диференційного G-забарвлення (повнота виявлення — ~ 20 % і 100 %, відповідно). З початку 90-х років минулого століття для виявлення стабільних хромосомних аберацій почали використовувати новішу технологію — флуоресцентну гібридизацію метафазних хромосом людини *in situ* з ДНК-зондами до цілих хромосом (FISH-WCP).

Аберації хромосом (chromosome aberrations) — порушення структури хромосом, узагальнена назва будь-якого з типів хромосомних мутацій. Виникають спонтанно або під впливом мутагенних чинників. Залежно від пошкодження однієї або обох хроматид розрізняють відповідно аберації хроматидного та хромосомного типів. Утворення різних типів аберацій пов'язано з позовжнім "розщепленням" хромосоми перед реплікацією і залежить від стадії мітотичного циклу, протягом якої відбувається мутагенна дія.

Аберації хроматидного типу (chromatid type aberrations) — порушення структури хромосом, які утворюються в наслідок пошкодження тільки однієї хроматиди. До них належать одиначні ацентричні фраг-

менти і хроматидні (симетричні та асиметричні) транслокації. Цей тип аберацій індукується під впливом іонізуючого випромінювання та хімічних мутагенів у кінці G_1 (пресинтетичної), S (синтетичної) і/або G_2 (постсинтетичної) фаз клітинного (мітотичного) циклу. У людини аберації хроматидного типу є цитогенетичними маркерами мутагенної дії хімічних і деяких біологічних агентів *in vivo*, а також при дії щільноіонізуючих випромінювань в G_0 фазі мітотичного циклу, інкорпорованих радіонуклідів.

Аберації хромосомного типу (chromosome type aberrations) — порушення структури хромосом, коли вони ще не розділені та функціонують як однострункові структури. Утворюються внаслідок пошкодження обох хроматид, тобто вздовж всієї хромосоми. До них належать парні ацентричні фрагменти, інтерстиціальні делеції (minutes, dots), ацентричні кільця, дицентрики та інші поліцентрики, центричні кільця, хромосомні транслокації — повні (реципрокні) і неповні, які при рівномірному забарвленні хромосом виглядають як аномальні моноцентрики, інверсії, інсерції. Виникають в G_0 (стадії спокою) і G_1 (пресинтетичній) фазах клітинного (мітотичного) циклу при дії іонізуючої радіації та радіоміметиків, є об'єктивними цитогенетичними маркерами опромінення людини (тотального і локального).

Акроцентрики (acrocentrics) — хромосоми, у яких центромера розміщена дуже близько до одного з кінців, завдяки чому хромосоми мають "V"-подібну форму. Короткі (p) плечі дуже маленькі і можуть закінчуватися невеликими точковими утвореннями (т.зв. супутниками).

Анеуплоїдія (aneuploidy) — змінений набір хромосом, в якому одна або

декілька хромосом відсутні (гіпоплоїдія) або представлені додатковими копіями (гіперплоїдія). Виникає під впливом зовнішніх або внутрішніх чинників, які призводять до нерозходження хромосом у мітозі та порушення збалансованої кількості хромосом в наборах. Залежно від кількості відсутніх або таких, що перевищують нормальну кількість хромосом у диплоїдному наборі розрізняють: нулісомики, моносомики, трисомики, полісомики.

У людини названі зміни обумовлюють розвиток хромосомних хвороб — синдромів Патау, Дауна, Тернера, Клайнфельтера та ін. Наприклад, при синдромі Дауна в диплоїдній клітині містяться три хромосоми 21 (замість двох). Деякі дослідники вважають, що підвищення частоти виникнення і розвитку синдрому Дауна характерне для місцевостей з підвищеним рівнем природної радіоактивності (наприклад, у штаті Керала в Індії). Виявлення анеуплоїдії при генетичному аналізі дозволяє визначити спадкове значення кожної хромосоми геному.

Антимутагенез (antimutagenesis) — феномен зниження частоти спонтанних або індукованих мутацій. Оскільки мутагенез — процес виникнення, формування і реалізації спадкових пошкоджень (мутацій), то антимутагенез — це процес запобігання закріпленню (становленню) мутації, тобто повернення первинно пошкодженої хромосоми або гена у вихідний стан. Вперше термін "антимутагенез" ввели А. Novick, L. Szilard (1952), описуючи зниження спонтанного рівня мутацій. Розрізняють дисмутагени — речовини, що зв'язують мутагени до початку їхньої біологічної дії в організмі або до їхнього потрапляння в організм, і біоантимутагени — речовини, які можуть відновлювати ДНК після пошкоджень. У нормі

антимутагенна система організму забезпечує генетичний гомеостаз, зберігаючи спонтанний рівень мутацій на визначеному відносно безпечному рівні. Найважливішими природними антимутагенами є вітаміни А, В, Е, а також ряд ферментів. У сучасних умовах антимутагени розглядають також як чинники, що поліпшують якість життя і знижують ризик захворювань, в етіології і патогенезі яких основну роль відіграє мутаційний компонент.

Апоптоз (apoptosis) — генетично запрограмована загибель і елімінація клітин, що нездатні до розвитку і нормальної життєдіяльності, здійснювані внаслідок запуску спеціальної програми послідовної активації низки ферментів. Одним із сигналів до запуску апоптозу є “виявлення” пошкоджень ДНК в точках перевірки (check points) клітинного циклу. Характерними морфологічними ознаками апоптичної або фізіологічної загибелі є стискування клітин і конденсація цитоплазми, руй-

нування клітинного ядра, ущільнення хроматину і міжнуклеосомна фрагментація ДНК, кінцевий розпад клітини з “відшнуровуванням” бульбашок, так званих апоптичних тілець. Відкритий в 50-і роки минулого століття як феномен інтерфазної загибелі лімфоцитів при дії радіації. Розрізняють три стадії генетично запрограмованого механізму апоптозу: стадія індукції (сигнальна), стадія активації шляхів реалізації (контролю і виконання) і стадія деградації (структурних змін) (P.Golstein, 1997). Втрата клітиною апоптичного потенціалу є однією з передумов злоякісного переродження. Найчастіше цьому сприяє інактивація гена *TP53*. У онкологічних хворих зі знизеним рівнем апоптичної загибелі лімфоцитів у відповідь на радіаційну дію має місце підвищена частота мутантних клітин за локусом Т-клітинного рецептора.

Ацентрики (acentrics) — безцентромерні структури, що відокремилися від хромосоми. До них належать оди-

База цитогенетичних даних для контрольної групи (cytogenetic database for control group) (Н.П.Бочков и соавт., 2001).

Показник	Середнє	Мінімум	Максимум	Стандартне відхилення	Стандартна помилка
Аберантні метафази	0,026183	0	0,715385	0,030089	0,000879
Хроматидні фрагменти	0,017568	0	0,584615	0,027721	0,00081
Хроматидні обміни	0,001073	0	0,146154	0,005522	0,000161
Парні фрагменти	0,007284	0	0,215385	0,011721	0,000342
Дицентрики з парними фрагментами	0,000548	0	0,023333	0,001954	0,0000571
Дицентрики без парних фрагментів	0,000296	0	0,013333	0,001228	0,0000359
Кільцеві хромосоми з парними фрагментами	0,0000385	0	0,013333	0,000521	0,0000152
Кільцеві хромосоми без парних фрагментів	0,0000719	0	0,01992	0,000761	0,0000222
Ацентричні інтерстиціальні делеції	0,000428	0	0,013333	0,001456	0,0000425
Симетричні обміни	0,000179	0	0,013333	0,000892	0,0000261
Всього хромосомних обмінів	0,001562	0	0,036667	0,003448	0,000101

ночні та парні ацентричні фрагменти, що утворилися внаслідок термінальних делецій, і ацентричні кільця (крапки, dots), що сформувалися внаслідок інтерстиціальних делецій. Під час мітозу такі фрагменти, не будучи пов'язаними з нитками веретена, можуть залишитися на "екваторі" клітини і, внаслідок цього, не потрапляють в ядра дочірних клітин, тобто втрачаються. Враховуються як самостійні аберації (вільні фрагменти) і як "супроводжувальні" обмінні аберації (наприклад, дицентричні та кільцеві хромосоми), утворюючись під час їхнього формування.

Біологічна (цитогенетична) дозиметрія (biological, cytogenetical dosimetry) — визначення величини поглинутої дози іонізуючого опромінення за змінами біологічних показників. До основних методів біологічної дозиметрії належать:

- аналіз частоти нестабільних хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові людини;
- аналіз частоти стабільних хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові людини;
- мікроядерний тест.

Найбільшою мірою поняттю "Біологічна дозиметрія" відповідає метод підрахунку аберацій хромосом (тобто цитогенетичний аналіз) у лімфоцитах периферичної крові людини після їхньої стимуляції мітогенами або в клітинах пунктатів кісткового мозку опромінених осіб. Аналіз аберацій хромосом є найефективнішим у випадках відносно рівномірного опромінення людей: спостерігається хороша відповідність між оцінками дози, які отримані цитогенетичними, фізичними і гематологічними методами. При цьому як калібрувальні використовують криві доза-ефект, що отримані в цитогенетичних експериментах *in vitro*. Поглинену дозу

визначають з найбільшою статистичною достовірністю за частотою дицентриків та інших поліцентриків (краще всього розпізнаваним типом аберації хромосом) або за сумарною частотою всіх аберацій і аберантних клітин. При цьому ознаками рівномірності опромінення будуть відповідність розподілу дицентриків по клітинах теоретичному розподілу Пуассона і відсутність істотних відмінностей між дозами, що обчислені за різними цитогенетичними показниками. При нерівномірній радіаційній дії (перепад доз більш ніж в 2–3 рази) середня частота, наприклад, дицентриків, відображає дозу, усереднену по всьому тілу, і є малоінформативною. Найкоректніша оцінка дози як в найближчі, так і, особливо, у віддалені строки після опромінення можлива на підставі частоти стабільної хромосомної аберації (транслокацій, інверсій, інсерцій), яка визначається при аналізі рівномірно забарвлених хромосом з груповим каріотипуванням (виявляється не більше 20 %): диференційно забарвлених хромосом з індивідуальним повним каріотипуванням ("золотий стандарт" виявляється близько 100 %), флуоресцентно забарвлених хромосом (FISH-WCP, через екстраполяцію на цілий геном даних, отриманих за трьома хромосомами, можлива деяка похибка). Межі виявлення радіаційної дії за допомогою аналізу хромосомних порушень у лімфоцитах людини лежать у діапазоні 20 — 200 МГр, що свідчить про високу чутливість хромосом лімфоцитів до опромінення; чутливість методів підвищується при збільшенні вибірки проаналізованих метафаз. Реєстрацію цитогенетичного ефекту, що індукується дією малих доз, доцільно проводити лише з метою біоіндикації променевого ураження, оскільки в інтервалах доз нижче 400–500 МГр

виявлено відхилення кривої “доза-ефект” від очікуваної лінійної залежності з наявністю плато (дозонезалежної ділянки на кривій). Це принципово ставить під сумнів правомірність використання цитогенетичних показників (променевих маркерів) з метою біодозиметрії в діапазоні малих доз радіації. Певний прогрес у розвитку біологічної дозиметрії пов’язують з методами оцінки точкових мутацій. Досліджуються мутації в п’яти генетичних локусах, що контролюють гемоглобін (Hb), глікофорин А, гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил трансферазу (HPRT), основний комплекс гістосумісності (HLA) і Т-клітинний рецептор (TCR). Для виявлення мутацій в локусах Hb і GPA використовують еритроцити, в останніх локусах — лімфоцити крові людини. Все вищезазначене належить більшою мірою до зовнішнього опромінення. Що ж до біологічної (цитогенетичної) дозиметрії внутрішнього опромінення, то, по-перше, накопичення дози радіації в клітині залежить від типу радіонукліда, тривалості його напіврозпаду, шляху потрапляння в організм людини, рівномірності розподілу і швидкості виведення з організму, здатності до депонування в органах і тканинах, фізичної і хімічної форми, а також розчинності радіоактивного матеріалу. По-друге, неможливо коректно оцінити дозу радіації (навіть якщо відомий рівень дії, спектр радіонуклідів, їхня фізична і хімічна форма) через виражені міжіндивідуальні відмінності в метаболічному статусі. І, нарешті, частоту аберацій хромосом можна визначати лише в клітинах, що доступні для цитогенетичного аналізу (у периферичних лімфоцитах або деяких інших клітинах-індикаторах), хоча біологічно значима доза може бути розподілена дуже нерівномірно і концентруватися в

інших клітинах-мішенях. Тому рівень аберантних лімфоцитів не завжди може коректно відображати загальне радіаційне навантаження на організм, радіопошкоджуваність окремих органів або загальний ризик для розвитку віддаленої патології. Для оцінки дози радіації при внутрішньому опроміненні необхідно розробляти і впроваджувати методи визначення генетичного ефекту в точці дії радіонукліду (наприклад, в клітинах щитовидної залози при дії радіонуклідів йоду).

В цілому, про наявність в організмі радіонуклідів достатньо добре свідчать методи фізичної дозиметрії.

Біологічна (цитогенетична) індикація променевого ураження організму (biological, cytogenetical indication of radiation exposure) — встановлення факту дії радіації на біологічний об’єкт, а також міри навантаження радіаційних пошкоджень, що залежить від комплексу чинників: величини поглиненої дози, її розподілу по критичних органах, якості радіації, потужності дози, індивідуальної радіочутливості. Цитогенетичними променевими індикаторами є дицентричні і кільцеві хромосоми, як ті, що супроводжуються парними фрагментами, так і без них. Цитогенетична індикація променевого ураження організму людини має велике значення для виокремлення груп підвищеного ризику серед опромінених контингентів щодо виникнення віддалених променевих наслідків, в т.ч. радіогенних новоутворень, гемобластозів.

Бластотрансформація лімфоцитів (lymphocytes blasttransformation) — перехід Т-лімфоцитів зі стану спокою в бластні форми, здатні до проліферації і подальшого диференціювання, що супроводжується морфологічними змінами лімфоцитів. У про-

цесі бласттрансформації в лімфоцитах індуюються біохімічні процеси, що призводять до інтенсифікації синтезу білка, РНК, ДНК, що забезпечує мітотичний поділ клітин. Здатність до бласттрансформації відображає функціональну активність імунокомпетентних клітин — лімфоцитів.

Велика доза (high dose) — до великих доз зараховують такі дози іонізуючих випромінювань, при дії яких більшість біологічних подій відхиляються від лінійної залежності. Стандартна модель радіобіології для пояснення дії високих доз радіації заснована на принципі мішені, якою є молекула ДНК. При цьому вважається, що пошкодження ДНК — тригери всіх подій, що призводять до біологічного ефекту, і що ключову роль належить двонитковим розривам ДНК. Нерепаровані або неправильно репаровані двониткові розриви призводять до загибелі клітин, мутацій, злоякісної трансформації і т. д. У радіаційній цитогенетиці дефініція “великих доз” також пов’язана з відхиленням частоти цитогенетичних показників від первинної лінійної залежності. Розрізняють діапазон середніх (1–5 Гр) і високих (5–12 Гр) доз рідкоіонізуючих випромінювань (Севанькаєв, 1987).

Варіації радіочутливості хромосом на різних стадіях мітотичного циклу лімфоцитів (variations of chromosomes radiosensitivity in different stages of lymphocytes mitotic cycle)

— в першій половині мітотичного циклу переважають індювані рідкоіонізуючою радіацією обмінні аберації, а по мірі просування клітин по циклу відбувається зсув у бік фрагментів і в G2-стадії спектр аберацій представлений, в основному, фрагментами. Відношення обмінних аберацій до фрагментів в першій половині мітотичного циклу до-

рівнює ~ 2, потім воно поступово знижується за рахунок зменшення кількості обмінних аберацій і з 30-ої години циклу становить менше 1. В цілому, вихід фрагментів протягом клітинного циклу стабільніший, ніж вихід обмінів. Це пов’язано з тим, що процеси спіралізації та деспіралізації, що відбуваються впродовж мітотичного циклу, повинні більш відбиватися на виході обмінних аберацій, утворення яких на відміну від фрагментів, пов’язане з просторовим взаємовідношенням хромосом. Зі збільшенням дози опромінення радіочутливість хромосом лімфоцитів людини в культурі по стадіях циклу стає більш диференційованою: різко позначаються максимум (G1– і G2-стадії) і мінімум (S-стадія) радіочутливості хромосом лімфоцитів.

Ген (gene) — структурна одиниця спадковості, що є певною послідовністю нуклеотидів у ДНК, яка входить до складу хромосом, і що містить генетичну інформацію (генетичний код) про певний білок; обумовлює певну функцію в організмі або забезпечує транскрипцію іншого гена. На ДНК-матриці гена синтезується інформаційна РНК, яка потім є матрицею для синтезу білка. Ген дискретний, контролює певною мірою обмін речовин в організмі, надаючи тим самим специфічну дію на прояв однієї або декількох ознак. Найважливіша властивість генів — поєднання їхньої високої стабільності (незмінності у ряді поколінь) зі здатністю до успадкованих змін — мутацій, що є основою мінливості організмів.

Ген домінантний (dominant gene) — один з пари алельних генів, який пригнічує в гетерозиготному стані реалізацію програми іншого (рецесивного) гена.

Ген летальний (lethal gene) — ген, який сприяє зменшенню життєздатності зародка аж до його загибелі.

Ген-модифікатор (gene-modifier) — ген, що підсилює або послаблює прояв іншого гена. Це все категорії взаємодії генів. В той же час, термін відноситься до генів, що обумовлюють перехідні форми взаємодії генів. Ген-модифікатор підсилює або послаблює прояв ознаки.

Ген-мутатор (gene-mutator) — ген, який здатний різко змінити мутабельність організму. Дія гена-мутатора пояснюється тим, що він може змінювати ДНК-полімерази, вплив яких призводить до індукції мутацій. Частота спонтанної мутації одного і того ж гена в різних генотипічних середовищах може змінюватися.

Ген структурний (structural gene) — ген, що кодує синтез певних макромолекул. Продуктом його первинної активності є або іРНК і далі поліпептид, або рРНК і тРНК. Він містить інформацію про амінокислотні або нуклеотидні послідовності макромолекул. Виокремлюють такі структурні гени: ті, що кодують амінокислотні послідовності структурних (колаген) і ферментативних білків; ті які кодують амінокислотні послідовності білків, що функціонують у всіх клітинах; кодуючі послідовності нуклеотидів у молекулах рРНК і тРНК.

Ген-супресор (gene-suppressor) — ген, який обумовлює пригнічення прояву неалельного гена мутанта, внаслідок чого фенотипічні ознаки даної особини не змінюються. Гени-супресори пухлин (наприклад, ген *TP53*) кодують білки, що працюють як негативні регулятори клітинних процесів (внутрішньоклітинна передача сигналів, які контролюють проліферацію клітин; транскрипція, апоптоз, репарація ДНК та ін.). Втрата функції цього продукту або елімінація його з клітини, частіше в разі мутацій обох алелей гена, призводить до злоякісної трансформації клітин.

Такі мутації називають інактивувальними.

Гена пенетрантність (gene penetration) — частота фенотипічного прояву гена в популяції особин, що є його носіями; виражається у відсотках. Наприклад, пенетрантність гена рівна 75 %, що означає, що лише в 3/4 особин, які мають даний ген, виявляється його фенотипічний ефект.

Гена експресивність (gene expressivity) — сила дії гена, що характеризується мірою фенотипічного прояву ознаки, яка контрольована даним геном. Залежить від взаємодії даного гена із зовнішніми умовами і генотипічним оточенням (дія інших генів).

Генеративні мутації (generative mutations) — мутації, що виникають у статевих клітинах.

Генетика радіаційна (radiation genetics) — розділ генетики, який вивчає дію іонізуючих випромінювань на спадковість і мінливість рослинних і тваринних організмів.

Генетичні карти хромосом (genetical maps of chromosomes) — схеми відносного розташування генів у хромосомах, що дозволяють передбачати характер успадкування ознак організмів, що вивчають.

Генетичні наслідки радіаційної дії (genetic consequences of radiation exposure) — розрізняють ранні та віддалені генетичні наслідки опромінення. Ранні генетичні наслідки радіаційної дії виявляються в загибелі потомства опромінених батьків на різних етапах онтогенезу (від презиготної до ранньої постнатальної стадії); у появі вроджених вад і аномалій розвитку; у порушенні фертильності (аж до стерильності). Так само, як і ранні соматичні ефекти, вони пов'язані з деструкцією тканини внаслідок загибелі клітин. Віддалені генетичні наслідки дії радіації

— це канцерогенез і фізіологічна неповноцінність потомства опромінених батьків.

Генетичний баланс (genetic balance) — поєднання генів, хромосом і геномів у зиготі, які забезпечують життєздатність і нормальний розвиток у період онтогенезу.

Генетичні дослідження (genetic researches) — дослідження, які виконують на молекулярному і хромосомному рівнях. Перспективними напрямками таких досліджень є оцінка, прогнозування і мінімізація наслідків радіаційної дії на здоров'я людини, вивчення особливостей і прогнозування віддалених медичних ефектів опромінення, що мають мутаційну компоненту (мультифакторіальні хвороби, частину з яких зараховують до нестохастичної соматичної патології, мультисистемні аномалії розвитку, які обумовлені мультилокусними мікроделеціями хромосом, онкопатологія).

Генетичний ризик (genetic risk) — вірогідність появи певного спадкового захворювання. Метою оцінки генетичного ризику є передбачення ефектів дії мінімальної дози радіації (яка спричиняє підвищення частоти мутацій) на частоту виникнення спадкових хвороб у популяції, тобто тій патології, етіологічними чинниками якої є хромосомні, геномні та генні мутації. Загальна кількість хвороб зі встановленою мутаційною компонентою становить близько 1500. На підставі нових концептуальних підходів переглянуто оцінку генетичного ризику для поколінь опромінених осіб, яка, порівняно з колишніми оцінками, зросла в 1,8 — 2,8 рази.

Геном (genome) — повна послідовність нуклеотидів ДНК; загальна генетична інформація, що міститься в хромосомах клітин певного організму, або генетичний склад клітин. Досягнення

молекулярної генетики внесли істотний вклад у розуміння того, які структурні і функціональні зміни в генах лежать в основі виникнення спадкової патології. Встановлено, що загальна кількість ДНК у соматичній клітині складає $6,4 \times 10^9$ пар нуклеотидів, у статевій клітині, відповідно, в 2 рази менше. 95 % ДНК локалізовано в хромосомах; частина хромосомної ДНК — це ДНК з унікальною послідовністю пар нуклеотидів, інша частина — з послідовностями пар нуклеотидів, що повторюються. Частина ДНК, що кодує білки, складає всього 3–5 % від ДНК з унікальною послідовністю. Ділянки з послідовностями, що повторюються, розрізняються як довжиною кожного повтору і кількістю повторів. Мікросателіти складаються з 2–8 пар нуклеотидів, мінісателіти — з 10–100,000 пар нуклеотидів. Міні- і тандемні повтори мікросателітів розкидані по всьому геному і є унікальною для кожної людини комбінацією за кількістю тандемних повторів у різних локусах і за кідькістю таких локусів, що характеризує генетичний поліморфізм людини. 5 % ДНК (т.зв. 25-а хромосома людини) зосереджено в мітохондріях; мітохондріальний геном відрізняється від ядерного геному за низкою ознак. Зовсім невелику кількість складають окремі кільцеві молекули ДНК в ядрі і цитоплазмі.

Геноміка (genomic) — новий напрямок в генетиці, який вивчає загальні принципи побудови геному і його структурно-функціональну організацію; серед його завдань — секвенування, картування та ідентифікація функцій генів і позагенних елементів.

На основі результатів секвенування встановлено, що в геномі людини міститься від 30.000 до 40.000 генів (а не 70 000 — 100 000, як вважалося раніше). Гени людини більш комплексні

порівняно з генами інших вивчених організмів. Кількість білкових продуктів, що синтезуються, у людини, очевидно, в 1,5–2 рази більше від кількості генів. Більшість генів мають розмір до 50 000 — пар нуклеотидів. Секвенування геному дозволило скласти повніші генетичні карти для всіх хромосом людини, тобто схеми розташування в хромосомах тих генів, патологічні мутації в яких призводять до спадкових хвороб (т.зв. патологічна анатомія геному людини).

Геномні мутації (genome mutations) — зміна кількості хромосом у клітинах.

Генотип (genotype) — 1. Сукупність генів індивіда або вся генетична інформація організму, яка локалізована в хромосомах. Може відноситися до конкретної пари алелей, які індивід має в даній ділянці геному. 2. Сукупність спадкових чинників, що входять у геном і визначають розвиток ознак організму. Генотип обумовлює норму реакції організму в умовах зовнішнього середовища, що змінюються. Термін запропонований данським біологом В. Іогансенем у 1909 р.

Генофонд (genofund) — сукупність усіх генів даної популяції або вигляду з властивими даній групі організмів частотами мутацій. Термін введений А.С. Серебровським у 1928 р. і позначає алельний склад популяції. На рівні організму поняття генофонду ототожнюється з його генотипом. Геном людини містить близько 30 тисяч генів, що складає приблизно 3 млрд пар нуклеотидів ДНК. Основним результатом еволюції геному людини є досягнення певного рівня стабільності, завдяки чому підтримується існування виду *Homo sapiens*. Геном може працювати в оптимальному режимі (в межах норми реакції) і зберігати свою надійність

(або мінімальному рівні впливу) в клітинах екзогенних мутагенів і геномодуляторів; оптимальному рівні ендогенних мутагенів і геномодуляторів і нормальному функціонуванню генно-регуляторних систем. Захист і збереження генофонду народонаселення України є однією з актуальних проблем. В 1992–1997 роках в Україні працювала Державна науково-технічна програма “Захист генофонду населення України” (науковий керівник — І.Р.Бариляк).

Гени-опікуни (gene-caretakers) — гени, продукти яких відповідають винятково за підтримку генетичної стабільності. Зокрема, такі білки забезпечують розпізнавання і видалення пошкодженої ДНК, посилення толерантності геному до пошкоджень, запобігання “помилкам” у період реплікації ДНК або її репарації. Дисфункція генів-опікунів призводить до зменшення точності та ефективності реплікації та репарації ДНК, що обумовлює генетичну нестабільність. Мутації генів-опікунів можуть бути відповідальними за формування мутаторного фенотипу. А. Ropen і В. Glickman (2001) описали властивості 125 генів людини, які кодують білки репараційних систем клітини.

Гетероплоїдія (heteroploidy) — явище, що обумовлює порушення генного балансу внаслідок неодноразового збільшення або зменшення кількості окремих хромосом у наборі.

Гетерохроматин (heterochromatin) — збіднена генами сконденсована ділянка хромосоми, генетично неактивна в інтерфазі. Складається з послідовностей ДНК, що повторюються, відносно багатих АТ парами основ і пізно реплікуються в клітинному циклі. Гетерохроматин зберігає компактну спіралізовану структуру на всіх стадіях клітинного циклу. В метафазних хромосомах при диференційному G- і C-за-

барвленні має вигляд темніших інтенсивно забарвлених смуг. Локалізований, в основному, поблизу центромери, хоча його окремі ділянки розкидані вздовж усієї хромосоми. Втрата навіть значних ділянок гетерохроматину не є летальною для клітини. Саме гетерохроматинові ділянки хромосом контролюють метаболізм і функціонування еухроматину.

G1–період (G1–period) — передсинтетичний період клітинного циклу між утворенням клітини і початком реплікації ДНК, впродовж якого здійснюється підготовка до реплікації ДНК. Показано, що в G1–періоді відбувається часткове активування системи репарації, обумовлене, в першу чергу, деконденсацією хроматину. При опроміненні клітин у цьому періоді найбільш характерна індукція обмінів хромосомного типу, вихід яких відповідає лінійно-квадратичній залежності від дози. Індукція опроміненням абераций хроматидного типу впродовж всього передсинтетичного періоду (3–8 на 100 метафаз) свідчить про потенційний характер первинних пошкоджень.

G2–період (G2–period) — період клітинного циклу між закінченням синтезу ДНК і вступом клітини до поділу, впродовж якого здійснюється підготовка до мітозу. Є найбільш радіочутливим періодом мітотичного циклу. При опроміненні в G2–періоді індуються аберації хроматидного типу, вихід яких відповідає лінійній залежності від дози. При великих дозах можуть бути відхилення від цієї залежності з утворенням плато.

G1–, G2–блоки (G1–, G2–blocks) — радіаційно індуквані затримки, обумовлені активацією точок перевірки клітинного циклу в G1– S- і G2 -періодах. В основі блокування на межі S/G2 є порушення синтезу ДНК, тобто пору-

шення утворення компонентів ядра, синтез яких у нормальних умовах клітинного метаболізму відбувається найінтенсивніше в даному періоді мітотичного циклу.

Гіпертермія (у цитогенетиці) (hyperthermia in cytogenetics) — під впливом променевої гіпертермії (42°C, 1 ч) відбувається зміна форми кривої “стадія-ефект” у бік зменшення відмінностей радіочутливості хромосом по стадіях мітотичного циклу, в основному, за рахунок підвищення виходу абераций хромосом хроматидного типу (делецій) у стадії синтезу ДНК — приблизно в 1,5–2,0 рази порівняно з опроміненням. Найбільш виражений цитогенетичний постпроменевий ефект гіпертермії у стадії синтезу ДНК пов’язують з термічним пригніченням репаративних процесів. Аналіз форми дозових кривих показав, що при поєднаному впливі опромінення і гіпертермії при різних дозах іонізуючого випромінювання модифікуючий ефект гіпертермії різний — зростання кількості абераций хромосом із підвищенням дози йде дещо повільніше.

Гібридизація *in situ* (in situ hybridisation) — гібридизація між денатурованою ДНК клітин на предметному склі та міченою радіоактивними ізотопами або флуоресцентними барвниками (флуоресцентна *in situ* гібридизація, fluorescence *in situ* hybridization — FISH) ДНК комплементу. Метод FISH-WCP з флуоресцентними зондами (probes) до цілих хромосом (whole chromosome painting) належить до методів молекулярної цитогенетики, його використовують для виявлення стабільної хромосомної аберації, частота якої є кількісним критерієм дози опромінення, тобто для біологічної дозиметрії. Метод FISH з флуоресцентними зондами до певних локусів деяких хромосом

використовують також з метою діагностики онкологічних захворювань.

Глікофориновий (ГФА) тест (GPA assay) — метод був розроблений в Ліверморській Національній лабораторії США в 1985 р. як один із нових методів оцінки. Метод заснований на реєстрації частоти гемізиготних (NO) і гомозиготних (NN) еритроцитів в MN гетерозиготних особин, що появляються в периферичній крові в результаті мутагенної дії на геном кровотворних стовбурових клітин. Вважають, що ГФА-тест може бути кумулятивним дозиметром, що оцінює дозу радіації, отриману людиною протягом життя, за частотою гемізиготних (NO) еритроцитів. На думку розробників, ГФА метод може бути також прогностичним тестом для передбачення виникнення онкопатології в опромінених індивідуумів (за частотою np-варіантних еритроцитів). На сьогодні вважають, що ГФА тест може служити доповненням до цитогенетичних методів індикації та дозиметрії радіаційної дії.

Двониткові розриви ДНК (two-strand DNA breaks) — розриви двох ланцюгів (ниток) комплементу ДНК, що лежить в основі утворення аберації хромосом, внаслідок чого відбувається порушення просторової структури хроматину і прочитування (транскрипції) спадкової інформації. Утворення двониткових розривів ДНК є критичною подією для клітини, яка може зумовити її проліферативну загибель. Теоретично двониткові розриви можуть виникнути за рахунок двох механізмів: під час проходження однієї зарядженої частки або гамма-фотона через структуру молекули ДНК (у одному треку відбуваються розриви двох опозитних нуклеотидів); внаслідок близького розташування нуклеотидів, пошкоджених у двох треках (Гродзінсь-

кий, 2000). У першому випадку кількість двониткових розривів прямо пропорціональне значенню поглиненої дози, в другому — відповідає квадрату дози.

Делеція (deletion) — тип хромосомної мутації, при якій втрачається ціла хромосома або її ділянка (partial deletion); тип генної мутації, при якій втрачається ділянка молекули ДНК. Термінальна делеція (terminal deletion) — це втрата кінцевої частини хромосоми; інтерстиціальна делеція (interstitial deletion) — це втрата хромосомного матеріалу всередині хромосоми, між її кінцями.

Диференціальне G-забарвлення хромосом (G-banding) — спеціальна обробка препаратів хромосом трипсином з подальшим забарвленням барвником Гімза, внаслідок чого виявляється чітке чергування світлих і темних смуг впоперек метафазних хромосом. Для кожної хромосоми характерний специфічний “малюнок”, що дозволяє безпомилково ідентифікувати індивідуальні хромосоми або їхні ділянки (сегменти) і дає можливість виявляти в повному об’ємі весь спектр аберацій, що індукуються іонізуючим випромінюванням у лімфоцитах периферичної крові людини *in vitro* та *in vivo*. Аналіз диференціально забарвлених хромосом людини вважається “золотим стандартом” для виявлення стабільної хромосомної аберації, що індукується іонізуючою радіацією в найближчі та віддалені терміни після опромінення.

ДНК (DNA) — дезоксирибонуклеїнова кислота; є матеріальною основою спадковості та основною молекулярною мішенню в клітині при дії іонізуючих випромінювань. Максимальна її кількість знаходиться в хромосомах; невелика частина — в мітохондріях (мітохондріальна ДНК). Двониткові розриви ДНК значною мірою відпові-

дальні за формування хромосомної аберації і ту частину з них, яка може зумовити злоякісний ріст. Опромінення в інтервалі малих доз спричиняє достовірне збільшення частоти аберацій хромосом, що згодом може стати причиною злоякісної трансформації клітин. Існує уявлення про те, що структурні мутації, які формуються внаслідок подвійних розривів ДНК, відіграють надзвичайно важливу роль у канцерогенезі, значно більшу, ніж точкові мутації.

Доза генетично значима (genetically significant dose) — 1. Середній показник популяції, який оцінює генетичну значущість опроміненя з урахуванням кількості очікуваних дітонароджень в опроміненних індивідуумів. 2. Міра радіаційної безпеки, пов'язаної з генетичними наслідками опромінення популяції, що враховує нерівномірність розподілу еквівалентної дози серед її індивідуумів. Одиницею виміру є зиверт (Зв).

Доза подвоєна (doubling dose) — доза іонізуючого випромінювання, що спричиняє збільшення в два рази кількості певних спонтанних біологічних змін, наприклад, мутацій або злоякісних пухлин в одному поколінні популяції. Величина, зворотна подвоєній дозі, характеризує відносний мутаційний ризик на одиницю дози. За цитогенетичними критеріями доза, що подвоює частоту спонтанних хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові людини, належить до категорії так званих “малих доз” і знаходиться в діапазоні ~ 25 — 250 мГр, що підтверджене результатами цитогенетичного обстеження як дитячого і дорослого населення забруднених радіонуклідами територій, так і ліквідаторів наслідків Чорнобильської аварії (Пілінська, 2001).

“Доза-ефект” криві (dose-effect curves) — криві, що описують залежність ураження біологічного об'єкта від величин поглинутих доз опромінення. Переважна кількість досліджень у галузі радіаційної цитогенетики присвячена вивченню залежності “доза — ефект”. Це обумовлено тим, що з кількісних радіобіологічних закономірностей найістотніший зв'язок дози опромінення і величини індукованого нею ефекту. Досягненнями в галузі кількісної радіаційної цитогенетики сучасна наука перш за все завдячує М.В. Лучникові та його послідовникові А.В. Севанькаєву. Для об'єктивної оцінки результатів важливо враховувати методологію інтерпретації характеру дозових кривих. Найпопулярнішою є так звана лінійно-квадратична модель, яку розвинено на основі мікродиметричних концепцій, які Келлерер і Россі сформулювали в своїй відомій теорії дуальної дії. У рамках цієї моделі дозові криві, проміжні між лінійною і квадратичною (а такі — більшість дозових кривих, описаних у літературі), пояснюються тим, що енергія, яка повинна поглинутися в мішені для формування біологічного ефекту, може бути отримана в результаті як одного, так і двох попадань. У зв'язку з цим, криві описують рівнянням $Y = \alpha D + \beta D^2 + C$ і вважають, що коефіцієнти, що стоять перед D і D^2 , відображають відносну роль двох механізмів. Відношення α і β дає величину λ , яка відповідає тій дозі, при якій роль одно- і двоударного компонента однакова. З величини λ можна, знаючи мікрогеометричні константи даного вигляду випромінювання, визначити об'єм мішені. Проте цитогенетичні дослідження останніх років, хоча і не спростовують лінійно-квадратичну модель, але досить переконливо доводять, що вона може бути застосована

не в усіх випадках. Розроблений метод апроксимації цитогенетичної залежності “доза — ефект” на основі лінійної регресії сплайна призводить до точніших результатів (менша середньоквадратична помилка порівняно з лінійною і лінійно-квадратичною моделями) і дозволяє прогнозувати ефект виходу кривої “доза — ефект” на плато (Дьоміна, 2001).

Елімінація аберацій хромосом і аберантних клітин (elimination of chromosome aberrations and aberrant cells) — зникнення клітин з ушкодженими хромосомами з пулу циркулюючих лімфоцитів периферичної крові й стовбурних клітин кровотворних органів. Має важливе значення при оцінці радіоіндукованого цитогенетичного ефекту у людини. Швидкість елімінації хромосомних аберацій і аберантних клітин у ряді клітинних поколінь лімфоцитів вивчена, в основному, у дослідах *in vitro*. Показано, що при проходженні першого мітозу елінується приблизно 50 % радіаційно-індукованих нестабільних аберацій і близько 40 % аберантних клітин; у наступних поділах швидкість елімінації зростає з підвищенням дози опромінення.

Еухроматин (euchromatin) — збагачені активними генами ділянки хромосом, що мають вигляд дуже світлих смуг при диференційному G- і C- забарвленні. Протягом інтерфази еухроматин деспіралізується й виявляє транскрипційну активність. Втрата або зміна навіть найменшої частки еухроматину спричиняє життєво важливі наслідки для клітини. При опроміненні культури лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* ушкодження хромосом в основному виникають в еухроматинових ділянках.

Ефект Дубиніна (Dubinin’s effect) — інактивація домінантного алеля

внаслідок розриву хромосоми в місці його локалізації з подальшою транслокацією у місце розриву фрагмента з іншої хромосоми.

Ефект свідка (bystander effect) — “позамішеневий” ефект дії іонізуючої радіації. Суть цього ефекту полягає в ушкодженні клітин, через які не проходили треки іонізуючих часток при опроміненні популяції клітин. Характеризується вторинними змінами в клітинах, які не були безпосередньо опромінені, однак перебували поблизу від опромінених. Цей феномен був вперше описаний в 1992 р. Н. Nagasawa і J. Little. Ними було зазначено, що вплив альфа-випромінювання в малій дозі (менш 1 % уражених радіацією ядер клітин) призводило до утворення сестринських хроматидних обмінів майже в третині клітин, що були при опроміненні. Опосередкований вплив опромінення доведено цитогенетичним ефектом в інтактних лімфоцитах при обробці їх *in vitro* плазмою від індивідів, опромінених *in vivo*.

Зонд генетичний (probe) — короткий відрізок ДНК відомої структури або функції, мічений радіоактивною сполукою або флуоресцентним барвником, здатний до гібридизації *in situ* з частиною комплементу ДНК (на цілій хромосомі або її ділянці). Флуоресцентні зонди до цілих хромосом (whole chromosome painting) використовуються для виявлення стабільних цитогенетичних маркерів опромінення людини (див. гібридизація *in situ*). ДНК-зонди бувають двох типів — непрямі та прямі, залежно від того, яким чином вони мічені. Локус-специфічні ДНК-зонди (LSI — locus-specific identifiers) — ДНК-зонди, які гібридизуються з унікальними (що не повторюються) послідовностями ДНК. Призначені для виявлення діагностично і прогностично значимих у ге-

матології, у тому числі, радіаційної, транслокацій, делецій, інверсій. ДНК-зонди до теломерних ділянок хромосом (TEL — telomeric probes) — призначені для виявлення делецій і перебудов, що зачіпають кінцеві ділянки плечей хромосом. Теломерні ДНК-зонди специфічні для р або q плечей хромосом і комплементарні ділянки завдовжки близько 300 kb від кінця хромосоми. ДНК-зонди до центромерних ділянок (Сер-centromeric probes) — містять короткі послідовності, які комплементарні специфічні для хромосом ДНК-повторів альфа-сателітів, що локалізовані в центромерних ділянках хромосом.

Затримка поділу клітини (delay of cells mythos) — універсальна реакція клітин на опромінення, що полягає в тимчасовій зупинці поділу, так званий “радіаційний блок мітозів”. Ефект виявляється в усіх клітинах опроміненої популяції незалежно від того, виживе клітина надалі чи загине. Зі збільшенням дози радіації зростає величина реакції (затримки) кожної з опромінених клітин. Час затримки поділу клітини значною мірою залежить також від стадії клітинного циклу. Клітина найчутливіша до дії іонізуючої радіації в кінці G1-фази (перед початком синтезу ДНК) і перед вступом до мітозу, тобто в самому кінці G2-фази. При опроміненні в S і G2-фазах час затримки мітозу максимальний, при опроміненні безпосередньо у мітозі він мінімальний: почавши мітоз, практично всі клітини завершують його без затримки. Розрізняють зворотну (при малих, середніх і сублетальних дозах) і повну (при великих дозах) затримку мітозів. У останньому випадку клітина живе, досягаючи великих розмірів, у ній може продовжуватися синтез ДНК і збільшуватися

кількість хромосомних наборів, але поділитися клітина не може і, зрештою, гине.

Ідіограма (idiogramme) — схематичне систематизоване узагальнення каріотипу з обліком усіх морфологічних деталей — розмірів хромосом, довжини плечей хромосом, розташування центромери і плечей щодо її вторинної перетяжки і супутників, розподілу гетеро- і еухроматину. Ідіограма метафазних хромосом людини представлена такими групами хромосом:

- Хромосоми групи А — три пари найдовших хромосом (1 — 3), кожна з яких можна легко індивідуалізувати навіть при рівномірному забарвленні. Хромосоми 1 і 3 є метацентриками; хромосома 2 — субметацентрик.

- Хромосоми групи В — дві пари хромосом (4, 5); вони коротші від хромосом групи А і є субметацентриками. При рівномірному забарвленні важко відрізняються одна від одної.

- Хромосоми групи С — сім пар ауtosом (6 — 12) і статеві Х хромосома. Всі хромосоми — середніх розмірів, із субмедіальним розташуванням центромери. При рівномірному забарвленні їх важко індивідуалізувати.

- Хромосоми групи D — три пари хромосом (13 — 15) середніх розмірів з майже термінальним розташуванням центромери (acrocentрики); часто мають супутники на коротких плечах. При рівномірному забарвленні морфологічно подібні.

- Хромосоми групи Е.

- Хромосоми групи F.

- Хромосоми групи G — дві пари ауtosом (21, 22) і статеві Y хромосома. Ауtosоми практично не відмінні; Y-хромосома дещо довша і може мати вторинну перетяжку на довгому плечі.

Ізохромосома (isochromosome)

— метацентрична хромосома, плечі якої мають ідентичну генетичну інформацію (iso- = однаковий).

Інверсія (inversion)

— тип хромосомної мутації (внутрішньохромосомна аберація), при якій в наслідок двох або більшої кількості розривів ділянка хромосоми повертається на 180° довкола поперечної осі, що змінює порядок розташування генів (в межах одного хромосомного плеча — парацентрична (симетрична) інверсія, обох плечей з включенням центромери — перичентрична (асиметрична) інверсія). Належить до стабільних цитогенетичних маркерів опромінення людини. При традиційному (рівномірному) забарвленні метафазних хромосом людини можна виявити лише перичентричну інверсію в разі утворення аномального моноцентрика (з нетиповим співвідношенням довгих і коротких плечей); при диференційному G-забарвленні обидва типи інверсій визначаються в 100 % випадків. Інверсія не призводить до втрати генетичного матеріалу, проте послідовність генів у ділянці хромосом змінена на зворотну.

Ін віво (in vivo) — характеристика (дослідження) конкретних біологічних процесів в умовах цілісного живого організму, у тому числі при його опроміненні.

Ін вітро (in vitro) — дослідження біологічних процесів в експерименті в умовах ізоляції клітин, системи і т.д. від всього організму, тобто в умовах “пробірки”. Наприклад, опромінення культури лімфоцитів периферичної крові людини в широкому діапазоні доз на різних стадіях мітотичного циклу з подальшим аналізом аберації хромосом — для побудови калібрувальних кривих (біодозиметрія), з метою вивчення механізмів радіаційного мутагенезу, для

оцінки механізмів дії мутагенів, антиму-тагенів, радіопротекторів та ін.

Індивідуальна радіаційна чутливість людини (individual human radiation sensitivity)

— чутливість конкретного індивіда до дії іонізуючого випромінювання. При оцінці загальної радіаційної чутливості людини індивідуальні відмінності нівелюються. Якщо інтенсивність стресової дії велика, то індивідуальні особливості людей не відіграють вирішальної ролі, оскільки обсяг пошкоджень перевищує захисно-компенсаторні можливості організму. Тому облік індивідуальної радіаційної чутливості особливо важливий в діапазоні дії малих і середніх доз радіації.

Одним з перспективних підходів до вивчення індивідуальної радіаційної чутливості людини є оцінка цитогенетичного ефекту в лімфоцитах периферичної крові, індукованого тестом-опроміненням або дією радіоміметика блеоміцину *in vitro* в найбільш радіочутливій стадії клітинного циклу (G2–assay). Цитогенетичні методи, засновані на аналізі частоти і спектра аберації хромосом, дозволяють отримати кількісну оцінку радіаційної дії на організм з обліком його індивідуальних особливостей і в цілому оцінити його індивідуальну радіаційну чутливість. Радіобіологічним обґрунтуванням для використання цитогенетичних методів є висока чутливість лімфоцитів периферичної крові людини, а також наявність специфічних для дії радіації хромосомних аберацій, яка обґрунтовано пропонується для використання як біологічні дозиметри і доклінічний маркер розвитку злоякісних новоутворень у розрахунках канцерогенного ризику при дії опромінення. Підтвердженням цього є результати популяційно-генетичних досліджень групи ав-

торів із скандинавських країн, які виявили достовірну кореляцію між ризиком виникнення рака і частотою аберацій хромосом. Тому визначення індивідуальної радіаційної чутливості — це відображення схильності індивідуума до дестабілізації геному внаслідок опромінення. Спосіб визначення індивідуальної радіаційної чутливості людини на основі цитогенетичного тесту детально викладений в методичних рекомендаціях “Цитогенетичний спосіб (G2–assay) визначення індивідуальної радіочутливості людини з метою первинної профілактики радіогенного раку” (Дьоміна, Рябченко, Дружина, Чехун, 2007).

Інсерція (insertion) — тип хромосомної мутації (міжхромосомна аберація), при якій має місце вставка частини однієї хромосоми в іншу хромосому. Належить до стабільних цитогенетичних маркерів опромінення людини. У лімфоцитах периферичної крові людини виявляється лише при диференційному G-забарвленні хромосом і FISH-WCP аналізі.

Інтерфазна цитогенетика (interphase cytogenetics) — предметом її дослідження є клітини, що знаходяться в будь-якій стадії клітинного циклу, в тому числі і клітини, що не діляться, які складають більшість у будь-якій популяції. Переваги використовуваного з цією метою інтерфазного FISH-аналізу: високоспецифічний (у контролі не виявляються хромосомні аномалії); високочутливий; дозволяє досліджувати клітини в будь-якій стадії клітинного циклу. Обмеження інтерфазного FISH-аналізу: не дає повної картини каріотипу, складність інтерпретації результатів, кожна хромосомна аномалія вимагає використання певного ДНК-зонда; висока вартість методу.

Кандидатні гени індивідуальної радіочутливості людини (gene candidate's of human's individual radiation sensitivity) — в таблиці наведено перелік відомих на даний час генів людини, для яких доведено прямий зв'язок з формуванням радіорезистентного фенотипу клітин. Це, в першу чергу, гени репарації радіаційно-індукованих пошкоджень ДНК, контролю клітинного циклу, індукції механізмів радіозахисту і детоксикації ксенобіотиків.

Класифікація біологічних індикаторів радіаційної дії (classification of radiation exposure biological indicators) — виділено п'ять груп показників: цитогенетичні (частота специфічних хромосомних аберацій, гематологічні (якісні та кількісні зміни формених елементів периферичної крові), біофізичні (пострадіаційні зміни фізичних властивостей біологічних молекул і надмолекулярних комплексів), біохімічні (зміни активності ферментів, хімічних властивостей крові та сечі), імуно-бактеріологічні (зміна імунної реактивності організму і складу мікробної флори покривної тканини кишечника).

Клітинний цикл (cell cycle) — послідовність подій, що відбуваються в клітині від її утворення до поділу. Розрізняють такі фази клітинного циклу. G1 (пресинтетичний) між утворенням клітини і початком синтезу ДНК; S (синтетичний) період, протягом якого відбувається синтез ДНК; G2 (постсинтетичний) — період клітинного циклу між закінченням синтезу ДНК і вступом клітини в фазу підготовки до поділу (мітоз). Він за часом складає 2–5% від загальної тривалості клітинного циклу. Дочірні клітини можуть виходити з міотичного циклу, зберігаючи при цьому проліферативні здатності, метаболічну активність і специфічні функції. Цей

Ген, назва	Функція
Репарація пошкоджень ДНК	
<i>hRAD51</i>	гомологічна рекомбінація, проліферація
<i>hRAD52</i>	гомологічна рекомбінація
<i>XRCC4</i>	репарація ДР ДНК, V(D)J-рекомбінація
<i>XRCC1</i>	репарація ДР ДНК
<i>XRCC5</i>	гомологічна рекомбінація, репарація ДР ДНК, V(D)J-рекомбінація
<i>XPG</i>	ексцизійна репарація нуклеотидів
<i>XPD</i>	ексцизійна репарація нуклеотидів, кодує одну з субодиниць фактора транскрипції TFIIH
<i>OGG1</i>	ініціація ексцизійної репарації, ідентифікація модифікованих нуклеотидних основ
<i>BRCA1</i>	репарація ДР ДНК, G ₂ /M контроль
<i>BRCA2</i>	репарація ДР ДНК
<i>LIG4</i>	гомологічна рекомбінація, V(D)J-рекомбінація
<i>PRKDC</i>	V(D)J-рекомбінація генів імунoglobulinів
<i>DCLRE1</i>	V(D)J-рекомбінація генів імунoglobulinів
Контроль клітинного циклу	
<i>TP53</i>	апоптоз
<i>ATM</i>	G ₂ /M контроль, ініціація репарації
<i>ATR</i>	G ₂ /M контроль
<i>Nbs1</i>	контроль S-стадії
<i>NF-κB</i>	фактор транскрипційного контролю
<i>c-jun</i>	транскрипційний фактор
<i>Egr-1</i>	транскрипційний фактор
Інші	
<i>NOS</i>	NO метаболізм
<i>SOD</i>	детоксикація ксенобіотиків

період позначений як G₀ (період так званого спокою), і в цьому випадку клітинний цикл не збігається з мітотичним. У мітотичному циклі розрізняють, принаймні, два періоди, з яких клітини можуть виходити і знаходитись у G₀: після завершення синтезу ДНК і мітозу.

Колхіцин (colchicin) — алкалоїд, що отримують з насіння і цибулин безвременника осіннього (*Colchicum autumnale* L.). Руйнує веретено поділу; блокує мітоз на стадії метафази; використовується для приготування препаратів метафазних хромосом людини з культури лімфоцитів периферичної крові.

Колцемід (colcemide) — синтетичний аналог колхіцину, в 30–40 разів менш токсичний, ніж колхіцин. При тривалому перебуванні клітин у колцеміді або колхіцині відбувається різка спіралізація і укорочення хромосом. Колцемід — інгібітор мітозу, під впливом якого хромосоми стають коротшими (спіралізують), набувають характерної форми і стають зручними для метафазного цитогенетичного аналізу.

Кільця (rings) — замкнуті у вигляді кілець окремі центромерні (кільцеві хромосоми, центричні кільця — centric rings) або безцентромерні (ацентричні кільця, “крапки” — acentric rings),

“minutes”, “dots”) фрагменти хромосом, які можна спостерігати в мітозі або в мейозі. Кільцеві хромосоми, що є обмінною аберацією, утворюються при втраті обох термінальних ділянок хромосоми і подальшому з'єднанні вільних кінців центричного фрагмента; у першому після дії мутагену мітозі супроводжуються парними ацентричними фрагментами. Ацентричні кільця утворюються, коли в утвореного унаслідок порівняно обширної інтерстиціальної делеції фрагмента з'єднуються обидва кінці. Кільця належать до нестабільних цитогенетичних маркерів опромінення людини.

Лімфоцит (lymphocyte) — різновид незернистих лейкоцитів, основна функціональна клітина імунної системи і унікальний об'єкт для проведення радіаційно-цитогенетичних досліджень. У цьому сенсі значним досягненням слід вважати відкриття P.Moorhead et al. (1960) можливості стимуляції лімфоцитів периферичної крові людини до поділу з використанням мітогенів і спостереження їх у метафазі. Так було розроблено тест-систему культури лімфоцитів периферичної крові людини з подальшим метафазним аналізом аберацій хромосом, яку ВОЗ, МАГАТЕ, НКДАР ООН рекомендують для проведення радіаційно-цитогенетичних досліджень. В тому числі, для біологічної дозиметрії і біоіндикації променевих пошкоджень, використання цього унікального об'єкта для проведення радіаційно-цитогенетичних досліджень обумовлене багатьма передумовами, основні з яких такі: досліджуються хромосоми основних функціональних клітин імунної системи (Т-лімфоцитів); простота і доступність одержання вихідного матеріалу і висока концентрація клітинної популяції: у 1 мл крові міститься $(1-3) \cdot 10^6$ малих лімфоцитів,

здатних до бласттрансформації при культивуванні *in vitro*; висока радіочутливість хромосом лімфоцитів порівняно з хромосомами інших клітин дозволяє реєструвати достовірне підвищення індукованого рівня аберації хромосом над спонтанним. Висока мобільність лімфоцитів у кров'яному руслі, розподіл лімфатичних вузлів по всьому організму, здатність лімфоцитів акумулювати аберації хромосом дозволяють оцінити радіочутливість організму в цілому. Існує фракція довгоживучих лімфоцитів, а також стовбурових клітин, які вперше вступають в поділ через значний час після опромінення і що зберігають, таким чином, індуковані хромосомні пошкодження навіть нестабільного типу впродовж десятків років. У периферичній крові міститься 66 % довгоживучих лімфоцитів, а в лімфі — 90 %, при цьому середня тривалість життя лімфоцитів варіює від 15 днів до 5 років, а за даними інших дослідників — від 560 до 1600 днів.

Лімфоцити великі, середні та малі (lymphocytes great, middle and little) — мають кулясту форму, овальне ядро, оточене цитоплазмою, багатою рибосомами. Діаметр малих лімфоцитів — 4,5–6,5 мкм, середніх, — 6,5–10 і великих — 10–18 мкм. Лімфоцити більшого розміру стійкіші, а малі — чутливі до радіаційної дії.

Лімфоцитів змішана культура (mixed lymphocytes culture) — тест *in vitro*, під час якого лімфоцити генетично різного донора і реципієнта культивуються разом. Внаслідок взаємної стимуляції відбувається бласттрансформація. Змішана культура лімфоцитів отримана від донорів різної статі і стимульована фітогемаглютиніном (ФГА), використовується для дослідження “ефекту свідка”, коли цитогенетичними маркерами опромінені і нео-

промінених клітин є статеві хромосоми (XX і XY), що дозволяє відрізнити “клітини-мішені” і “клітини-свідки” відповідно (Пілінська, 2005).

Лінійно-квадратична модель (linear-square model) — математична модель променевого ураження клітини, що має двох членів, один з яких відповідає лінійній залежності ефекту від дози випромінювання, а другий — залежності ефекту від квадрата дози випромінювання. Лінійно-квадратична модель базується на основі мікродозиметричних концепцій, які Келлерер і Россі сформулювали в теорії дуальної дії. В рамках цієї моделі дозові залежності, проміжні між лінійною і квадратичною (а таких дозових кривих більшість з описаних в літературі) пояснюються тим, що енергія, яка має бути поглинена в мішені для виникнення біологічного ефекту, може бути отримана в результаті як одного, так і двох попадань. У зв'язку з цим, криві апроксимуються рівнянням $Y = \alpha D + \beta D^2 + C$ і вважається, що коефіцієнти, які стоять перед D і D^2 , відображають відносну роль двох механізмів. В радіології використовують лінійно-квадратичну модель клітинної виживаності для кількісної оцінки еквівалентності різних режимів фракціонованого опромінення тканин; у радіаційній цитогенетиці — для дослідження характеру дозової залежності виходу аберацій хромосом при дії різних видів іонізуючих випромінювань, у тому числі в умовах модифікації (стадія клітинного циклу, вид випромінювання, інгібітори процесів репарації і т.д.).

Локус (locus) — ділянка локалізації певного генетичного елемента на хромосомі.

Лучник Микола Вікторович (1922–1993) (Lutchnik N.V.) — видат-

ний вчений в галузі радіаційної цитогенетики, медичної генетики, радіобіології, варіаційної статистики, заслуги якого визнані колегами у всьому світі. М.В. Лучник вперше у світі досліджував вихід хромосомних аберацій залежно від часу після опромінення і відкрив явище репарації пошкоджень хромосом, що спричинялися радіацією, у вищих організмів (1951). Досліджуючи кількість хромосомних мутацій через різний час після опромінення, М.В. Лучник виявив, що чим більше часу проходило між опроміненням і поділом клітини, тим менше в ній було пошкоджених хромосом. Явище відновлення хромосом вищих організмів від первинних радіаційних пошкоджень було відкрито ним більш, ніж за 10 років до того, як була виявлена репарація у бактерій. Відкриття занесене в Державний реєстр відкриттів СРСР (№ 277). Він розробив оригінальну молекулярну модель кросинговеру; дав повну і вірну розшифровку генетичного коду (монографія “Статистичний аналіз проблеми амінокислотного коду”, 1963). На підставі аналізу дозових і тимчасових залежностей хромосомних аберацій різних типів і розподілу аберацій по клітинах М.В. Лучник сформулював “матричну гіпотезу”, яка передбачає, що принаймні частина генетичних пошкоджень є локальними зворотними порушеннями матричних властивостей хромосоми (пригнічення аутокаталітичної активності), а їхня реалізація полягає в дефектному синтезі дочірніх хромосом. Аналізуючи зміну радіочутливості хромосом під час мітотичного циклу, М.В. Лучник постулював наявність у циклі двох особливих періодів (першого — перед синтезом ДНК, другого — перед мітозом), в час яких здійснюється контроль обміну генетичною інформацією між субодинаціями

хромосоми — “перевірки”, шляхом утворення міжмолекулярних дуплексів ДНК. Під час цих періодів відбувається або репарація первинних пошкоджень ДНК, або перехід їх в незворотну форму. М.В. Лучник виявив явище псевдомутагенезу: деякі чинники, що не спричиняють локальних змін в ДНК, можуть підвищувати частоту мутацій шляхом пригнічення репарації, в результаті виявляються ті передмутаційні зміни, які у нормальних умовах репаруються. Це відкриття пояснює багато процесів у біосфері. Досліджуючи залежність ефекту від дози, він виявив аномальний цитогенетичний ефект малих доз іонізуючих випромінювань. Крім того, ним виконано ряд інших цитогенетичних робіт, пов’язаних з вивченням особливостей біологічної дії нейтронів різних енергій і комбінованої дії нейтронів і гамма-променів. Микола Вікторович створив свою наукову школу.

Малі дози іонізуючих випромінювань (low doses of ionizing radiation)

— чіткого кількісного визначення немає; з позицій радіаційної біофізики (теорії мішені) малою дозою вважається середня доза, при якій в опромінюваному чутливому об’єкті реалізується лише одна подія попадання. Оскільки розподіл попадань по клітинах підлягає закону Пуассона, мало вірогідні ситуації, при яких в опромінюваному чутливому об’єкті реалізується лише одна подія попадання. Наприклад, в разі, коли кожен чутливий об’єкт пересікає в середньому один трек, близько 37 % чутливих об’ємів взагалі не перетинаються треками іонізуючих часток (відсутні попадання), 37 % — пересікає в середньому один трек, 26 % — два і більш треків. При зменшенні дози до фонових значень відповідно зменшується кількість чутливих об’ємів, через які проходять треки іонізуючих ча-

сток. Аналіз мікродозиметричних даних показав, що для мікрооб’єктів, діаметр яких 8 мкм (що відповідає діаметру ядер лімфоцитів людини), мала доза — це доза одиночної події, яка залежить від енергії частки і знаходиться в інтервалі декілька мГр. При цьому необхідно враховувати індивідуальну чутливість різних біологічних об’єктів. Багаточисельні дослідження свідчать про те, що саме в діапазоні малих доз та інтенсивностей існує максимальна вірогідність синергічного ефекту (потенціювання) різних несприятливих агентів. До ефектів дії радіації в малих дозах слід зарахувати: нестабільність геному, експресію генів, індукцію синтезу білків, активацію ферментів, стимуляцію репарації ДНК, активацію чинників транскрипції, генні мутації, стабільну і нестабільну аберацію хромосом, окислювальний стрес, гормезис, підвищення чутливості до різних агентів, затримку клітинного циклу в точках перевірки (check points), активацію апоптозу. Дослідження цитогенетичних, біохімічних, біофізичних і функціональних параметрів клітин різних тканин і органів показали, що при дії малих доз опромінення вихід пошкоджень на одиницю дози вищий, ніж при дії середніх і високих доз. Це свідчить про неправомірність лінійної екстраполяції ефектів високих доз на низькі. В цитогенетичних дослідженнях встановлено, що висока чутливість генетичних структур в діапазоні доз до 200 мГр змінюється областю відносної резистентності, що обумовлене включенням індукцибельних репараційних систем клітин. При оцінці ефектів малих доз радіації і можливих наслідків опромінення особливо важливим і необхідним стає дослідження індивідуальної радіочутливості різних біологічних об’єктів.

Маркер (marker) — хромосоми (як правило, невеликі), які неможливо ідентифікувати навіть при диференційному забарвленні G-. При описі каріотипу позначаються MAR.

Маркер генетичний (genetical marker) — домінантні гени і відповідні контрольовані ними ознаки, що виявляються в гетерозиготі.

Міжнародна система цитогенетичної номенклатури (International system of cytogenetics nomenclature — ISCN) — дає термінологію для опису хромосомної конституції.

Мітотичний маркер (mitotic marker) — домінантні гени і відповідні контрольовані ними ознаки, що виявляються в гетерозиготі.

Метафаза (metaphase) — друга, наступна за профазою, центральна фаза клітинного (мітотичного) циклу, протягом якої хромосоми спіралізують і набувають характерної форми (метафазні хромосоми). Рух хромосом скеровується дією центромер, ниток мітотичного апарату і його полюсів. В результаті цього руху хромосоми в метафазі розташовуються в екваторіальній площині (площина, екваторіальна щодо осі веретена і його полюсів) у вигляді метафазної або екваторіальної пластинки. Цей момент є найзручнішим для підрахунку і морфологічного опису хромосом. У метафазній пластинці хромосоми перпендикулярні ниткам веретена і однаково віддалені один від одного. В метафазі кожна хромосома складається з двох хроматид. У радіаційно-цитогенетичних дослідженнях (у тому числі, після дії іонізуючої радіації на різних стадіях мітотичного циклу) аналізують метафазні хромосоми, отримані з культури лімфоцитів периферичної крові людини (метафазний аналіз).

Метафазна пластинка (metaphase plate) — скупчення хромосом, розташованих у вигляді пластинки, в екваторіальній площині клітини під час метафази мітозу або мейозу.

Метацентрик (metacentric) — хромосома, в якій центромера розташована посередині, завдяки чому так звані коротке (p) і довге (q) плечі мають однакову довжину. У людини до метацентриків зараховують хромосоми 1, 3, 19, 20.

Методика культивування лімфоцитів периферичної крові людини (culture of human peripheral blood lymphocytes assay) — методику було запропоновано в США у 1960 р. Р. Р. Moorhead et al.; з того часу розпочався бурхливий розвиток цитогенетичних досліджень у медичній генетиці. Власне, всі хромосомні хвороби і спадкові синдроми у людини, пов'язані з порушенням структури або кількості хромосом, були відкриті та описані, завдяки використанню цитогенетичних методів вивчення лімфоцитів периферичної крові людини. З початку 70-х років минулого століття культуру лімфоцитів периферичної крові людини почали широко використовувати для вивчення впливу потенційних зовнішньосередовищних і виробничих мутагенів на хромосомний апарат соматичних клітин людини. Дослідження проводять як *in vitro*, в експериментальних умовах — при обробці лімфоцитів чинником, що вивчається, безпосередньо при культивуванні; так і *in vivo* — шляхом аналізу культивованих лімфоцитів, отриманих від осіб, що зазнали дії передбачуваного мутагену, тобто при цитогенетичному обстеженні експонованих контигентів.

Мікроядерний тест (micronuclei assay) — цитогенетичний метод, що

дозволяє оцінити частоту виникнення індукованих фізичними і хімічними мутагенами мікроядер, — фрагментів хромосом, які виявляються в інтерфазних клітинах (лімфоцитах периферичної крові, еритроблестах кісткового мозку, букальному епітелії). Утворення мікроядер може бути результатом відособлення хромосомних фрагментів, які виникають при одиночному розриві (кінцева делеція) або при об'єднанні фрагментів різних хромосом (транслокація), які “відстали” і не включилися в ядра дочірніх клітин під час телофази. Мікроядерний тест дозволяє оцінити загальне мутагенне навантаження, але, на відміну від тесту хромосомної аберації, не дає можливості розмежувати мутагенну дію іонізуючої радіації і хімічних генотоксикантів.

Мікроядра (micronuclei) — утворення, що формуються під час мітозу з ацентричних фрагментів хромосом, які через відсутність центромер не були розподілені по ядрах дочірніх клітин і залишилися в цитоплазмі, а також із “відстаючих” хромосом є глибками хроматину, розташовані в цитоплазмі інтерфазної клітини. Кількість мікроядер на клітину позитивно корелює з дозою випромінювання і може використовуватися як показник з метою біоіндикації променевих уражень.

Мітотичний індекс (mitotic index) — показник, що характеризує функціональну активність проліферуючих клітин. Визначається відношенням кількості клітин, що знаходяться в мітозі, до загальної кількості проаналізованих клітин. Виражається в промілі (‰) — кількості мітозів на 1000 клітин. На препаратах метафазних хромосом, отриманих з культури лімфоцитів периферичної крові людини, мітотичний індекс складає 40 — 60 ‰. Нижча здатність лімфоцитів до стимуляції

різними мітогенами може свідчити про наявність та індукцію генетичних порушень у клітинах, про депресію Т-лімфоцитів, про зміну їхнього функціонального стану. Феномен слабкої активації лімфоцитів рослинним мітогеном може мати значення у зв'язку з небезпекою розвитку в жителів радіаційно-забруднених районів лімфопроліферативних процесів, злоякісних новоутворень, інфекційних захворювань.

Мітотичний цикл (mitotic cycle) — це складний комплекс взаємопов'язаних послідовних біохімічних процесів у клітині, в першу чергу, включає синтез ДНК, РНК, білків і що завершується мітозом. У мітотичному циклі виокремлюють такі стадії: пресинтетична (G1), протягом якої відбувається синтез специфічних білків (гістонів), ріст клітини і підготовка її до синтезу ДНК; стадія реплікативного синтезу ДНК (S), під час якої синтезується ДНК, для початку цього синтезу необхідна наявність усіх чотирьох нуклеозидтрифосфатів; постсинтетична (G2), протягом якої клітина готується до поділу і виконує свої функції відповідно до характеру диференціації, і власне мітоз (M). Перші три стадії складають інтерфазу, тривалість якої варіює в різних клітинах. Дочірні клітини можуть виходити з мітотичного циклу, зберігаючи при цьому проліферативну здатність, виявляти метаболічну активність і виконувати специфічні функції. Ця стадія позначена як G0, (так званого спокою) і в цьому випадку клітинний цикл не збігається з мітотичним. У мітотичному циклі розрізняють принаймні два періоди, з яких клітини можуть виходити і знаходитися у стадії G0: після завершення синтезу ДНК і після мітозу. Розвиток даного наукового напрямку в галузі радіаційної цитогенетики нерозривно пов'язано з ім'ям видатного ученого-

радіобіолога М.В. Лучника, значна кількість праць якого присвячена поглибленому дослідженню закономірностей дії радіації на хромосомний апарат клітин людини залежно від стадії мітотичного циклу. Аналізуючи зміну радіочутливості хромосом під час мітотичного циклу клітин еукаріот, М.В. Лучник постулював наявність у мітотичному циклі ще двох стадій міжмолекулярної перевірки: перед синтезом ДНК і мітозом. У цих стадіях за допомогою утворення міжмолекулярних гетеродуплексів відбувається ферментативна перевірка і передача генетичної інформації в середині хромосоми. Під час першої перевірки перед синтезом відбувається обмін генетичною інформацією між субодинацями вихідної хромосоми. Друга перевірка відбувається перед мітозом і включає порівняння нових і старих структур. З позицій цієї гіпотези радіаційне пошкодження або поширюється на всю хромосому, або репарується. Бендер і Прескотт, використовуючи авторадіографію, визначили тривалість трьох основних стадій — G1, S і G2 в першому клітинному циклі лімфоцитів людини. Показано, що стадія G1 протікає мінімум 24 год з моменту введення ФГА, стадія S триває 12 год, стадія G2 — максимум 6 год. Перші мітози зареєстровані через 42 год від початку інкубації клітин, а пік мітозів — через 48 год. При настанні другого і подальших мітозів тривалість усіх стадій зменшується. Встановлено, що в клітинах ссавців періоди S і G2 мають меншу і стабільнішу тривалість, ніж G1, за рахунок чого частіше спостерігається варіювання загальної тривалості мітотичного циклу. Оскільки в процесі мітозу відбувається часткова елімінація аберації хромосом, то при проведенні радіаційно-цитогенетичних досліджень,

що особливо стосується біологічної дозиметрії, необхідно фіксувати культури клітин не пізніше, ніж через 50–52 год після стимуляції ФГА. При цьому слід враховувати, що кількість метафаз першого мітозу може варіювати залежно від індивідуальної реакції лімфоцитів окремих донорів на дію мітогена; крім того, параметри мітотичного циклу можуть дещо змінюватися залежно від типу живильного середовища, ФГА і т.д. Вивчення основних питань хромосомного мутагенезу на основі опромінення лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* дає об'єктивну оцінку радіочутливості клітин людини в різних стадіях мітотичного циклу.

Мітохондрія (mitochondria) — органела цитоплазми, що відіграє ключову роль в окислювальному фосфорилуванні, аеробному метаболізмі глюкози і жирних кислот, сигнальному шляху кальцію і апоптозі клітин. Мітохондрії успадковуються по материнській лінії і містять в собі ДНК, що складає у людини 16 568 пар основ. Мутації в ДНК мітохондрій виникають частіше і легше, ніж в ДНК ядер клітин, оскільки в мітохондріях не існує механізму репарації ДНК; вони не захищені гістонами (білками з лужними властивостями), які знаходяться в ядрах клітин еукаріот у складі комплексів з ДНК (хроматин, нуклеосома). Мітохондрії не є генетичними системами, що самовідтворюються. Реплікація і транскрипція їхнього геному залежить від трансдіючих чинників, що кодуються ядерним геномом, таких як BRCA 1. Розвиток злоякісних новоутворень пов'язаний з накопиченням мутацій, які виникають як в ядерній, так і в мітохондріальній ДНК (мтДНК).

Моносомик (monosomic) — анеуплоїд, у диплоїдному наборі хромосом

якого одна з парних хромосом представлена однією копією ($2n-1$). Моносоміки можуть утворюватися внаслідок втрати однієї хромосоми в мітозі диплоїдній клітині або запліднення яйцеклітини з відсутньою хромосомою.

Моносомія (monosomy) — стан клітини, при якому хромосома в диплоїдному наборі представлена однією, а не парною гомологічних хромосом, як при дисомії.

Мультиаберантні клітини (multi-aberrant cells) — цитогенетичний феномен мультиаберантних клітин (МАК) в лімфоцитах периферичної крові людини полягає в тому, що при дослідженні традиційної кількості метафаз (200–300 клітин) від індивідуума зрідка зустрічаються одна, рідше дві клітини, що містять велику кількість хромосомних аберацій різного типу. Зростання кількості аберацій в одній аберантній клітині є наслідком поступового накопичення мутаційних змін, яке відбувається не лише під час опромінення, але і після нього. Вже в перших цитогенетичних дослідженнях різних контингентів осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської аварії, стали також виявляти МАК. Появу цих клітин пов'язували перш за все з радіаційними наслідками аварії та, в першу чергу, з інкорпорованою дією “гарячих” часток. Існує також гіпотеза, згідно з якою поява МАК в лімфоцитах пов'язана з біологічною етіологією цих специфічних структурних пошкоджень хромосом у клітинах людини, — в результаті прямої дії вірусної інфекції, або активації латентних ретровірусів (транспозонів), що містяться в геномі клітин.

Мутагенез (mutagenesis) — процес виникнення мутацій під впливом ендогенних і зовнішніх природних (спонтанний мутагенез) або штучних (індукований мутагенез) мутагенних чинників.

Мутація (mutation) — що природно виникає (спонтанна) або спричиняється штучно мутагенними чинниками (індукована) зміна в спадкових структурах (ДНК, ген, хромосома, геном), що призводить до зміни спадкових ознак організму (генотипу) і певним чином на них впливає фенотип. За рівнем змін генетичного матеріалу розрізняють хромосомні та генні мутації геномів. Мутації геномів — мутації, що призводять до зміни кількості хромосом; при цьому може відбуватися множення цілих наборів хромосом (поліплоїдія), або ж зміна кількості окремих хромосом у наборі (анеуплоїдія) — їхнє збільшення (трисомія або інші види полісомій) або зменшення (моносомія). Хромосомні мутації (хромосомна аберація) — будь-яке порушення структури хромосом (делеція, дуплікація, інверсія, транслокація), що виникає в результаті одного або декількох розривів і возз'єднань, що мають генетичні наслідки. Залежно від характеру перебудови хромосом розрізняють такі основні типи мутацій хромосом:

- делеції — втрата невеликої внутрішньої (інтерстиціальна делеція) або кінцевої (термінальна делеція) ділянки хромосоми;
- дуплікації — подвоєння ділянки хромосоми;
- транслокації — переміщення хромосомного сегмента в середині однієї і тієї ж хромосоми, з однієї хромосоми в іншу або обмін сегментами між двома гомологічними або негомологічними хромосомами;
- інверсії — поворот певної ділянки хромосоми на 180 градусів.

Хромосомні та геномні мутації, що носять назву цитогенетичних змін, можна виявити при мікроскопічному дослідженні клітин. Мікроскопічне вив-

чення змін кількості і структури хромосом, що індукуються іонізуючою радіацією, — предмет радіаційної цитогенетики. У людини мутації призводять до різних патологічних станів — так званої патології з генетичною компонентою, специфіка якої залежить від типу і локалізації мутації, а частота складає не менше 10 % і має тенденцію до зростання.

Мутаційний процес спонтанний (spontaneous mutagenesis) — при постійності зовнішніх умов процес визначається, в основному, ендегенними причинами — помилками реплікації ДНК, яка копіюється і накопичується у ряді клітинних поколінь; властивостями генів і їхньою мутабільністю; порушенням функціонування репаративних систем; дією ендегенних метаболітів; фізіологічним станом і віком організму (нерозходження хромосом, що призводить до хромосомних хвороб). Характерною особливістю спонтанного мутагенезу є відсутність специфічності. Виникнення спонтанних мутацій постійно врівноважується їхньою елімінацією на різних стадіях онтогенезу (т.з. “генетичною смертю”), завдяки чому популяція зберігає стабільний стан. Досить висока частота спонтанних мутацій в статевих клітинах, продуктах взаємодії статевих клітин, (гаметах) і соматичних клітинах людини свідчить про відносну нестабільність геному людини і, отже, — про можливість його пошкодження різними мутагенними чинниками ендегенної та екзогенної природи.

Мутаційний тягар (mutational load) — зниження адаптаційних резервів популяції за рахунок безперервного виникнення і накопичення мутацій.

Спадкова хвороба (hereditary disease) — хвороба, для якої етіологіч-

ним чинником є генна, хромосомна або геномна мутація, що передається з покоління в покоління.

Ефекти (untargeted effects) немішеней — ефекти, які не є прямим результатом початкових пошкоджень ДНК, що індукується опроміненням в малих дозах:

- адаптивна відповідь, яка полягає в тому, що клітини, які зазнали опромінення в малих дозах, стають резистентнішими до дії радіації (або інших агентів) у високих дозах;

- гіперчутливість, яка виявляється в тому, що в початковій ділянці кривої “доза — ефект” з’являється підвищена радіочутливість при опроміненні в дозах 300–500 мГр;

- гормезис, який визначається як стимулююча дія, що виявляється в зниженні ефекту опромінення порівняно з лінійно-квадратичною залежністю ефекту;

- нестабільність геному, яка реєструється як зміни у нащадків, які вижили, опромінених клітин (хромосомна аберація, мутації, відстрочена загибель та ін.);

- ефект свідка (bystander effect), коли в клітинах, які безпосередньо не зазнали дії радіації, виявляються пошкодження;

- експресія генів, що призводить до індукції цілого ряду продуктів (білків, чинників транскрипції і т. д.) і активації ферментів.

Багато які з цих процесів можуть відігравати роль у радіаційному канцерогенезі.

Нестабільність геному (genome instability) — феномен, при якому з часом у клітинах акумулюються множинні зміни, які сприяють переходу стабільного геному нормальних клітин у нестабільний геном, характерний, зокрема, для пухлинних клітин. Спос-

терігається у віддалені терміни після опромінення людини. Належить до т.з. ефектів “позамішенної” (untargeted) дії іонізуючої радіації на людину. На цитогенетичному рівні дестабілізація геному людини може виявлятися як:

- прихована (hidden) хромосомна нестабільність, яка визначається як підвищення чутливості хромосом соматичних клітин опромінених осіб до дії інших мутагенів *in vivo* і *in vitro*;

- затримана (delayed) хромосомна нестабільність, яка експресується у віддалених клітинних генераціях (у культурі лімфоцитів периферичної крові людини — в послідовних мітозах);

- трансмісивна (transmissible) хромосомна нестабільність, яка передається через опромінені статеві клітини батьків у соматичні клітини їхніх нащадків.

Наявність нестабільності геному робить неможливою екстраполяцію радіаційних ефектів високих доз на малі, оскільки може модифікувати біологічний ефект. Нестабільність геному може призводити до злоякісної трансформації клітин.

Обміни внутрішньохромосомні (intrachromosome exchanges) — розрізняють внутрішньо- і міжплечові обміни. До внутрішньоплечових обмінів належать ацентричні кільця — спарені ділянки хроматид у формі кільця, що не містять центромер, які утворюються при делеціях невеликих інтерстиціальних ділянок хроматид і називаються “точковими” або “малими” фрагментами (при їхньому діаметрі, що становить більше поперечника хроматиди). Парацентричні інверсії — результат інверсії (переворот на 180 градусів) інтерстиціальної в середині плеча пошкодженої хромосоми. До міжплечових обмінів належать кільцеві хромосоми — замкнуті структури з обов’язковою

нааявністю в кожній з них центромери. Їхня поява пов’язана з пошкодженням обох плечей хромосоми, внаслідок чого вільні кінці центричного фрагмента з’єднуються між собою. При повному обміні кільцева хромосома супроводиться одним парним фрагментом, при неповних обмінах, що спостерігаються рідше, кільцева хромосома супроводжується двома парними фрагментами. Проте цей критерій не завжди надійний, оскільки можлива втрата фрагментів, наявність інших фрагментів, не пов’язаних з даною аберацією, що може бути встановлене лише при каріотипуванні метафази. Перичентричні інверсії — результат інверсії (переворот на 180 градусів) сегмента, що містить центромеру, з подальшим його включенням в ту ж хромосому і возз’єднанням розірваних кінців. Якщо точки обміну знаходяться на різній відстані від центромери, то перичентричну інверсію можна виявити при рівномірному забарвленні хромосом на підставі зміни співвідношення плечей в хромосомі з утворенням аномального моноцентрика. Якщо точки обміну знаходяться приблизно на однаковій відстані від центромери, інвертовану хромосому можна виявити лише при використанні методів диференційного забарвлення.

Обміни міжхромосомні (interchromosome exchanges) — найчастіше індукуються радіаційною дією. За характером рекомбінації хромосом розрізняють симетричні та асиметричні обміни. До симетричних обмінів належать реципрокні (повні та неповні) транслокації, які виникають в результаті взаємного обміну між двома хромосомами дистальними ацентричними ділянками. Належать до стабільних аберацій. При рівномірному забарвленні хромосом реципрокні трансло-

кації розпізнаються лише в тих випадках, коли обмінювані дистальні ділянки мають різну довжину, що призводить до появи хромосом, незвичайних по довжині і формі (аномальні, атипові моноцентрики). До асиметричних обмінів належать дицентрики та інші поліцентрики.

Утворення аберації хромосом (forming of aberrations chromosome)

— зміна будови і форми хромосом під впливом хімічних і фізичних чинників. Класична інтерпретація утворення аберації хромосом при дії рідкоіонізуючих випромінювань визначає лінійну залежність ефекту від дози для однорозривної аберації (делецій) і квадратичну — для дворозривних (обмінів). Це обумовлено тим, що аберація обмінного типу — результат взаємодії двох первинних пошкоджень і рівень їх повинен зростати пропорційно квадрату числа пошкоджень, а кількість делецій — пропорційно кількості пошкоджень. Частина дворозривних аберацій може індукуватися одним іонізуючим треком і тому в дозовій кривій очікується лінійна компонента. Отже, частина перебудов хромосом виникає за двоударним і частина — за одноударним механізмом. Гетерогенний склад перебудов хромосом описується лінійно-квадратичним рівнянням: $Y = \alpha D + \beta D^2 + C$, де C — частина перебудов, що виникають внаслідок природного мутагенезу αD — частина перебудов, які виникають за одноударним механізмом, тобто лінійний член рівняння βD^2 — за двоударним механізмом, тобто квадратичний член рівняння.

Одиночні розриви ДНК (single DNA fragments) — розрив однієї з ниток комплементу ДНК. При виникненні одиночних розривів ДНК порушується просторова структура хроматину, прочитування (транскрипція) спадкової

інформації. Одиночні розриви не спричиняють поломок молекули ДНК: друга нитка утримує кінці розірваної нитки поблизу один від одного, полегшуючи їхнє відновлення, “зшивання” системами репарації. Рівень пошкоджень ДНК лінійно зростає з дозою опромінення. Підвищена кількість одностривних розривів у ДНК клітин тканин може бути індикатором променевого ураження і бути прогностичним показником при радіаційній дії на відповідні органи або організми.

Одиночні фрагменти (single fragments) — результат пошкодження однієї хроматиди. Фрагмент завжди знаходиться поряд з гомологічною ділянкою неущкодженої хроматиди і зміщений щодо нього під кутом, по довжині або убік.

Оцінка генетичних наслідків опромінення (evaluation of radiation exposure genetic consequences) — В.А.Шевченко (1997) запропонував систему критеріїв оцінки наслідків дії іонізуючих випромінювань на живі організми.

Парні фрагменти (double fragments) — належать до дворозривних аберацій хромосомного типу, які виникають спонтанно з середньою частотою 0,6 на 100 метафаз (М.П.Бочков та ін., 2001), а також індукуються при опроміненні клітин у першій половині мітотичного циклу; є ацентричними утвореннями, що є спареними ділянками двох хроматид, розташованими паралельно одна одній за рахунок взаємного тяжіння. У переважній більшості випадків парні фрагменти утворюються за рахунок кінцевих делецій хромосом, хоча і можливі випадки формування парних фрагментів внаслідок інтерстиціальних делецій. Ідентифікація останніх залежить від їхньої величини і можлива на підставі

Критерії	Галузі застосування
Прямі	1. Оцінка частоти мутацій на геном 2. Аналіз нелінійної дозової залежності в галузі малих доз радіації
Непрямі	1. Визначення подвоювальної дози радіації
Екстраполяційні	1. Оцінка генетичного ризику опромінення людини на основі даних радіаційної генетики рослин і тварин 2. Прогноз генетичних наслідків ядерних аварій для населення на основі результатів цитогенетичних досліджень 3. Прогноз генетичних наслідків опромінення природних співтовариств на базі даних, отриманих на ряді видів рослин і тварин
Інтегральні	1. Збиток від впливу радіації для популяцій людини (скорочення тривалості життя, непрацездатність та ін.) 2. Розробка принципів оцінки генетичного збитку при впливі радіації на природні популяції різних видів 3. Аналіз кількісних ознак (урожайність, приріст дерев, морфологічні зміни)
Популяційні	1. Прогноз генетичних наслідків у ряді поколінь опромінення популяцій людини 2. Аналіз динаміки мутаційного процесу в опромінених природних популяціях
Еволюційні	1. Генетична радіоадаптація при хронічному опроміненні популяцій

застосування диференційного забарвлення хромосом. Вільні парні фрагменти є самостійною хромосомною аберацією, яка практично ніколи не розташована поряд із хромосомою, від якої вони походять, оскільки обробка клітин гіпотонічним розчином і подальші технічні процедури при приготуванні хромосомних препаратів діють на них як на самостійні одиниці. Окрім вільних парних фрагментів, існують “супроводжувальні” парні фрагменти, які утворюються при формуванні асиметричних обмінів хромосомного типу (дицентричні і кільцеві хромосоми) в наслідок з’єднання ацентричних ділянок двох хромосом. Парні фрагменти, як правило, елімінують у процесі подальших мітотичних поділів клітини. Вихід парних фрагментів характеризується лінійною залежністю від дози іонізуючих випромінювань.

Перетяжка (constriction) — неспіралізована ділянка спіралізованої

хромосоми, локалізована в області центромери (первинна перетяжка — primary constriction) або ближче до кінця хромосоми (вторинна, ацентрична перетяжка — secondary, acentric constriction). Первинна перетяжка є невід’ємною частиною кожної хромосоми, вторинні перетяжки спостерігаються, в основному, в супутникових хромосомах і в деяких хромосомах групи D (№ 9) і E (№ 16) при рівномірному забарвленні хромосом. Вторинні перетяжки називаються також ядерцевими, оскільки деякі з них (SAT-перетяжки) є місцем формування ядерця.

Плечовий індекс (arm’s index) —

а) відношення величини довгого плеча до короткого плеча в середині однієї хромосоми; б) відношення довжини короткого плеча до довжини всієї хромосоми у відсотках.

Плече хромосоми (chromosome’s arm) — ділянка хромосоми від її кінця до центромери. Залежно від місця розташування центромери розрізняють

телоцентричні, акроцентричні, метацентричні, субметацентричні хромосоми.

Плоїдність (ploidy) — кількість наборів хромосом у клітині. Гаплоїдні клітини (гамети) мають один набір хромосом; диплоїдні — два набори хромосом; триплоїдні — містять три набори хромосом і т. д.

Поліморфізм хромосомний (chromosome polymorphism) — варіанти структури (форми) хромосом, що вважаються нормальними (зокрема, гетероморфізм гомологів). Такі “варіанти норми” передаються в сім'ях, не спричиняючи жодних проблем у розвитку або здоров'ї.

Поліплоїд (polyploid) — клітина (тканина або організм), що має три або більше хромосомних наборів. Підвищена частота поліплоїдних метафаз у лімфоцитах периферичної крові людини є показником радіаційної дії.

Популяційна цитогенетика (population cytogenetics) — розділ цитогенетики, заснований на застосуванні цитогенетичних методів у дослідженнях популяцій, що актуально в плані оцінки стану довкілля. Культура лімфоцитів людини входить до числа обов'язкових тест-систем при оцінці негативного впливу мутагенних чинників довкілля. Виявлення в біологічних об'єктів, вваховуючи людину, підвищеного рівня цитогенетичних порушень свідчить про несприятливий, в мутагенному відношенні, стані довкілля. І, що особливо важливо, як показали багаточисельні радіаційно-цитогенетичні дослідження, виявлення аберації певних типів дозволяє точно ідентифікувати вид мутагенної дії, тобто чи є він радіаційної, чи хімічної природи. Наявність у спектрі пошкоджень хромосом нестабільної (дицентриків і центричних кілець) і стабільної (аномальних

моноцентриків) обмінної аберації однозначно свідчить про радіаційну природу мутагена. Тому даний тип аберації отримав назву цитогенетичних маркерів радіаційної дії. Підвищений же рівень аберацій хроматидного типу може свідчити про хімічну природу мутагена, хоча і не так однозначно, як у випадку з маркерною аберацією радіаційної дії, оскільки підвищений рівень хроматидних аберацій може індукуватися в організмі вірусною інфекцією, а також деякими радіонуклідами. Використання цитогенетичного методу в дослідженнях популяцій дозволяє виявляти осіб з підвищеним рівнем хромосомних аберацій, особливо, довгоживучої стабільної аберації. Враховуючи тісний взаємозв'язок мутагенезу з канцерогенезом, це дозволяє вже на ранніх стадіях виявляти групи підвищеного канцерогенного ризику.

Премія Нобелівська (Nobel Prize) — міжнародна нагорода, затверджена 29 червня 1900 р. відповідно до заповіту винахідника динаміту Альфреда Бернхарда Нобеля (Nobel A.b., 1833–1896), яку присуджують щорічно за видатні наукові досягнення, відкриття. У 1946 р. Нобелівським лауреатом став Герман Джозеф Мюллер (Muller J.h., США) за відкриття виникнення мутацій під впливом рентгенівських променів. У 2007 р. Нобелівську премію присуджено Маріо Капекки (Mario R. Capecchi, США), Оліверу Смітці (Oliver Smithes, США) і Мартіну Евансу (Martin J.Evans, США) за так званий “генетичний нокаут” (gene knockout — виключення гена) — розробку нової технології введення специфічних генетичних модифікацій в організми мишей шляхом використання стовбурових клітин ембріонів. За допомогою цієї технології вчені мають можливість отримувати клітинні

лінії із заданими фізіологічними особливостями, досліджуючи таким чином розвиток зумовлених генетично захворювань — раку, діабету, муковісцидозу, захворювань серцево-судинної системи.

Проблема кількісного передбачення радіаційно-індукованої внутрішньохромосомної обмінної аберації (problem of quantitative prediction of radiation induced intrachromosome exchange aberrations) — вихід аберацій хромосом передбачається на основі обліку як структури трека іонізуючих часток, так й інформації про просторову структуру хромосом в інтерфазному ядрі. Як наближена оцінка враховуються обміни, що утворюються за місцями внутрішньохромосомних контактів структурних субодиниць, які ушкоджуються прискореними зарядженими частками. У щільних глобулярних структурах ці події вносять основний вклад до виходу аберацій хромосом. Показано, що розподіл обмінів по довжині хромосоми не випадковий і залежить від великомасштабної структури хромосоми. Як рідко-, так і щільно-іонізуюча радіація (гамма-випромінення, нейтро і т.п.) індукують внутрішньохромосомні обміни з істотно більшою ефективністю в глобулярних хромосомах, що конденсують, ніж у деконденсованих. Дозові залежності виходу внутрішньохромосомних обмінів (інтерстиціальних делецій, центричних кілець) неоднакові для різних структурних станів хромосом. Наприклад, для гамма-випромінювання залежність ефекту від дози лінійна для глобули і лінійно-квадратична для деконденсованої хромосоми. Проблема кількісного передбачення радіаційно-індукованої внутрішньохромосомної аберації особливо актуальна щодо детектування хромосомної

аберації шляхом багатоклірного забарвлення хромосом (multicolor FISH chromosome painting). Підхід, що розробляється, дасть наукову основу для кількісної інтерпретації експериментальних FISH-даних, яка на сьогоднішній день ускладнена, особливо в разі утворення комплексної аберації хромосом.

Псевдомутагени (pseudomutagenes) — термін запропонований в 1978 р. М.В. Лучником для позначення таких чинників, які "підвищують вихід мутацій не шляхом індукції нових локальних пошкоджень у хромосомах, а завдяки пригніченню репарації спонтанних (або спричинених іншим мутагеном) прихованих пошкоджень, які в його відсутність могли б репаруватись.

Радіаційна цитогенетика (radiation cytogenetics) — розділ радіобіології, що вивчає вплив іонізуючих випромінювань на клітини і їхній генетичний апарат (хромосоми) у дослідженнях *in vivo* і *in vitro* на основі методів цитогенетичної (біологічної) дозиметрії і цитогенетичної (біологічної) індикації променевих уражень людини.

Радіаційно-індукована адаптивна відповідь (radiation induced adaptive response) — зменшення наслідків ушкоджувальної дії радіації у високих дозах після попереднього опромінення в малій дозі, яка практично може не спричинити пошкоджень. Цей феномен полягає в тому, що невелика, адаптувальна доза опромінення D1 надає біологічному об'єктові стійкості до подальшої дії великої, ушкоджувальної дози D2. Характерна особливість адаптивної відповіді клітин на дію іонізуючої радіації — більш ніж 100-кратна відмінність у величинах адаптувальної і ушкоджувальної доз.

На культивованих лімфоцитах показано, що величина адаптивної відповіді залежить від періоду мітотичного циклу, в якому перебувають клітини під час опромінення. Найстійкіша адаптивна відповідь спостерігається в тих експериментальних схемах, при яких перехід клітин із стадії G1 у стадію S “потрапляє” в інтервал між адаптувальною і основною діями. Конкретний механізм радіоіндукованої адаптивної відповіді клітин ссавців залежить від багатьох чинників. До таких чинників належить стадія клітинного циклу, проліферація або диференціювання, на якій знаходяться клітини в опромінюваній популяції, гетерогенність клітин у популяції відносно цих стадій, а також індивідуальні особливості організму. Вважається, що адаптивна відповідь є найскладнішою із захисних реакцій клітин на дію іонізуючого випромінювання.

Радіаційно-індукована нестабільність геному (ПІНГ) (radiation-induced genome instability) — це явище підвищеної частоти утворення генетичних порушень у нащадків опромінених клітин. Воно характеризується цитогенетичними, молекулярно-біологічними, цитологічними і біохімічними проявами, які не властиві нормальним клітинам. ПІНГ пов’язана зі станом регуляції точок перевірки клітинного циклу і механізмами апоптозу, що знаходяться під контролем гена *TP53*. Проблема ПІНГ стосується безпосередньо механізмів таких радіобіологічних явищ, як радіаційний мутагенез, канцерогенез, старіння — основних віддалених радіаційних наслідків. ПІНГ не має клонального характеру і може виникати в клітинах, що не зазнали опромінення, але що отримали сигнали пошкодження від опромінених (ефект свідка). З позицій цитогенетики ПІНГ — це передача нащадкам схильності до

утворення аберацій хромосом *de novo* при істотно менших, ніж в нормі, рівнях генотоксичних впливах.

Радіочутливість — діаметр хромосоми (radiosensitivity — chromosome diameter) — залежність радіочутливості хромосом від їхнього діаметра пов’язують з тим, що чим більше спіралізує ДНК (більша кількість витків), тим важче здійснюється репарація потенційних пошкоджень і вище вихід структурних мутацій. Радіочутливість — довжина хромосоми (radiosensitivity — chromosome length) — існує думка, що частота утворення аберацій хромосом пропорційна її довжині: чим хромосома довша, тим вірогідніше в ній виникнення радіаційних пошкоджень і формування аберацій хромосом. Розриви хромосом лімфоцитів людини під впливом радіаційного чинника виникають переважно в еухроматинових (G-) ділянках хромосом і частота розривів у кожній хромосомі пропорційна довжині цих ділянок.

Радіочутливість різних ділянок хромосоми (radiosensitivity of different chromosome regions (bands) — аберація хромосом більшою мірою локалізована в еухроматинових ділянках хромосоми. Хоча відносне число первинних радіаційних пошкоджень істотно вище в еухроматинових, ніж у гетерохроматинових ділянках, але в останніх менш інтенсивно здійснюються процеси репарації.

Радіочутливість хромосом лімфоцитів людини впродовж першого мітотичного циклу (chromosome radiosensitivity during first mitotic cycle) — найрадіорезистентнішою стадією циклу є стадія реплікативного синтезу ДНК (S); підвищення радіочутливості характерне для G1- і G2-стадій циклу; відмінності в радіочутливості хромосом по стадіях циклу зростають

зі збільшенням дози опромінення. Радіочутливість хромосом залежно від стадій мітотичного циклу по тесту їхніх аберацій диференційована через різну ефективність репараційних процесів на цих стадіях. При опроміненні на пізніх стадіях мітотичного циклу можуть бути відхилення від цих закономірностей.

Розподіл Пуассона (Poisson distribution) — розподіл випадкової величини x , що набуває натуральних значень із вірогідністю, де l — інтенсивність цього розподілу. При тотальному рівномірному опроміненні розподіл пошкоджень (наприклад, аберації хромосом) по клітинах відповідає теоретичному розподілу Пуассона. Це означає, що процеси (в даному випадку утворення перестроєних хромосом) відбуваються більш-менш незалежно один від одного і при цьому середня частота їхньої появи (інтенсивність) постійна. Відхилення від цього розподілу свідчить про нерівномірний характер опромінення (наприклад, при дії щільноіонізуючих випромінювань — нейтронів), або про гетерогенність популяції опромінених клітин (наприклад, суміш клітин першого і другого мітозів у культурі).

Розриви (breaks) — спонтанні або індуковані поперечні поломки хромосом, що зачіпають всю хромосому до моменту її подовжнього поділу (хромосомні розриви) або лише одну хромосому (хроматидні розриви). Передують утворенню хромосомної аберації.

Репродукція хромосом (chromosomes reproduction) — відтворення клітиною в кожному циклі її поділу повного набору хромосом при збереженні специфічності кожної хромосоми, що забезпечує генетичну стабільність клітин і організмів у ряді їхніх поколінь. Процес репродукції здійснюється на молекулярному рівні і сто-

сується двох основних молекулярних компонентів хромосоми — ДНК і гістонів. Основні закономірності репродукції хромосом з'ясовані шляхом вивчення реплікації хромосомної ДНК. Репродукція хромосом здійснюється протягом декількох годин на одному з відрізків інтерфазного періоду життя клітини (період синтезу ДНК).

Реституція (restitution) — з'єднання хроматидних або хромосомних фрагментів після розриву в порядку, що поновлює вихідну структуру хромосом.

Сайт (site) — певне місце (позиція, локус) в молекулі ДНК.

Сайти підвищеної ламкості хромосом (fragile sites) — локуси, що складаються з коротких нуклеотидних повторів і присутні майже в усіх хромосомах людини.

Соматичні мутації (somatic mutations) — мутації, що виникають в соматичних клітинах організму під впливом мутагенів, в т.ч. іонізуючих випромінювань.

Спонтанні мутації (spontaneous mutations) — мутації, що виникають в результаті дії на геном чинників внутрішнього (наприклад, метаболіти, помилки реплікації) і зовнішнього (наприклад, природний радіаційний фон) середовища.

Супутники (satellites) — маленькі округлі утворення, розташовані на тонких нитках, прикріплених до кінцевих (теломерних) ділянок коротких плечей акроцентричних хромосом (у людини — хромосом 13, 14, 15, 21, 22). Вони не завжди добре забарвлюються і тому не завжди візуалізуються. Супутники, розташовані на різних хромосомах, часто притягуються один до одного, утворюючи т.з. асоціації акроцентриків. Залежно від розміру, форми, локалізації і кількості супутники класифіку-

ються: 1) мікросупутники — дрібні сферичні супутники, діаметр яких значно менший від діаметру хромосоми, що несе його; 2) макросупутники — крупні сферичні супутники з діаметром, що перевищує половину діаметра хромосоми; 3) лінійні супутники — довгі сегменти хромосом, що утворюються при значному видаленні вторинної перетяжки від кінця хромосоми; 4) тандемні супутники — два супутники на одному плечі хромосоми з двома вторинними перетяжками, з яких проксимально розташований називається інтеркалярним супутником, а дистально розташований — термінальним супутником.

Спонтанний рівень аберацій хромосом (spontaneous level of aberrations chromosome) у *Homo sapiens* найнижчий спонтанний рівень аберації хромосом визначається в лімфоцитах. Цей рівень може варіювати, у тому числі, підвищуватися за рахунок забруднення довкілля мутагенними чинниками, зловживання алкоголем, курінням, а також залежно від віку і інших чинників. Спонтанний рівень хромосомної аберацій з віком підвищується (в осіб старше 60 років він може досягати 0,05–0,06 аберації на клітину) і не залежить від статі. Для узагальнених розрахунків ефектів популяцій дії мутагенних чинників середовища на людину, включаючи і радіаційний чинник, прийнято користуватися середнім рівнем спонтанних хромосомних аберацій, рівним 1,2–1,5 % (0,012–0,015 аберації на клітину) і максимальний, — 3 % (0,03 аберації на клітину).

Стадія спокою (G0) мітотичного циклу (resting stage (G0) of mitotic cycle) — прикладом таких клітин у радіобіології можуть бути малі лімфоцити периферичної крові людини, які є кінцевим результатом клітинного ди-

ференціювання і тому знаходяться в організмі у стадії G0, про що свідчить низький рівень синтезу ДНК. Чіткий критерій для диференціювання стадії спокою (G0) і передсинтетичної (G1) стадії дає радіаційна цитогенетика. При фракціонованому опроміненні культури лімфоцитів людини в G1-стадії спостерігається ефект фракціонування дози, що виражається в зменшенні виходу хромосомної аберації обмінного типу, тоді як в G0-стадії — він відсутній, тобто спостерігається той же цитогенетичний ефект, що і при однократному опроміненні.

Субметацентрик (sub-metacentric) — хромосома, в якій центромера розташована не посередині хромосоми, а зміщена, внаслідок чого плечі хромосоми мають різну довжину (короткі позначають "p", а довгі — "q"). У людини до субметацентриків належать хромосоми 2, 4, 5, 6 — 12, 16 — 18, X.

Теломери (telomeres) — термінальні сегменти кожного хромосомного плеча, які не реплікуються і втрачаються під час кожного клітинного поділу. Фізіологічна функція теломер полягає в тому, щоб запобігти злиттю або позаплановій рекомбінації хромосом. У разі розривів хромосоми втрачають теломери і набувають нестабільності, яка реалізується в рекомбінаційних процесах і злитті хромосом. Зокрема, хромосомні розриви одночасно у двох хромосомах можуть призводити до утворення транслокацій — обміну фрагментами між обома хромосомами. Встановлено, що теломери хромосом старих клітин значно коротші від теломер молодих клітин. З кожним подальшим поділом клітини довжина хромосоми зменшується приблизно на 10–20 теломерних фрагментів. Після досягнення певної критичної довжини тело-

мера втрачає здатність підтримувати цілісність хромосоми і в ній можуть відбуватися порушення структури ДНК, несумісні з нормальним функціонуванням клітини. Хромосоми можуть відновлювати теломери, синтезуючи їх на місці розривів. У середині 80-х років минулого століття виділено фермент теломераза (термінальна трансфераза), що дозволяє зберігати довжину теломери за рахунок приєднання нуклеотидів. У більшості клітин нормальних тканин людини теломераза відсутня і тому клітини зазнають апоптозу після 50–100 мітотичних ділень.

Транслокація (translocation) — хромосомна мутація, що характеризується зміною положення сегмента хромосоми в наслідок обміну генетичного матеріалу між хромосомами або їхнього злиття. При повному збереженні генетичного матеріалу в хромосомах транслокація називається збалансованою (balanced); при додаванні або втраті генетичного матеріалу, внаслідок чого виникає моно- або трисомія по певних хромосомних сегментах, утворюється незбалансована (unbalanced) транслокація. Частка транслокацій у загальній частоті аберацій хромосом знаходиться в зворотній залежності від ЛПЕ випромінювань. На їхню частку припадає 40–45 % від загальної кількості аберацій при дії гамма-випромінювань і протонів і 25 % — іонів $14n$. Для FISH-вср-аналізу використовуються зонди до найдовших хромосом, оскільки частота радіаційно-індукованих пошкоджень у них максимальна.

Вимоги до метафазних пластинок (requirement to metaphase plates) — відбір метафазних пластинок для цитогенетичного аналізу здійснюють відповідно до загальноприйнятих вимог, основні з яких полягають у:

- аналізуються метафази, що містять 46 ± 2 хромосоми;
- форма метафазних пластинок має бути округлою або овальною;
- всі хромосоми мають бути чітко забарвлені і рівномірно розподілені в метафазній пластинці, причому так, щоб кожну з них можна було добре розглянути та ідентифікувати відповідно до групової приналежності;
- рівень тієї, що спіралізує має бути в таких межах: максимум — малі акроцентрики чітко видно у вигляді хромосом, а не крапок; мінімум — хромосоми виразно розділені на дві хроматиди, що лежать окремо одна від одної;
- метафазні пластинки з накладанням хромосом бажано не аналізувати; допускається лише поперечне накладання довгих плечей великих і середніх хромосом; подовжнє накладення великих і середніх хромосом недопустиме; при будь-якому накладенні хромосом з груп F (19–20) або G (21–22) метафазна пластинка вважається непридатною для аналізу; в разі накладання хромосом їхня форма і центромери мають бути чітко виражені.

Якщо в метафазній пластинці хоча б частина хромосом увійшла в колхичинову анафазу (центромера розділена), то така пластинка непридатна для аналізу.

Чинник мутагенний (mutagenic factor) — чинник внутрішнього або зовнішнього середовища, який спричиняє підвищення спонтанного рівня аберацій хромосом у популяції не менше, ніж на 0,1 %.

Феномен інтерхромосомної асинхронізації (phenomenon of interchromosomal asynchronization) — явище, що полягає в тому, що ритм синтезу ДНК не ідентичний в усіх хромосомах. Існують хромосоми, що реплікуються на початку стадії S, і хромо-

соми, в яких синтез ДНК відбувається в кінці цієї стадії. Зони гетерохроматину в хромосомах, тобто ділянки, які під час інтерфази залишаються в стані конденсації, характеризуються пізнішою реплікацією.

Фенотип хромосоми (chromosome phenotype) — структурування хромомерів, що залежить від умов розвитку й функціонування клітини й активності генів. При цьому генний склад хромосом залишається без зміни, змінюється лише ступінь активності генів.

Фітогемагглютинін — ФГА (phytohemagglutinin — PHA) — мітоген, який одержують з насіння бобових рослин, частіше із квасолі (*Phaseolus vulgaris*). Використовують для стимуляції до поділу малих Т-залежних лімфоцитів у культурі лімфоцитів периферичної крові людини.

Фрагмент (fragment) — частина хромосоми без центромери (ацентричний фрагмент) або з центромерою (центричний фрагмент), що утворився після її розриву (розриву однієї хроматиди — одиночний фрагмент; розриву обох хроматид — парний фрагмент). Ацентричний фрагмент без контакту з вихідною хромосомою називається вільним. Фрагменти поступово елімінують в процесі мітозу.

Фрагментація (fragmentation) — розрив хромосоми або хроматиди на окремі частини.

Хроматида (chromatid) — одна з двох поздовжніх частин хромосом; її добре видно в метафазі мітозу. Структурними елементами хроматид є нуклеопротейдні нитки — хромонеми. Після розходження в анафазі мітозу хроматиди вихідної хромосоми стають самостійними сестринськими гомологічними хромосомами.

Хроматидні обміни (chromatid exchanges) — обмінні аберації хроматидного типу, лінійний характер дозової залежності для яких після опромінення вказує на те, що вони утворюються переважно за рахунок одноударного механізму. На можливість існування такого механізму вказував Н. Evans, що запропонував гіпотезу, відповідно до якої хроматидні обміни утворюються внаслідок рекомбінаційної репарації при взаємодії uszkodженої й неушкодженої хромосоми.

Хромосоми (chromosomes) — структури, клітинного ядра, що самовідтворюються, основні матеріальні носії спадкової інформації організму, передають генетичну інформацію від обох батьків їхнім нащадкам. Близько 90 % хромосом становить комплекс ДНК із гістонами. Спостерігаються й ідентифікуються під світловим мікроскопом під час мітозу й мейозу. Можливість мікроскопічного дослідження метафазних хромосом дала можливість виділити такий напрямок науки як цитогенетика.

Хромосомний тест визначення індивідуальної радіаційної чутливості людини (G₂-assay) — визначення частоти хромосомних аберацій у культурі лімфоцитів периферичної крові індивідуума при пробному опроміненні її в постсинтетичній (G₂) фазі мітотичного циклу. Схема цитогенетичного обстеження здорових донорів на основі G₂-тесту (Дьоміна й ін., 2006) побудована на класичних положеннях радіаційної цитогенетики, відповідно до яких спільний вплив таких чинників як величина дози опромінення, стадії мітотичного циклу, постпроменеві умови й т.д. відбувається на кількісних і якісних проявах індивідуальної радіаційної чутливості. Відповідно до розробленої схеми при визначенні індивідуальної

радіаційної чутливості здорових осіб доцільно здійснювати:

- тестуюче гамма-опромінення культури лімфоцитів периферичної крові людини в дозі 1,5 Гр на 46-м год. інкубації клітин (пізній G₂-період мітотичного циклу);

- метафазний аналіз препаратів хромосом у першому постпроменево-му мітозі (фіксація культури клітин на 52-ій год інкубації).

Тендітні (ламкі, фрагільні) сайти (fragile sites) — невеликі розриви (без зсуву) у хромосомах, які можуть бути візуалізовані після спеціальної обробки хромосом (зокрема, при культивуванні лімфоцитів периферичної крові людини у фолат-дефіцитному живильному середовищі). В індивідів із синдромом Мартіна-Белла фрагільні сайти виявляються в Х-хромосомі.

Хромосомний мутагенез (chromosomal mutagenesis) — на підставі численних цитогенетичних досліджень встановлено наявність вираженого радіаційно-індукованного хромосомного мутагенезу в соматичних клітинах людини (у тому числі, і після Чорнобильської аварії) і збереженні клітин зі стабільними хромосомними абераціями протягом декількох десятиріч років. Хромосомні аномалії, спричиняючи порушення загального генетичного балансу, можуть призводити до різних патологічних ефектів, які виявляються на всіх стадіях онтогенезу (починаючи із зиготи) і, можливо, на рівні гамет. Роль хромосомних і геномних мутацій не обмежується їхнім впливом на розвиток патологічних процесів тільки в ранніх періодах онтогенезу (незачаття, спонтанний викидень, мертвонародження, хромосомні хвороби); їхні ефекти простежуються протягом всього життя. Хромосомні аномалії, що виникають у соматичних клітинах у постна-

тальному періоді, можуть викликати різні наслідки: залишатися нейтральними для клітини, обумовити загибель клітини, активувати поділ клітини, змінити функцію клітини. У нормі (при спонтанному хромосомному мутагенезі, що становить на теперішній час близько 2 %), такі клітини елімінуються імунною системою, якщо вони виявляють себе чужеродно. У ряді випадків (активація онкогенів при транслокаціях або делеціях, які порушують рівень протоонкогенної активності через інше "оточення" протоонкогена) хромосомні аномалії є причиною злякисного росту. Класичним прикладом може бути хронічний мієлоїдний лейкоз, при якому через утворення т.зв. філадельфійської хромосоми в наслідок реципрокної транслокації між хромосомами 9 і 22 клітинний онкоген *3-abl* хромосоми 9 переноситься в ділянку гена *bcr* хромосоми 22, що призводить до синтезу химерного продукту *3-abl-bcr*, що має онкогенні властивості.

Цитогенетична дозиметрія в рентгенології (cytogenetical dosimetry in roentgenology) — медичні рентгенологічні дослідження мають найбільший вклад у надфонове опромінення населення, значна частина якого підлягає обстеженню з метою діагностики основного захворювання, динамічного спостереження за пацієнтом, пошуку супутніх захворювань, профілактичних обстежень. Відомо, що будь-яка доза радіації, якою б мізерно малою вона не була, може обумовити ризик виникнення стохастичних (радіогенний рак), а також нестохастичних ефектів (наприклад, при частих повторних обстеженнях хворих туберкульозом легенів): зниження відновно-компенсаторних резервів організму, імунореактивності і природної резистентності й т.д. Це вимагає обліку дозових навантажень,

а також пошук засобів (мір) для зменшення негативних наслідків додаткового опромінення населення. Однієї з таких мір є використання методів біологічної, а саме, цитогенетичної дозиметрії, заснованої на обліку радіаційно-індукованих аберацій хромосом у культурі лімфоцитів периферичної крові людини (у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*). Відомо, що навіть низькі дози іонізуючого випромінювання при рентгенологічних дослідженнях внутрішніх органів можуть індукувати підвищення частоти аберацій хромосом у клітинах тканин, що опромінюють, у тому числі, у лімфоцитах периферичної крові. Повторний радіаційний вплив для цих клітин може бути промотором канцерогенезу. Тому основні завдання біологічної (цитогенетичної) дозиметрії в рентгенології полягають у :

- моделювання умов проведення рентгенологічних досліджень на тканинноквівалентних фантомах і оцінка цитогенетичних ефектів опромінення, насамперед, у критичних органах і тканинах. Це стосується, у першу чергу, розробки нових методів рентгенодіагностики (дослідження *in vitro*);

- цитогенетичний моніторинг пацієнтів після проведення рентгенологічних обстежень з метою об'єктивізації оцінки негативних віддалених наслідків. Це стосується, насамперед, пацієнтів з хронічними захворюваннями, з ослабленим імунітетом і т.д., що піддаються частим повторним рентгенологічним обстеженням (дослідження *in vivo*).

Прикладом цитогенетичної дозиметрії *in vitro* є робота, виконана з метою вивчення розподілу дози опромінення при флуорографічному дослідженні органів грудної порожнини по виходу аберацій хромосом у культурі

лімфоцитів периферичної крові людини (Дьомін, Дьоміна, 1989).

Цитогенетична дозиметрія в радіаційній онкології (cytogenetical dosimetry in radiation oncology) —

дослідження радіобіологічних (у т.ч. цитогенетичних) особливостей дії терапевтичних джерел випромінювання створює можливості кращого вибору умов опромінення хворих. Кожне терапевтичне джерело випромінювань, що вводять в експлуатацію, повинно проходити радіобіологічну експертизу. Велике значення має виконання супровідного або попереднього клінічного дослідження біологічної (цитогенетичної) дозиметрії, заснованої на аналізі радіаційно-індукованих аберацій хромосом у культурі лімфоцитів людини. Наприклад, цитогенетична дозиметрія, виконана при внутрішньопорожнинній променевої терапії на апараті "Selectron" з використанням джерел ^{137}Cs , виявила, що значення відносної біологічної ефективності (ВБЕ) гамма-квантів ^{137}Cs перевищують 1 і в діапазоні доз 0,3–5,0 Гр становлять 5,0–1,2 відповідно (Дьоміна, 1993).

Цитогенетична дозиметрія при маммографічному скринінгу (cytogenetical dosimetry under mammographic screening) —

метод цитогенетичної дозиметрії необхідно використати у зв'язку із впровадженням скринінгової маммографії для встановлення ступеня ризику розвитку несприятливих наслідків опромінення молочних залоз в обстежуваного контингенту населення. Цитогенетична дозиметрія виконується на основі аналізу аберацій хромосом у культурі лімфоцитів людини в умовах *in vitro*: флакони з донорською кров'ю розташовують на верхній і нижній поверхнях молочних залоз тканинноквівалентного фантома Alderson (США). Цитогенетичний

метод дозиметричного контролю виявив, що при маммографії в прямій і боковій проекціях частота аберантних лімфоцитів і загальна кількість аберацій хромосом в експериментальних точках на верхній поверхні молочної залози при значенні еквівалентної дози 6,08 мЗв досягало $13,0 \pm 2,5 \%$, що вірогідно перевищувало контрольний рівень.

Цитогенетичні методи (cytogenetic methods) — методи, засновані на аналізі частоти й спектра аберацій хромосом у соматичних клітинах людини (лімфоцитах периферичної крові, клітинах кісткового мозку, лімфоцитах пуповинної крові, клітинах ворсинок хоріона, клітинах амніотичної рідини). У радіобіологічних дослідженнях, як правило, використовується культура лімфоцитів периферичної крові людини; при цьому цитогенетичні методи дозволяють одержати кількісну оцінку радіаційного впливу на організм людини з обліком його індивідуальних особливостей, насамперед, — індивідуальної радіочутливості й стану організму в момент опромінення. Отримана інформація дозволяє об'єктивніше прогнозувати ранні й віддалені наслідки опромінення. Принципи методу цитогенетичної дозиметрії викладені в рекомендаціях ВОЗ, МАГАТЕ й НКДАР ООН з метою його практичного використання при визначенні доз опромінення. Радіобіологічною основою для застосування цитогенетичних методів у радіаційних дослідженнях є висока радіочутливість лімфоцитів крові, наявність специфічних для дії радіації хромосомних аберацій, вивчена залежність “доза — ефект” для різних видів іонізуючих випромінювань. Підвищений рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах крові може передувати розвитку патологічних процесів в організмі лю-

дини. У цьому зв'язку інформація про ступінь ушкоджень геному важлива при формуванні груп ризику розвитку різних захворювань, у тому числі онкологічних.

Цитогенетичні обстеження (cytogenetic observation) — обстеження, які виконуються в аварійних ситуаціях і при різних радіаційних інцидентах з метою оцінки поглиненої дози опромінення за частотою аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові опромінених осіб — біологічна (цитогенетична) дозиметрія. Цитогенетичні обстеження — це необхідний компонент моніторингу здоров'я опромінених осіб для аналізу розвитку не тільки променевої, але й онкологічної патології, що дозволяє обґрунтовано формувати групи підвищеного канцерогенного ризику для цілеспрямованого проведення первинної профілактики, а також виправдано звузити діапазон оцінок медико-біологічних наслідків Чорнобильської катастрофи.

Цитогенетичний спосіб оцінки ступеня гострої променевої хвороби (cytogenetical method of evaluation of acute radiation sickness degree) — вперше цей метод запропонований для оцінки (верифікації) ступеня гострої променевої хвороби (ОЛБ) в осіб, що постраждали внаслідок участі в ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС у першу добу й методи, що проходили в стаціонарі активну терапію (ентеро- і гемосорбції, переливання крові, підсадження кісткового мозку й т.д.). Такі терапевтичні заходи обумовили істотне розведення пула аберантних клітин за рахунок перелитої крові, лейкомаси, сорбційних процедур, які прискорюють елімінацію ушкоджених клітин. Запропоновано адекватну математичну модель множинної регресії для оцінки ступеня промене-

вої хвороби в процесі спеціальної терапії опромінених осіб, що враховує не один цитогенетичний показник в лімфоцитах крові, а оптимальний комплекс цитогенетичних показників: частота аберантних лімфоцитів, парні фрагменти й аномальні моноцентрики. Цей підхід має перевагу перед іншими методами (які засновані на одномірних моделях) завдяки меншій кількості помилок і збереженню групових відмінностей оцінок ступеня ОЛБ протягом терапевтичного курсу (Дьоміна та ін.: Цитогенетична оцінка ступеня гострої променевої хвороби / Методичні рекомендації, 1999).

Чутливість цитогенетичного тесту (cytogenetic test sensitivity) — в основі проведення радіаційно-цитогенетичних досліджень лежить висока чутливість хромосом соматичних клітин (лімфоцитів периферичної крові) людини до впливу радіації. Виявлено, що вже при дозі 7 мГр, яку пацієнт одержує під час рентгенологічного обстеження, відзначається достовірне підвищення кількості хромосомних

аберацій у соматичних клітинах (Ставицький, 1994).

*представлено В.А. Кунахом
Надійшла 4.02.2009*

СЛОВАРЬ ПО РАДИАЦИОННОЙ ЦИТОГЕНЕТИКЕ

Э.А. Демина¹, И.Р. Бариляк², М.А. Пилинская²

¹ Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Украина, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45

² Государственное учреждение "Научный центр радиационной медицины" АМН Украины, Украина, 04050, г. Киев, ул. Мельникова, 53

GLOSSARY ON RADIATION CYTOGENETICS

E.A. Dyomina¹, I.R. Barylyak², M.A. Pilins'ka²

¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, Ukraine, 03022, Kyiv, Vasylykivska str., 45

² State Institution "Scientific Center for Radiation Medicine Academy of Medical Sciences of Ukraine," Ukraine, 04050, Kyiv, Mel'nykova str., 53