

УДК 575.224:599.9

И.А. Гончарова^{1,2}, М.Б. Фрейдин^{1,2}, Р.М. Тахауов¹,
А.Б. Карпов¹

E-mail: mail@sbrc.ru

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ НА ГЕНОМ, И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

¹Северский биофизический научный центр (ФУ "Медбиоэкстрем" при МЗ РФ), ЗАТО Северск
²НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, г. Томск

ВВЕДЕНИЕ

Технологическая деятельность человека, включающая добычу полезных ископаемых, функционирование предприятий ядерно-топливного цикла, испытания ядерного оружия, применение радиотерапии и рентгенодиагностики в медицине приводит к повышению концентрации радиоактивных веществ в среде и в результате этого – к внешнему и внутреннему облучению большого числа людей [1]. Несмотря на это, основные контингенты лиц, за исключением персонала некоторых звеньев технологического процесса предприятий ядерно-топливного цикла, подвергаются воздействию "малых" доз ионизированного излучения (ИИ).

Данные о биологической эффективности и механизмах действия "малых" доз ИИ до настоящего времени остаются противоречивыми, поскольку эффекты "малых" доз ИИ оценивали, главным образом, экстраполяцией результатов, полученных при облучении экспериментальных животных относительно высокими дозами. Результаты такой экстраполяции привели к созданию нескольких концепций, объясняющих закономерности возникновения генетических повреждений при воздействии "малых" доз ИИ на облученный организм или клеточные культуры. Это линейная беспороговая концепция [2]; нелинейная [3]; отстаивающая существование явления гормезиса [4]. Однако данные последних лет свидетельствуют о том, что появление генетических повреждений при воздействии "малых" доз ИИ не укладывается в рамки какой-либо одной концепции, т. к. характеризуется взаимодействием сложных внутриклеточных механизмов, к которым относятся механизмы эксцизионной репарации [5], репарации двунитевых разрывов ДНК [6], изменения экспрессии некоторых специфических генов и других [7].

Известно, что ИИ может вызывать у живых организмов детерминистские (лучевая болезнь, сокращение продолжительности жизни, поражение иммунной системы) и стохастические (канцерогенез, генетические изменения) эффекты, которые зависят от дозы, её мощности и времени, прошедшего с момента облучения. В последние десятилетия большое внимание уде-

ляется оценке темпов мутационного процесса и объёма генетического груза в популяциях человека, подвергшихся воздействию неблагоприятных факторов. Для такой оценки применяются несколько подходов: фенотипический анализ, изучающий частоты наследственных заболеваний, врождённых пороков развития и репродуктивную функцию [8, 9]; цитогенетический анализ (рутинный и FISH), изучающий частоты нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций, анеуплоидий и сестринских хроматидных обменов (СХО) в соматических клетках человека [10, 11, 12]; молекулярно-генетический анализ, позволяющий изучать генные мутации в соматических и половых клетках [13, 14, 15, 16].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА

Среди методов, широко применяющихся для учёта генетических изменений в соматических и половых клетках облучённых лиц, можно выделить следующие: цитогенетический и анализ, выявляющий стабильные и нестабильные хромосомные aberrации, метод проточной цитометрии, применяющийся для оценки мутантных по локусу GPA эритроцитов, метод культивирования лимфоцитов в среде с тиогуанином, использующийся для оценки мутаций в гене *HPRT*, Саузерн блот-гибридизация с гипервариабельными мини-сателлитными зондами ДНК для прямого учёта генетических изменений, происходящих у потомков облучённых родителей [16, 17, 18, 19]. Однако данные подходы только частично позволяют решить проблему оценки влияния "малых" доз ИИ на геном человека, а полученные результаты остаются противоречивыми. Причиной этого может быть сложность реакции организма человека на воздействие "малых" доз ИИ и неоднородность исследуемых групп, определяющаяся многими факторами, такими как различия в полученной дозе, в продолжительности облучения (острое или хроническое), спектре воздействующих радионуклидов, социально-экономическом статусе и экологической ситуации в местах проживания обследуемых. При сравнении различных групп облучённых следует учитывать наличие химических производств в зоне проживания обследуемого контингента и содержание в атмосфере химических элементов, поскольку воздействие на организм человека нескольких радиационных и химических агентов одновременно может протекать по типу синергизма или антагонизма [20], тем самым изменяя выход мутационных повреждений при облучении одними и теми же дозами ИИ в разных экологических условиях. Кроме этого, при оценке и сравнении частот мутирования в различных группах облучённых нельзя не учитывать такие факторы, как межпопуляционная генетическая гетерогенность и индивидуальная радиочувствительность.

Поэтому для проведения широкомасштабных генетических исследований с привлечением новейших молекулярно-генетических технологий необходим строгий подбор групп лиц с возможным учётом всех

вышеперечисленных параметров, включая демографические данные, поскольку частоты генов могут сильно отличаться у представителей различных рас, народностей и популяций [21]. Несоблюдение унификации сравниваемых групп по этим параметрам может привести к получению ложных ассоциаций изучаемых генотипов с заболеванием или неадекватного повышения частот мутирования изучаемых участков генома.

СОЗДАНИЕ БАНКА ДНК

Для устранения противоречий при оценке отдалённых последствий действия различных техногенных факторов с применением концептуальных достижений генетики, современных и развивающихся сверхчувствительных молекулярно-генетических технологий необходимо создание унифицированных банков биологического и генетического материала, полученного у лиц, контактирующих с различными генотоксическими агентами.

Работы по созданию банка ДНК работников атомного предприятия – ПО «Маяк», часть из которых в первые годы работы предприятия получила облучение в дозах, превышающих предельно допустимые, проводятся в Южно-Уральском институте биофизики. В настоящее время банк ДНК содержит генетический материал 1 000 человек. Создана электронная база данных банка ДНК, включающая индивидуальные медико-демографические, профессиональные и дозовые характеристики, а также качественные и количественные показатели ДНК [22]. В Северском биофизическом научном центре (СБН Центре) также начата работа по созданию банка биологического материала и ДНК. Донорами банка ДНК СБН Центра являются: работники основного производства Сибирского химического комбината (СХК) со стажем работы 15 и более лет, контактирующие в процессе профессиональной деятельности с источниками ИИ; больные со злокачественными новообразованиями (жители г. Северска – детское и взрослое население) [23].

На основе создаваемого банка ДНК начаты исследования по оценке риска неблагоприятных последствий длительного профессионального облучения у работников радиационно опасных производств их потомков; установление роли генетической индивидуальности в развитии радиационно-индуцированной онкологической патологии; разработка тест-систем диагностики онкологической патологии на основе ДНК-маркёров; изучение роли индивидуальной генетической организации (генотипической структуры) при ответе организма на длительное воздействие ИИ (индивидуальная радиочувствительность) и другие исследования.

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Одним из наиболее перспективных направлений радиационной генетики является изучение индивидуальной радиочувствительности человека. Функционирование предприятий ядерно-топливного цикла, химических производств увеличивает техногенную нагрузку на среду и организм человека. Возрастание частоты

онкологических, сердечно-сосудистых и других мультифакторных заболеваний, развитие которых зависит как от генетических, так и от внешне средовых факторов, ставит вопрос о выделении групп повышенного риска, имеющих наибольшую чувствительность к воздействию генотоксических агентов, и поэтому – противопоказания к работе с радиоактивными и химическими элементами.

Индивидуальная радиочувствительность – это способность биологического объекта определённым образом реагировать на действие ИИ. Радиочувствительность определяется многими факторами, среди которых выделяют: способность к репарации после радиационного воздействия, степень активности метаболических процессов, скорость окислительно-восстановительных реакций, физико-химических и биохимических процессов в клетке.

Накопленный обширный материал свидетельствует о неодинаковой чувствительности к воздействию ИИ как на клеточном уровне (различные стадии клеточного цикла (M>S) [24]; разные типы клеток (сперматоциты>клетки костного мозга); разные стадии клеточной дифференцировки [25, 26]; клеточные линии, полученные от разных видов млекопитающих, или клетки человеческого происхождения, полученные от здоровых доноров и пациентов с генетическими нарушениями [27, 28, 29]; клеточные органеллы), так и на уровне организма (разные виды (морская свинка>мышь>кролик) [30]; разные линии животных [31]; животные на разных стадиях онтогенеза [32]).

Кроме этого, радиочувствительность является индивидуальным признаком, варьирующим от индивида к индивиду в пределах одного вида. Например, для человека показано, что при воздействии ИИ, в среднем, частота хромосомных aberrаций лимфоцитов периферической крови зависит от дозы облучения. Однако существует значительная дисперсия по данному показателю в пределах одних и тех же дозовых нагрузок [33].

Индивидуальная радиочувствительность, по-видимому, является сложным признаком, который обусловлен действием как генетических, так и средовых факторов. Число генов, определяющих радиочувствительность, возможно, невелико: сегрегационный анализ 20 родословных показал чёткий наследственный характер этого признака, 82% вариации которого объясняется одним главным диаллельным кодоминантным геном [34]. К группе кандидатных генов индивидуальной радиочувствительности можно отнести гены репарации радиационно-индуцированных повреждений ДНК, контроля клеточного цикла, индукции механизмов радиозащиты и другие (табл. 1).

ГЕНЫ РЕПАРАЦИИ

В исследованиях, проведённых в последнее время, была установлена роль некоторых генов репарации (их «нормальных» полиморфных вариантов) в формировании индивидуальной радиочувствительности человека. Интересные результаты были получены при изучении гена *XPD*, кодирующего ДНК-геликазу, включённую в транскрипцию и эксцизионную репарацию. Редкие мутации этого гена определяют дефекты эксцизион-

ной репарации, обуславливающие гиперчувствительность к УФ и повышенный риск рака кожи. При изучении связи полиморфизма гена в кодонах 199 (Ile>Met), 312 (Asp>Asn) и 751 (Lys>Gln) со способностью к восстановлению пострадиационных повреждений культур клеток женщин с высоким и низким риском рака молочной железы было установлено, что гомозиготы Lys/Lys751 имеют существенно сниженную эффективность репарации пострадиационных повреждений: OR=7,2 (1,01-87,4); p=0,035 [35].

Ген *XRCC5* (Ku80) кодирует компонент ДНК-зависимого протеин-киназного комплекса, участвующего в восстановлении двухцепочечных разрывов ДНК. Анализ нокаутированных по Ku80 мышей (Ku80^{-/-}) показал, что они проявляют гиперчувствительность к \square -облучению, которая проявляется в потере пигментации, задержке роста, тяжёлых поражениях ЖКТ, повышенной смертности [36].

ГЕНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ

Одним из определяющих факторов радиочувствительности клетки является стадия жизненного цикла, на которой клетка подверглась облучению. Известно, что наибольшая чувствительность характерна для клеток, вступивших в митоз, а наибольшая резистентность приходится на конец S-периода. Кроме способности к репарации, которая возрастает при переходе от митоза к S-фазе, большую роль играет способность клетки к

регуляции процесса продвижения от одной фазы клеточного цикла к другой. Контроль жизненного цикла является существенной частью нормального функционирования клеточной популяции в условиях постоянного воздействия генотоксических факторов внешней среды и продуктов метаболизма клеток. Основная функция контролирующих механизмов – это обнаружение повреждённых структур ДНК и согласование процессов репарации и продолжения клеточного цикла. В случае наличия повреждений ДНК происходит замедление или остановка клеточного цикла на определённой стадии, что дает возможность системам репарации корректировать повреждения. За регуляцию клеточного цикла ответственен целый комплекс генов. В контроль прохождения фазы G1 вовлечены гены *TP53*, *Chr2*, *Mdm2*; S-фазы – гены *Nbs1*, *Chr2*; фазы G2 – гены *BRCA1*, *RAD 17*, *ATM* [24]. Недостаточное количество или отсутствие ферментов, регулирующих определённые стадии клеточного цикла, приводит к увеличению частоты мутирования и геномной нестабильности [24]. Одним из генов, кодирующих фактор контроля клеточного цикла, является ген *ATM*. Мутации гена – основная причина рецессивного моногенного заболевания атаксии-телеангиэктазии, особенностью которого является гиперчувствительность клеток больных к ИИ. Гетерозиготные носители этой мутации встречаются с частотой 1% в популяции и имеют повышенный риск развития онкологической патологии [37]. У гетерозиготных мышей повышен риск развития радиационно-

Таблица 1

Гены-кандидаты индивидуальной радиочувствительности человека

Гены	Функция белка
Гены репарации	
<i>RAD51</i>	Гомологичная рекомбинация ДНК, репарация клеточная пролиферация (пониженная экспрессия приводит к гиперчувствительности к ионизирующему излучению)
<i>RAD52</i>	Гомологичная рекомбинация, репарация двунитевых разрывов ДНК
<i>XRCC4</i>	Репарация двунитевых разрывов
<i>XRCC1</i>	Гомологичная рекомбинация, репарация двунитевых разрывов
<i>XRCC5</i>	Гомологичная рекомбинация, репарация двунитевых разрывов
<i>XPG</i>	Эксцизионная ДНК репарация
<i>XPB</i>	Эксцизионная ДНК репарация
<i>OGG1</i>	Инициация эксцизионной репарации, узнавание и вырезание модифицированных оснований
<i>BRCA1</i>	Репарация двунитевых разрывов, контроль прохождения G2/M - фазы
<i>BRCA2</i>	Репарация двунитевых разрывов
<i>LIG4</i>	Гомологичная рекомбинация, VDJ-рекомбинация, репарация одно - и двунитевых разрывов
<i>PRKDC</i>	ДНК-зависимая протеинкиназа, VDJ-рекомбинация
<i>DCLRE1</i>	VDJ-рекомбинация
Гены контроля клеточного цикла и апоптоза	
<i>TP53</i>	p53
<i>ATM</i>	Контроль прохождения G2 - фазы, индукция репарации
<i>ATR</i>	Контроль прохождения G2 - фазы
<i>Nbs1</i>	Контроль прохождения S - фазы
<i>NF-kB</i>	Фактор транскрипционного контроля
<i>c-jun</i>	Транскрипционный фактор (ответ на окислительный стресс)
<i>Erg-1</i>	Транскрипционный фактор (ответ на окислительный стресс)
Другие гены	
<i>NOS</i>	Метаболизм оксида азота, индукция механизмов радиозащиты
<i>CYP, GST, NAT</i>	Детоксикация ксенобиотиков

индуцированной катаракты [29]. Анализ клеточных линий курицы, дефектных по *ATM* и другим генам, показал, что они характеризуются существенно сниженной выживаемостью и повышенным накоплением хроматидных аберраций под действием ИИ [38].

ГЕНЫ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА

Немаловажную роль в формировании индивидуальной радиочувствительности, вероятно, играют гены метаболизма оксида азота. В последнее десятилетие показано, что, наряду с регуляторными функциями, оксид азота обнаруживает цитотоксическую и цитостатическую активность, выступая в качестве одного из основных эффекторов системы клеточного иммунитета. С оксидом азота связаны регуляция репаративных процессов в костной и кожной тканях, противоопухолевая активность макрофагов [39]. Оксид азота рассматривают как соединение, способное повышать эффективность радио- и химиотерапии злокачественных новообразований [40]. Было установлено, что оксид азота обладает способностью повышать чувствительность гипоксинезированных опухолевых клеток к действию ИИ, реагируя с углеродными радикалами, которые образуются на первом этапе радиационного воздействия, препятствуя протеканию процессов репарации. Это повышает выход повреждений ДНК в пересчёте на один фотон и число погибших клеток в результате облучения. Кроме этого, оксид азота оказывает влияние на общий ответ организма на облучение, влияя на тонус сосудов и вызывая тем самым гипоксию тех или иных тканей, защищая таким образом их от воздействия ИИ. Из этого следует, что оксид азота способствует защите нормальных тканей, но повышает эффективность радиотерапии опухолей [40]. Полиморфные варианты генов синтаз оксида азота вносят вклад в развитие аутоиммунных и неопластических заболеваний, в подверженность к инфекциям, в формирование предрасположенности к таким распространённым мультифакториальным заболеваниям, как бронхиальная астма [41], кардиомиопатия и атеросклероз, эссенциальная гипертензия [42], сахарный диабет [43].

ГЕНЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

Установлено, что многие широко распространённые мультифакториальные заболевания, в той или иной степени, связаны с влиянием неблагоприятных внешних факторов. Поскольку большие контингенты людей проживают в городах с развитой индустрией и загрязнённых широким спектром химических соединений, большой интерес представляет изучение генов детоксикации ксенобиотиков, которые играют важную роль в индивидуальной чувствительности к воздействию токсических агентов окружающей среды.

Полиморфизмы этого семейства генов приводят к различиям в активности ферментов детоксикации ксенобиотиков в десятки и сотни раз, что обуславливает широкую межиндивидуальную вариабельность в способности метаболизировать чужеродные соединения. Баланс между реакциями активации и детоксификации ксено-

биотиков, процессов репарации ДНК и элиминации клеток с повреждённым геномом определяет вероятность возникновения рака [44].

Недавние исследования показали, что лица, имеющие “нулевой” *GSRM1* или *GSTT1* генотип (полная делеция гена), характеризуются повышенной частотой сестринских хроматидных обменов по сравнению с нормальным генотипом при воздействии таких химических соединений, как 1,2-эпокси-3-бутен и диэпоксидбутан [45]. Полиморфизм генов *GSTM1*, *GSTT1* и *NAT2* является одним из факторов, влияющих на частоту хромосомных аберраций при воздействии ароматических углеводородов, табачного дыма, пестицидов. “Нулевой” *GSTM1* генотип обуславливает увеличение частоты хромосомных аберраций хроматидного типа [46]. Гомозиготы по “нулевым” аллелям генов *GSTM1* и *GSTT1* характеризуются повышенной частотой аберраций хромосомного типа при воздействии тех же соединений.

Известно, что хромосомные аберрации являются индикатором воздействия на организм генотоксичных соединений, и их повышенная частота относится к факторам риска развития злокачественных новообразований. Взаимосвязь между частотой хромосомных аберраций, генотипом и риском развития рака лёгкого была выявлена в ряде исследований. Показано, что индивиды, имеющие аллель *NAT1*10*, и гомозиготы по “нулевому” аллелю генов *GSTM1* и *GSTT1* характеризуются повышенной частотой хромосомных аберраций при курении и высоким риском развития рака лёгкого [47].

Таким образом, роль генетических факторов в детерминации индивидуальной радиочувствительности становится очевидной. Анализ изменчивости генов, вовлечённых в формирование данного признака, в популяциях и оценка их связи с признаками, характеризующими радиочувствительность, – актуальная на сегодняшний день задача. Изучение молекулярно-генетических основ индивидуальной радиочувствительности возможно путем построения регрессионной модели, в которой в качестве зависимой переменной (отклика) будет выступать частота хромосомных аберраций, а в качестве предикторов – полиморфные варианты генов-кандидатов, доза и тип ИИ, стаж работы на радиационно опасном производстве, курение и другие генотоксические факторы. Выполнение подобного исследования позволит внести существенный вклад в понимание взаимодействия генетических и средовых факторов в детерминации сложных признаков и создать высокоточные алгоритмы выявления групп “риска” с повышенной чувствительностью к генотоксическим агентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энергетика: цифры и факты. – М.: ЦНИИатоминформ. – 1994. - 42 с.
2. Готлиб В.Я., Пелевина И.И., Конопля Е.Ф., Альферович А.А. Некоторые аспекты биологического действия малых доз радиации. Радиобиология, 1991; 31; 3; 318-325.
3. Гераськин С.А. Концепция биологического действия малых доз ионизирующего излучения на клетки. Радиационная биология. Радиоэкология, 1995; 35; 3; С. 571-580.
4. Luckey T.D., Nature with ionizing radiation: a provocative

- hypothesis. Nutrition and cancer 1999; 34; 1-11.
5. Moustacchi E. DNA damage and repair: consequences on dose-responses. Mutat. Res 2000; 464; 1.
 6. Eckardt-Schupp F, Klaus C. Radiation inducible DNA repair processes in eukaryotes. Biochim 1999; 81; 1-2; 161-171.
 7. Joiner M.C., Lambin P., Marples B. Adaptive response and induced resistance. C. R. Acad. Sci. III 1999; 322; 2-3; 167-175.
 8. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Салюкова О.А., Черных, В.Г., Крикунова Н.И. Эпидемиология врождённых пороков развития у детей в г. Северске Томской области. Медицинская генетика, 2002; 1; 5; 222-227.
 9. Демикова Н.С. Мониторинг врождённых пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2003; 4; 13-17.
 10. Лазюк Г.И., Бедельбаева К.А., Фомина Ж.Н. Цитогенетические эффекты дополнительного радиационного воздействия малых доз ионизирующего излучения. Здравоохранение Белоруссии, 1990; 11; 38-41.
 11. Севанькаев А.В., Саенко А.С. Соматический мутагенез как биологический дозиметр радиационного воздействия. Радиационная биология и радиоэкология, 1997; 37; 4; 560-564.
 12. Бочков Н.П., Попова Н.А., Назаренко С.А. и др. Необычайно высокий уровень хромосомной изменчивости в культуре лимфоцитов периферической крови человека. Генетика, 1999; 35; 5; 735-742.
 13. Спитковский Д.М., Ермаков А.В., Горин А.И. и др. Особенности внепланового синтеза ДНК и изменений структурных параметров ядер лимфоцитов человека после действия рентгеновского излучения в малых дозах и в сочетании с УФ-облучением. Радиационная биохимия, 1994; 34; 1; 23-30.
 14. Тельнов В.И., Вологодская И.А., Жунтова Г.В. Распределение типов гаптоглобина и их значение в изменениях биохимических и иммунологических показателей у людей, облучённых в малых дозах. Генетика, 1995; 31; 5; 715-721.
 15. Neel J.V. Genetic studies at the Atomic Bomb Casualty Commission – Radiation Effects Research Foundation: 1946-1997. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95; 5432-5436.
 16. Dubrova Y.E. Radiation-induced transgenerational instability. Oncogene 2003; 13; 22(45); 7087-93.
 17. Пилюнская М.А. Последние достижения радиационной цитогенетики в связи с открытием метода флуоресцентной гибридизации in situ метафазных хромосом человека и экспериментальных животных с ДНК-зондами (FISH). Цитология и генетика, 1996; 30; 4; 70-85.
 18. Akyama M., Kyojumi S., Kusunoki Y. et al. Monitoring exposure to atomic bomb radiation by somatic mutation. Environ Health Perspect 1996; 104; 493-496.
 19. Jones M., Thomas B. et al. Total gene deletion and mutant frequency of the HPRT gene as indicators of radiation exposure in Chernobyl liquidators. Mutat. Research 1999; 431; 233-246.
 20. Burkart W., Jung T. Health risk from combined exposure: mechanistic considerations on deviation from additivity // Mutation Res. – 1998. – V. 411. - P. 119-128.
 21. Risch N.J. Searchin for genetic determinants in the new millenium // Nature. – 2000. – V. 405. – P. 847-856.
 22. Русинова Г.Г., Окладникова Н.Д., Тельнов В.И. и др. Цели и перспективы создания банка ДНК облучённых людей и их семей. ВРБ, 2002; 1; 50-57.
 23. Фрейдин М.Б., Гончарова И.А., Тахауов Р.М., Карпов, А.Б. Банк ДНК работников СХК, жителей ЗАТО Северск и г. Томска. Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения. Материалы II Международной научно-практической конференции, Северск-Томск, 2003 – С. 218-220.
 24. Xu B., Kim S., Lim D., Kastan M.G. Two Molecularly Distinct G2/M Checkpoints Are Induced by Ionizing Irradiation. Molecular and cellular biology 2002; 22; 4; 1049-1059.
 25. Тимофеев-Рессовский Н.В. Материалы II Международного симпозиума по первичным и начальным механизмам биологического действия ионизирующего излучения на клетку. Ереван: Изд-во АН Арм. ССР. – 1989. – 91 с.
 26. Stephanie E., Boswell M., Boswell R.E. Genetic Analysis of Drosophila melanogaster Polytene Chromosome Region 44D–45F: Loci Required for Viability and Fertility. Genetics 2002; 160; 1503-1510.
 27. Weichselbaum R.R., Nove J., Little J.B. X-ray sensitivity of fifty-three human diploid fibroblast cell strains from patients with characterized genetic disorders. Cancer Research 1980; 40; 3; P. 920-925.
 28. Woods C.G. DNA repair disorders. Arch Dis Child 1998; 78; 178–184.
 29. Worgul B.V., Smilenov L., Brenner D.J., Junk J., Zhou W., Hall E.J. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. PNAS 2002; 99; 15; 9836-9839.
 30. Шапиро Н.И., Плотникова Е.Д., Страшненко С.И., Сусликов В.И. Относительная генетическая радиочувствительность различных видов млекопитающих. Радиационная генетика. М.: Изд-во. Академии наук СССР – 1962. – с. 63-78.
 31. Нуждин Н.И., Шапиро Н.И., Нечаев И.А. Сравнительная характеристика радиочувствительности различных линий мышей. Радиационная генетика. М.: Изд-во. Академии наук СССР – 1962. – С. 24-38.
 32. Керкис Ю.В., Роничевская Г.М., Руковишников Ю.М., Науменко Ю.Н. Генетическая радиочувствительность половых и соматических клеток разных видов млекопитающих. Радиационная генетика. М.: Изд-во. Академии наук СССР – 1962. – С. 91-97.
 33. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселёва. – М.: 2001. – 531с.
 34. Roberts S. A., Spreadborough A. R., Bulman B., Barber J.B.P., Evans G. R., Scott D. Heritability of Cellular Radiosensitivity: A Marker of Low-Penetrance Predisposition Genes in Breast Cancer? Am. J. Hum. Genet. 1999; 65; 784-794.
 35. Lunn R.M., Helzlsouer K.J., Parshard R., Umbach M.D., Harris E.L., Sanford K.K., Bell D.A. XPD polymorphisms: effect on DNA repair proficiency. Carcinogenesis 2000; 21; 4; 551-555.
 36. Nussenzweig A., Sokol K., Burgman P., Li L., Li G. C. Hypersensitivity of Ku80-deficient cell lines and mice to DNA damage: The effects of ionizing radiation on growth, survival, and development. Proc. Natl. Acad. Sci. 1997; 94; 13588-13593.
 37. Gately D.P., Hittle G.S., Chan K.T., Yen T.J. Characterization of ATM Expression, Localization, and Associated DNA-dependent Protein Kinase Activity. Molecular Biology of the Cell 1998; 9; 2361-2374.
 38. Morrison C., Sonoda E., Takao N., Shinohara A., Yamamoto A., Takeda S. The controlling role of ATM in homologous recombinational repair of DNAdamage. EMBO 2000; 19; 3; 463-471.
 39. Недоспасов А.А. Биогенный оксид азота: десять лет второго пришествия, предыстория открытия аргинин-

- зависимого биосинтеза NO. Биоорганическая химия, 1999; 25; 6; 403-411.
40. Janssens M.Y., Verovski V.N., Van den Berge D.L. et al. Radiosensitization of hypoxic tumour cells by S-nitroso-N-acetylpenicillamine implicates a bioreductive mechanism of nitric oxide generation. Br. J. Cancer. 1999; 79; 7-8; 1085-1089.
 41. Lee Y., Cheon K., Lee N. et al. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in patients with asthma. Allerg. 2000; 55; 959-963.
 42. Пузырёв В.П., Фрейдin М.Б., Косянкова Т.В. и др. Полиморфизм кандидатных генов распространённых заболеваний в разных популяциях. Проблемы развития и сохранения тувинского генофонда: теория и практика / Под ред. В.П. Пузырёва, Э.А.Ондар. – Томск: "STT", 2000.- с. 101-109.
 43. Кондратьева Е.И., Кравец Е.Б., Косянкова Т.В. и др. Анализ VNTR полиморфизма гена NOS3 у больных сахарным диабетом I типа. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2001; 1; 60-62.
 44. Kawajiri K., Nakachi K., Imai K., Yoshii A., Shinoda N., Watanabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphism of the cytochrome P450IA1 gene. FEBS Lett. 1990; 263; 1; 131-133.
 45. Falck G.C., Hirvonen A., Scsrpato R. et al. Micronuclei in blood lymphocytes and genetic polymorphism for GCTM1, GCTT1, and NAT2 in pesticide-exposed greenhouse workers. Mutat. Res. 1999; 441; 225-237.
 46. Scatpato R., Hirvonen A., Migliore L. et al. Influence of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on the frequency of chromosome aberrations in lymphocytes of smokers and pesticide-exposed greenhouse workers. Mutat. Res. 1997; 389; 227-235.
 47. Abdel-Rahmad S.Z., Ei-Zein R.A., Zwishchenberder J.B. Association of the NAT1*10 genotype with increased chromosome aberrations and higher lung cancer risk in cigarette smokers. Mutat. Res. 1998; 398; 43-54.

MOLECULAR-GENETIC APPROACHES USED TO ASSESS IRRADIATION INFLUENCE ON THE GENOME AND INDIVIDUAL HUMAN RADIOSENSITIVITY

I.A. Goncharova, M.B. Freidin, R.M. Takhaouov,
A.B. Karpov

SUMMARY

The man-caused pollution of the environment by radioactive waste puts a question about impact of radiation on genetic health of people. The approaches used to estimate the genetic consequences of such an impact allow to reveal genetic changes which take place in human somatic cells under large doses of the acute radiation exposure. There are few data about induced effects in the descendants of irradiated parents. The results obtained in individuals with small doses of chronic radiation exposure are contradictory, mainly because of the complexity of human organism response to small doses of chronic irradiation and heterogeneity of the groups studied. The problems to overcome these troubles are discussed, as well as of radiosensitivity of living organisms and revealing genetic bases contributing forming individual human radiosensitivity.

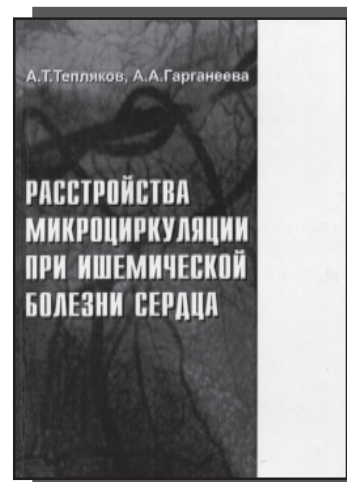
ВНИМАНИЕ!

Редакционно-издательский отдел президиума
ТНЦ СО РАМН напоминает об издании книги

"РАССТРОЙСТВО МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА"

А.Т. Тепляков, А.А. Гарганеева.

Монография посвящена одному из ведущих вопросов клинической патологии - расстройству микроциркуляции и транскапиллярного обмена кислорода при ишемической болезни сердца. В работе обобщены новейшие данные литературы и результаты собственных клинико-инструментальных и морфологических исследований. Рассматриваются с новых теоретических позиций закономерности развития структурно-функциональной патологии процессов перестройки терминального коронарного русла и транскапиллярного обмена кислорода при ИБС, ассоциированной с левожелудочковой сердечной недостаточностью, легочной артериальной гипертензией, желудочковыми нарушениями ритма сердца, эссенциальной гипертонией, а также после аортокоронарного шунтирования.



Оцениваются современные возможности индивидуального лечения и эффективной вторичной профилактики коронарной и миокардиальной недостаточности с использованием традиционных лекарственных средств и новых форм фармакологических препаратов, в частности ингибиторов АПФ, пролонгированных селективных β -адреноблокаторов, антагонистов кальция нового поколения, антиишемических кардиопротекторов, с учетом результатов законченных и проводимых многоцентровых исследований, а также с учетом изменений взглядов на роль периферических вазодилататоров и антиишемических кардиопротекторов в тактике лечения ИБС.

Объём 344 стр.

Книга хорошо иллюстрирована.

Для кардиологов, терапевтов, радиобиологов, кардиохирургов и врачей других специальностей, для студентов лечебных факультетов медицинских вузов.

По вопросам приобретения обращаться по адресу:
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111-а, редакция
"СМЖ" или по телефонам:
(3822) 55-87-17, 55-37-52.
E-mail: medicina@tomsk.ru