

М. Р. Століна, О. П. Соломко

ГЕНЕТИЧНІ НАСЛІДКИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ В НИЗЬКИХ ДОЗАХ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ОРГАНІЗМУ МИШИ

В огляді розглянуто опубліковані дослідження, пов'язані із впливом малих доз іонізуючого випромінювання на репродуктивну функцію організму мишей різних генотипів. Аналіз ембріогенетичних даних, які отримано на мишах як в модельних експериментах з малими дозами радіації, так і в 30-км зоні ЧАЕС, дозволив зробити висновок про те, що генотоксичний ефект реалізується на рівні дестабілізації геному статевих та соматичних клітин зародків і дорослих тварин. Наслідками каріотипічної нестабільності часто є різноманітні генетичні аномалії, які ведуть до зниження репродуктивної функції тварин і зростання пренатальної загибелі їх нащадків. Обговорюються перспективні напрями вивчення віддалених генетичних наслідків хронічної дії іонізуючих випромінювань в малих дозах на організм ссавців.

Вступ. Дослідження генотоксичної дії іонізуючого випромінювання здійснюються у двох напрямках. Один з них — вивчення наслідків гострої дії значних доз опромінювання на індивідуальному і популяційному рівнях. Цей напрям відносно добре опрацьовано, і результати відювідних досліджень досить широко репрезентовано в публікаціях таких організацій, як Об'єднаний Національний Науковий Комітет з Атомної радіації (UNSCAR, USA), Міжнародна комісія з Радіологічного захисту (ICRP) і т. і. Значно меншу увагу приділено другому напрямку — вивченню генетичних ефектів, індукованих внаслідок хронічного низькодозового опромінювання [1], та їх віддалених наслідків в поколіннях.

Такий розрив між рівнем дослідженості двох напрямків легко пояснити відносною простотою моделювання гострої променевої дії та інтерпретації отримуваних при цьому результатів в термінах пошкодження матеріалу спадковості — молекул ДНК. Однак, як правило, пошкодження ДНК в клітинах-мішенях супроводжується їх загибеллю, що обумовлює, імовірно, незначний внесок грубих пошкоджень генетичного матеріалу в покоління соматичних та генеративних клітин.

Що стосується генетичних ефектів хронічного опромінення, то такі дослідження тільки починаються. Труднощі тут пов'язані із складністю моделювання умов хронічного опромінювання та невизначеністю спричинюваних ними змін в біологічних об'єктах. Останнє зумовлює відсутність характеристик, які можна було б використовувати як стандартні специфічні показники наявності певних змін. Є підстави вважати, що спектр індукованих опромінюванням мутацій може істотно відрізнятися від тих, що виникають спонтанно [2]. Очевидно також, що генетичні наслідки дії радіонуклідів можуть зводитися не лише до пошкодження власне молекул ДНК, а реалізуватися на надхромосомному рівні шляхом, наприклад, впливу на системи клітинного поділу і пошкодження механізмів передачі генетичної інформації дочірнім клітинам.

Мутагенний вплив факторів навколишнього середовища на статеві клітини та ембріогенез ссавців. Забруднення навколишнього середовища супроводжується внесенням в біосферу радіаційних та хімічних агентів, під впливом яких поступово зростає частота появи генетичних аномалій в популяціях живих організмів. За сучасними уявленнями про природу крапкових та хромосомних мутацій внаслідок генотоксич-

ної дії факторів навколишнього середовища, весь тягар спадкових захворювань в популяціях людини етіологічно розподіляється на три класи [3]: 1) менделююча патологія (доля серед усіх захворювань складає 1,25 %); 2) хромосомна патологія (0,4 %); 3) мультифакторіальна патологія (70 %). Але при значній гетерогенності людської популяції важко відокремити частку мутацій *de novo* від їхньої тотальної кількості. Виключення складають тільки домінантні та зчеплені із статтю мутації. Крім того, більшість летальних мутацій або ж мутацій, що індукують різні форми статевої стерильності, в популяції людини практично не може бути зареєстрованою [4].

Відомо, що мутагени навколишнього середовища здатні індукувати мутаційні процеси як в соматичних, так і в статевих клітинах. За літературними даними [5, 6], 81 % усіх хромосомних аномалій та 20 % порушень у одиничних генах фіксуються як *de novo* мутації в генетичному апараті репродуктивних клітин. На нашу думку, недостатність та обмеженість відомостей щодо даних генотоксичної дії мутагенних факторів навколишнього середовища на генетичний апарат людини може пояснюватися: а) складністю визначення розмірів популяції, підданої дії конкретних мутагенних факторів; б) гетерогенністю популяції за генотипічними ознаками, походженням та віком; в) неможливістю використання ряду генетичних, ембріологічних та молекулярно-біологічних методів на людині як об'єкті досліджень. Виходячи з цього, для вивчення спадкових ефектів генотоксичних факторів навколишнього середовища необхідними стали модельні комплексні дослідження на ссавцях.

Оскільки найбільш генетично вивченою лабораторною твариною серед ссавців є миша, вона служить поки що єдиним модельним об'єктом, на якому інтенсивно вивчається генотоксичний вплив радіації на спадковість [7]. Розвиток біології та медицини показав непридатність безпородних мишей для ряду комплексних експериментів і сприяв створенню інбредних ліній тварин як нової експериментальної моделі [8]. Необхідно із множини інбредних ліній мишей вибрати найбільш вивчені в серії ембріологічних і генетичних досліджень, що проводилися як в системі *in vivo*, так і *in vitro*. При цьому лінії повинні бути контрастними за рядом таких характеристик, як швидкість розвитку зародків, радіаційна чутливість, алелі генів гістосумісності і т. і. Це необхідно для ідентифікації феноменологічних ефектів і ефектів, обумовлених лінійною приналежністю тварин [9].

Для вивчення мутаційних процесів у статевих клітинах мишей існує ряд міжнародних стандартних методів. Тестування *in vivo* стабільності геномів зародкових клітин включає цитогенетичний аналіз сперматоцитів, тести на індукцію мутацій в специфічних локусах, домінантних леталей (доімплантаційна загибель зародків) і наслідуваних транслокацій [10]. При дослідженні генетичних пошкоджень, індукованих генотоксичними агентами (мутагенами) в постмейотичних статевих клітинах мишей, було знайдено, що мутаційний тиск продовжувався до четвертого покоління і проявлявся в летальних мутаціях (крім домінантних леталей, елімінованих з F_1 на стадіях раннього ембріогенезу) [11]. Надходження мутагенів до організму самиці до або під час запліднення дозволяє визначити ступінь мутабільності геному яйцеклітини. В роботах останніх років було знайдено, що у F_1 -нащадків самиць, підданих дії генотоксичних агентів, частота домінантних скелетних мутацій достовірно вища контрольного рівня [12], а за результатами тестування на наявність рецесивних мутацій в специфічних локусах материнський геном у зиготах більше піддається індукваному мутагенезу, ніж батьківський [13]. Але детальніше хотілося б зупинитися на використанні аналізу рівня ембріональних втрат, а саме — тесту на домінантні летальні мутації (ДЛМ). Цей тест є необхідним і першим кроком при вивченні генетичних ефектів у статевих клітинах. Адже індуквані порушення в геномі гамет здатні, не впливаючи на процеси запліднення, призводити до загибелі нащадків вже на перших етапах

ембріонального розвитку. Звичайно, за рівнем ембріональних втрат в потомстві від схрещування тварини, підданої впливу генотоксичного агента, з інтактною, судять про частоту виникнення ДЛМ у статевих клітинах мишей [14]. Однак загальноприйнята схема паруваль самців інбредних ліній (або F_1 -гібридних лінійних самців) з безпородними самицями (або F_1 -гібридними тваринами) не враховує ефекту батьківського гетерозису за репродуктивними ознаками [15]. Показано [16, 17], що найчастіше наявність ДЛМ обумовлена хромосомними аберациями, або анеуплоїдністю гамет, внаслідок чого порушується процес нормального проходження клітинних поділів ембріону. Таким чином, тест на ДЛМ можна використовувати при дослідженні тварин обох статей, а позитивні результати, отримані при його запровадженні, є необхідним базисом при вивченні спадкових ефектів генотоксичних агентів [18, 19] на статеві клітини самців та самиць.

Однією з найцікавіших проблем ембріогенетики є питання про «частку участі» чоловічої та жіночої гамет у розвитку нового організму. Дослідження мутаційних процесів у зародкових клітинах самців та самиць здійснюється в системі *in vivo* з урахуванням різниці в поведінці первинних статевих клітин в залежності від місця їхнього диференціювання. Відомо, що первинні статеві клітини в яєчниках зародку вступають у мейотичну профазу на пізній стадії ембріонального розвитку і ще до народження тварини досягають стадії діплотени [20]. У самців диференціювання фолікулярного епітелію (клітин Сертолі) здійснюється поступово протягом препубертантного періоду і завершується у момент появи в сім'яних канальцях першої партії сперматогоніїв: у мишей — на 14—16-у добу постнатального розвитку [21]. Таким чином, при народженні самиці всі яйцеклітини в неї знаходяться на одній стадії розвитку, а у самців процеси сперматогенезу, що включають послідовні стадії поділу та визрівання від стовбурових сперматогоніїв до сперматозоїдів, носять перманентний характер.

При спробі оцінки генетичного ризику за результатами, отриманими на стовбурових клітинах ссавців, слід надавати великого значення специфічним особливостям статевих клітин. Зокрема, справжнім бар'єром між кров'яним руслом та сім'яниками є з'єднання клітин Сертолі. За межами цього бар'єру знаходяться ранні сперматоцити, сперматиди і сперматозоїди, а стовбурові клітини на стадії диференціювання інтенсивно обмиваються лімфою. Тому ефективність бар'єру може розглядатися тільки для сперматоцитів та наступних стадій розвитку клітин [22]. На думку Расселла із співавт. [19], більшість сполук, які індукують локусспецифічні мутації в постстовбурових клітинах, найактивніша на стадіях ранніх сперматозоїдів та пізніх сперматид. Речовини, мутагенні в стовбурових сперматогоніях, не мають чіткої специфічності в постстовбурових клітинах. Виходячи з аналізу розмірів пошкоджень і розподілу мутацій між локусами, автори доходять висновку про те, що природу індукованих мутацій визначає стадія гаметогенезу, а не мутаген. Існує різниця між премейотичними і постмейотичними, але не між стовбуровими та постстовбуровими клітинними стадіями.

Досить новим явищем у дослідженнях з мутагенезу є мутації певного типу: з високою частотою індуковані загибель та аномалії мишиних зародків після обробки генотоксичними агентами на стадії зиготи. Механізм індукції таких аномалій повинен відбивати генетичні особливості, а не умови впливу. Такі аномальні зиготи дуже схожі з великим класом мертвонароджень та вад розвитку людини, природу котрих не визначено [23].

Вивчення розвитку зигот *in vitro* дозволяє вирізнити ефекти генотоксичного впливу мутагенних факторів на гамети, зародки або ж статеві органи самиці [24, 25]. Крім того, при цьому стає можливим аналіз проходження кожної доімплантаційної стадії на рівні генетичних та епігенетичних процесів, які забезпечують нормальний розвиток ссавців [17]. Але слід зауважити, що при створенні комплексних

моделей для вивчення генетичних механізмів ранніх етапів ембріогенезу визначальним фактором є здатність гамет до запліднення, а зигот — до культивування *in vitro*. Складність реалізації штучного запліднення полягає в тому, що успіх у здійсненні даного етапу обумовлений лінійною приналежністю гамет [26, 27], а культивування зигот можливе лише при відсутності двоклітинного блоку (зупинки дроблення зигот на стадії двох бластомерів), що також пов'язано з генотипічними особливостями конкретної інбредної лінії [28].

Оже, незважаючи на різну природу мутагенних факторів навколишнього середовища, існують певні генетичні закономірності відповіді організму на мутагенну дію. Такі ефекти можна ідентифікувати за допомогою специфічних ембріогенетичних досліджень, які включають тестування запліднюючої здатності гамет та динаміки розвитку зародків в системах *in vivo* та *in vitro*.

При співставленні на молекулярно-генетичному рівні геномних пошкоджень, що висвітлюються в різноманітних тестах на мутагенність, виділено ряд типів — крапкові мутації, часткові генні делеції, великомасштабні делеції, транслокації, нерозходження хромосом, мітотична рекомбінація і конверсія генів. Для кожної тест-системи клітин ссавців необхідно визначити ймовірний спектр типів геномних пошкоджень, і, ґрунтуючись на ньому, проводити міжтестове порівняння даних стосовно генотоксичного ефекту [29]. Останній висновок набуває великого значення у зв'язку із проведенням аналізу генотоксичного впливу низьких доз сумісного зовнішнього та внутрішнього опромінення на репродуктивну функцію ссавців. Використання ж у модельних дослідженнях мишей інбредних ліній є загальноприйнятим і, на нашу думку, надає можливість розрізнення генотипічних та феноменологічних особливостей відповіді організму як генетичної системи на генотоксичну дію низькодозового опромінення.

Малі дози радіаційного опромінення та їх генотоксичний вплив на репродуктивні органи, гамети і ембріони мишей. Всі живі організми на Землі піддаються хронічній дії природного радіаційного фону іонізуючих випромінювань у малих дозах — 1—5 мГр/рік. За прийнятою шкалою низькими (або малими) дозами опромінення вважаються сумарні дози до 1 Гр [30—32]. Але на характер кривих «доза — ефект», за результатами експериментальних та епідеміологічних даних [33], впливають також потужність та якість випромінювання, а також біологічні фактори. Якщо співвіднести всі ці показники з появою тих чи інших пошкоджень в клітинах, то для одного типу пошкоджень вихід буде малим, а для іншого — значним. Кузін запропонував малими вважати дози іонізуючого випромінювання, вищі фонових на 1—3 порядки [34]. За Спітковським [35], поняття «малі дози» повинно визначатися мінімально можливою кількістю діючого початку. Тоді по відношенню до нього одні об'єкти будуть чутливими, а інші — ні. При цьому поглинена мікрооб'ємом (клітиною) енергія є дозозалежною величиною, яку автори запропонували назвати дозою однієї події — ДОП. Ця величина буде залежати від якості опромінення, довжини пробігу та траєкторії частинки в досліджуваному мікрооб'ємі і т. і., тобто вона є стохастичною величиною. Таким чином, у діапазоні малих доз при збільшенні останніх від фонових значень до межі (ДОП), яка лімітує цей діапазон, дозозалежною величиною є кількість клітин, що зазнали дії опромінення в малій дозі, а не середня кількість пошкоджень у кожній клітині.

Для аналізу шляхів модифікації мутагенних процесів при дії радіації в малих дозах на клітину найважливішого значення набуває положення про те, що первинні пошкодження в ДНК мають неінформативний характер. Мутації виникають тільки при фіксації цих пошкоджень [36]. Механізми перетворення первинних пошкоджень ДНК в мутаційні зміни в цілому, і особливо при дії малих доз радіації, складні і поки що вивчені недостатньо. На сьогоднішній день в експериментах з низькими дозами радіації знайдено п'ять типів залежності частоти

мутаційних подій на одиницю дози: 1) вона може бути незалежною від дози; 2) зменшуватися; 3) зростати; 4) не викликати мутації на рівні низьких доз, визначаючи цим наявність порогу дози; 5) малі дози дають сигнал для задіяння індукованих систем репарації, котрі можуть знижувати кількість мутацій від наступної дії значних доз [37, 38]. При цьому вирішальне значення мають дані з індукованого мутагенезу в статевих клітинах, оскільки мутації, які з'явилися в них, можуть зберігатися протягом всього репродуктивного періоду. Таким чином, вивчення генотоксичних ефектів хронічного низькодозового опромінення є засобом пошуку генів, які контролюють гаметогенез, запліднення та ранні етапи ембріогенезу.

Першим етапом при вивченні генотоксичної дії іонізуючого опромінення на процеси ембріогенезу ссавців є визначення ступеню проникнення радіоактивних ізотопів від материнського організму до плоду. Відомо [39], що опромінення самок мишей малими дозами радіації в період вагітності призводить до виникнення таких залежних від дози ефектів, як пороки розвитку, загибель ембріонів під час вагітності або одразу після народження, зміни росту, будови чи функцій органів плоду. Різниця в ефектах зовнішнього та внутрішнього опромінення є наслідком відмін в проникності плаценти і накопиченні радіонуклідів на різних стадіях вагітності, а також в дозах опромінення на тканини організму матері. З метою визначення рівня радіаційного пошкодження різних ембріональних органів багатьма авторами було здійснено ряд модельних експериментів на самицях мишей різного строку вагітності [40—42]. На нашу думку, особливий інтерес являють результати наступних модельних експериментів. Мейсоном із співавт. [43] було показано, що при надходженні Pu-239 в кількості 30 Бк/кг до організму самиць на 13-у добу вагітності у їхніх нащадків — мишей лінії C57Bl/6 — кількість цього ізотопу перед народженням становить близько 0,4 % на плід, при цьому 95 % Pu-239 утримується в плаценті, а печінка ембріону є органом, який піддається найбільшому радіаційному ризику. І хоча плацента захищає ембріони від надходження радіонукліду, однак у нащадків у віддалені строки вплив на гемопоетичні тканини є порівнянним з ефектом опромінення у дорослих мишей [44]. При хронічному введєнні вагітним мишам Am-241 було показано [45] зростання трансплацентарного переходу ізотопу із збільшенням строку вагітності, а, за даними [46], навіть через 25 тижнів після введення цього ізотопу у нащадків реєструвалися радіаційні пошкодження клітин кісткового мозку. За даними [47], величина переходу крізь плаценту ізотопів Ca-45, Sr-85, Ba-140 може бути зіставленою з показником абсорбції цих радіонуклідів з шлунково-кишкового тракту. Інші автори [48] вивчали поведінку радіоцезію, радіостронцію і радіойоду при надходженні цих ізотопів у різні строки вагітності до організму самиць мишей. Авторами показано, що накопичення радіостронцію пов'язано із розвитком скелету плоду і зі збільшенням кісткової маси, а радіойоду — з розвитком щитовидної залози. Таким чином, в ряді робіт приведено дані про те, що плацента є відносним бар'єром для надходження у плід радіоізотопів. Але наслідки пренатального опромінення ссавців можуть проявлятися і у віддалені строки — протягом постнатального розвитку тварин.

При опроміненні мишей на різних стадіях вагітності стає можливим визначення генотоксичних радіаційних ефектів у ембріонів. За даними [49], опромінення вагітних самиць в доімплантаційний період (3—4 доби вагітності) приводить до значного зростання пренатальної загибелі і до затримки розвитку плоду. При дослідженні низьких доз іонізуючого опромінення як фактора, що впливає на ранні етапи ембріогенезу, слід враховувати існування достовірної дозової залежності частоти загибелі зародків на доімплантаційній стадії при опроміненні в дозах до 1 Гр і значно менш виявленої, починаючи з дози 3 Гр, — в постімплантаційний період [50, 51]. Аналіз репродуктивної функції мишей, підданих до або після запліднення низькодозовому рентгенів-

ському опроміненню, показав відсутність порівняно з контролем змін стерильності і показника постімплантаційної загибелі нащадків [51]. Таким чином, наслідком радіаційного впливу іонізуючої радіації в малих дозах може бути зміна рівня доімплантаційних втрат у потомстві опромінених тварин. Крім того, оскільки формування первинних статевих клітин ссавців здійснюється протягом ембріогенезу, низькодозове опромінення в цей період може призводити до пошкодження генетичного апарату зародкових статевих клітин — гоноцитів, і ці пошкодження реалізуватимуться у статевозрілих нащадків у вигляді відхилень у показниках функцій репродукції.

Кінцевий вихід генетичних аномалій при опроміненні *in vivo* гоноцитів та їхніх попередників визначається рядом факторів: генетичною радіочутливістю опромінених клітин, вихідною кількістю гоноцитів або їхніх попередників, ступенем інтенсивності систем репарації в цих клітинах, вибірковою елімінацією клітин з пошкодженим геномом [52, 53]. Зіставлення різноманітних ефектів у статевих клітинах мишей, що знаходилися під впливом іонізуючого випромінювання в межах малих доз на різних стадіях поділу і визрівання, з даними в контрольних вибірках дозволило виявити ряд генетичних порушень, обумовлених впливом радіації на генетичний апарат гамет, зигот та ембріонів.

У народжених самиць мишей ооцити знаходяться на різних стадіях профазы мейозу, а в яєчниках дорослих самиць — на різних ступенях зрілості (в основному — примордіальні — на диктіатній стадії). Встановлено, що кількість життєздатних ооцитів знижується експоненційно із зростанням дози опромінення [54]. При опроміненні низькими дозами радіації різних за віком самиць було знайдено, що частота мутацій в ооцитах народжених самиць достовірно перевищує частоту «історичного» контролю і значно нижча такої в зрілих та зріючих ооцитах [53]. Аналіз індукованих геномних мутацій та структурних аномалій хромосом у незрілих мишиних ооцитах виявив дозозалежне збільшення гіперплоїдії ($n+1$) і структурні хромосомні порушення. В той же час в експериментах з ооцитами різного ступеню зрілості було відмічено тільки структурні аномалії хромосом [55]. Крім того, автори зазначеної роботи вважають, що виснаження пулу ооцитів не пов'язане з впливом раннього віку самиць на нерозходження хромосом.

При визначенні генетичних ефектів малих доз іонізуючої радіації, які призводять до аномалій клітинного поділу на доімплантаційних стадіях ембріогенезу, виявилось, що суттєвими факторами є не лінійна належність тварин, а стать та вік. Так, наприклад, було показано [56], що у мишей лінії 101/Н висока радіочутливість є характерною для стовбурових сперматогоніїв і не спостерігається на інших стадіях сперматогенезу, при цьому ооцити мають нормальну здатність до відновлення радіаційних генетичних пошкоджень. Порівнюючи дані, отримані в експериментах із статевими клітинами мишей 101/Н та інших інбредних ліній, автори дійшли висновку, що варіації лінійної радіочутливості пояснюються присутністю визначеної частки радіочутливих клітин. При вивченні генетичної чутливості ооцитів різного ступеню зрілості [57] з'ясувалося, що цей показник у незрілих та визріваючих ооцитів відрізняється мало. В експериментах по заплідненню «молодих» (відразу після овуляції) ооцитів і через 12 год. після овуляції («старих» ооцитів) було знайдено [58], що використання опромінених сперматозоїдів призводить до затримки в інтерфазі 27 % зигот із «старих» ооцитів і тільки 7 % — з «молодих». Однак з'ясувалося, що поряд із ступенем зрілості ооцитів, що беруть участь у заплідненні, суттєвим є вік самиці-донора [59]: в статевих клітинах самиць 9—11-місячного віку частота індукованих опроміненням хромосомних аберацій достовірно вища, ніж в диктіатних ооцитах 3-місячних тварин.

В дослідженнях мутагенної дії малих доз іонізуючого випромінювання та інкорпорованих радіонуклідів на різні стадії сперматогенезу було виявлено різноманітні пошкодження геному чоловічих гамет [60]. У опромінених самців мишей аналізували зв'язок між порушеннями

синаптоемального комплексу (СК) та хромосомними абераціями в метафазі I. Після низькодозової радіаційної дії на стадії стовбурових клітин спостерігалось вдвічі більше пошкоджень в СК, ніж в метафазних хромосомах. Опромінення перед стадією лептотени приводило до збільшення із зростанням дози порушень як в СК, так і в хромосомах. Після опромінення в профазі мейозу виявлялася множина типів пошкоджень в СК і хромосомах, а дія іонізуючого випромінювання на стадії зиготи індукувала з високою частотою хромосомні мультивалентні. Базуючись на отриманих результатах, автори припускають існування різниці в реакції статевих клітин на низькодозове опромінення в стадії профазі I і метафазі I і можливість елімінації пошкоджених гамет. В іншій роботі [61] було показано, що частота хромосомних аберацій в первинних сперматоцитах знижується із зростанням часу після опромінення, а найбільш радіосенситивною є стадія вторинного сперматоциту, причому остання чутливіша, ніж стадія вторинного ооциту.

Наслідком описаних вище генетичних порушень гамет можуть бути різноманітні аномалії, що виникають у процесі запліднення і розвитку зигот, зміни в здатності клітин зародків до проліферації та диференціювання, які проявляються в ембріональних втратах. Запліднення та культивування до двоклітинної стадії зигот, отриманих від опромінених на стадії діакінезу метафазі I ооцитів, показали [62], що 12 % зародків мають гіперплоїдний каріотип, який призводить, як відомо, до гальмування швидкості дроблення бластомерів і, у підсумку,— до преімплантаційної загибелі зародків. Аналіз каріотипічної мінливості клітин ембріонів, отриманих в результаті запліднення інтактних ооцитів опроміненими сперматозоїдами (доза опромінення — 0,1—0,5 Гр), показав дозозалежне збільшення частоти стрічання анеуплоїдних каріотипів у 10-денних зародків від 1,3 до 3,5 % [63].

Останнім часом почали з'являтися роботи, в яких вивчення швидкості проліферації бластомерів ембріонів, отриманих після схрещування опромінених тварин з інтактними, здійснювали за допомогою агрегаційних химер [64, 65]. Через 6—8 тижнів після опромінення мишей їхні статеві клітини використовували для запліднення *in vivo* або *in vitro*. Химери формували шляхом об'єднання 4—8-клітинних ембріонів від опромінених самців чи самиць з міченими FITC клітинами ембріонів контрольної групи. Після 30—40 год. культивування підраховували загальну кількість клітин у химер та частку немічених клітин. Аналізуючи результати, отримані на химерах, при опроміненні *in vitro* доїмплантаційних зародків та результати опромінення статевих клітин *in vivo*, автори приходять до висновку про те, що низькі дози опромінення пригнічують здатність клітин до проліферації. При вивченні радіочутливості чоловічого та жіночого геномів у період від запліднення *in vitro* до ранньої пронуклеарної стадії [66, 67] знайдено, що до початку згаданої стадії радіочутливість жіночого геному вища від такої чоловічого. Радіочутливість по мірі формування пронуклеусів зростає, частота хромосомних обмінів різко падає через 2 год. після запліднення, а через 5 год. обміни стають рідкими. Таким чином, зростання радіочутливості та зниження індукції обмінів хромосомного типу на пронуклеарній стадії можуть бути тісно пов'язаними зі змінами конфігурації хроматину в пронуклеусі і з репараційною здатністю на стадії, яка передує синтезу ДНК. В зв'язку з описаним вище великий інтерес має робота [68], в якій автори вивчали вплив ряду методологічних факторів (використання природної або гормон-стимульованої овуляції, запліднення *in vitro*, умови опромінення) на радіочутливість зигот мишей. Було встановлено, що найвищий ступінь синхронності розвитку ембріонів досягається використанням запліднення *in vitro* або культивуванням зародків зі стадії зиготи, порівняння ж впливу опромінення зигот *in vivo* та *in vitro* не засвідчило зростання радіочутливості опромінених *in vitro* ембріонів. Отже, результати, отримані в системі *in vitro* при вивченні впливу хронічного іонізуючого випромінювання в малих дозах на процеси запліднення та розвитку доїмплантаційних зародків,

можуть використовуватися при обговоренні запліднюючої здатності гамет від опромінених донорів та доімплантаційного розвитку опромінених *in vitro* зигот.

Таким чином, аналіз модельних досліджень, пов'язаних з генотоксичною дією низьких доз іонізуючого опромінення на репродуктивні органи, гамети та ембріони мишей різних генотипів, дозволяє зробити певні висновки:

1) вивчалися генетичні наслідки лише гострого або короткострокового низькодозового опромінення;

2) аналізувалися гамети та зиготи опромінених тварин, іноді — їх F₁-нащадків;

3) результати досліджень часто залежали від лінійної приналежності мишей, внаслідок чого можливим був аналіз отриманих даних в межах генотипічних особливостей;

4) кількість аберацій в гаметах та зиготах є більшою від очікуваної, оскільки в цих випадках активізація ДНК-репаративних систем повинна була б призводити до зниження виходу пошкоджень;

5) в генеративних та соматичних клітинах опромінених тварин зафіксовано множину хромосомних аномалій, частота стрічання котрих суттєво вища сподіваної;

6) встановлено негативну дію малих доз радіації на проліферацію ембріональних клітин, наслідком якої є гальмування та зупинки поділів доімплантаційних ембріонів;

7) показано правомірність зіставлення даних, отриманих в системах *in vivo* та *in vitro*.

Результати генетичних досліджень на мишах в зоні впливу ЧАЕС та деякі висновки з аналізу літературних даних. Огляд радіаційних аварій, які мали місце у світі за останні 50 років, показав [69], що принаймні шість з них призвели до значного забруднення навколишнього середовища і опромінення великих груп населення малими дозами іонізуючої радіації. Але для визначення тератогенних і генетичних ефектів опромінення людської популяції та розробки методів радіаційного захисту населення необхідним етапом є проведення модельних експериментів на ссавцях з екстраполяцією отриманих результатів щодо радіочутливості гамет та плоду на людину [34, 70]. Новий етап у вивченні генотоксичного впливу іонізуючого випромінювання на статеві клітини ссавців розпочався у зв'язку з дослідженням наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. При обговоренні питань генетичного ризику при дії дуже малих доз радіації було відзначено [71], що сучасні оцінки генетичних наслідків впливу таких доз далеко не безсумнівні. Очевидно, саме відсутність інформації про ознаки, зміна яких могла б бути специфічно пов'язаною з впливом хронічних і низьких доз радіонуклідних ефектів, може обумовлювати наявність протиріч у ряді популяційних даних. Наприклад, відсутність характеристик несприятливих вагітностей у людей, що перенесли атомні вибухи в Японії, і в контрольних групах [72]. Однак зафіксовано: зниження чисельності потомства ряду видів сільськогосподарських тварин на 10—25 % у зв'язку з Чорнобильською аварією [73]; відсутність статистично вагомого збільшення частот онкологічних захворювань серед нащадків людей, що перевесли вибухи ядерних бомб [72]; зростання частоти лейкемій у дітей працівників атомних станцій [2].

Таким чином, специфіка добору тест-об'єкту пов'язана з тим, що, як і всі інші ознаки, чутливість до генотоксичного впливу хронічного низькодозового випромінювання неоднакова і залежить від генетичних відмін організму. Остання теза отримала своє підтвердження при порівняльному аналізі впливу радіаційного забруднення на популяції різних видів мишовидних гризунів, відловлених у 1986—1989 рр. в районах зони впливу ЧАЕС. У самців домових мишей було зареєстровано лінійне зниження маси сім'яників із зростанням радіоактивного забруднення ділянок відлову [74], а достовірне збільшення домінуючих летальних мутацій у самців спостерігалось тільки при максимальній по-

тужності дози опромінення (150—200 мР/год). В той же час, частота виникнення реципрокних транслокацій в сперматоцитах залишалася незначною, досягаючи лише 1,4 % у самців з найзабруднішої ділянки. У роботі [75] наведено результати вивчення динаміки накопичення інкорпорованих радіонуклідів, рівня аберацій хромосом у клітинах кісткового мозку та обліку аномальних головок сперматозоїдів (АГС) в популяціях жовтогогорлої миші та європейської рудої польовки з районів Гомельської області (характеризуються високим рівнем забруднення за Cs-137). Показано, що руда польовка накопичує велику кількість радіонуклідів і демонструє підвищену чутливість до генотоксичної дії радіації. У природних популяціях цих тварин, підданих протягом 10—12 генерацій хронічній дії малих доз зовнішнього та внутрішнього опромінення, рівень хромосомних аберацій у 3—4 рази перевищував контрольний, а облік АГС показав зростання частоти аномалій у 2—4 рази. Таким чином, при виконанні основної умови проведення експериментів — хронічного опромінення (протягом покоління) мишей з природних популяцій з'ясувалося, що різні види гризунів демонструють значні відміни за чутливістю до генотоксичної дії відносно низьких доз сумісного іонізуючого опромінення. Крім того, відомо, що природні популяції характеризуються значним гено- та фенотипічним поліморфізмом. Це значно ускладнює здійснення генетичних досліджень і робить практично неможливим проведення комплексних ембріо- та цитогенетичних експериментів.

Іншим напрямком аналізу генотоксичного ефекту низьких доз радіації в зоні впливу ЧАЕС стали експерименти на лабораторних мишах [76—78]. За умов проведення досліджень, статевозрілих мишей кількох лабораторних ліній експонували протягом 14—34 діб в природних умовах району ЧАЕС. Далі аналізували генетичні порушення в статевих клітинах експонованих тварин та їхніх F₁-нащадків. В експериментах за участю гібридних F₁-тварин (СВА×С57В1/6) було зафіксовано, що мутагенний ефект випромінювань був відносно низьким і суттєво не зростає при збільшенні ступеню забрудненості ділянки. Серед самців, підданих дії підвищеного фону радіації на початковому етапі ембріогенезу, було знайдено гетерозиготи за реципрокними транслокаціями. У гібридних (СВАВ6) та лінійних С57В1 самиць при парванні через місяць після закінчення експозиції (потужність дози на поверхні ґрунту ділянки, де у клітках утримувалися тварини, — 60 мР/год) доімплантаційні втрати перевищували, а постімплантаційні не відрізнялися від контролю. На думку авторів [78], остаточні висновки стосовно залежності генетичного ефекту від генотипу використаних тварин зробити важко, оскільки частина мишей загинула через нестійкість до погодних умов в період експозиції. Треба підкреслити, що автори досліджували вплив радіації саме на статевозрілих тварин, коли яйцеклітини самиць вже пройшли стадії визрівання та росту, а статеві клітини самців опромінювалися зі стадії стовбурових сперматогоніїв.

Відомо, що плідність найповніше відображає взаємовідносини тварин з біотичними та абіотичними факторами навколишнього середовища. Це наявне положення й спонукало Ч. Дарвіна до висновку про те, що основним результатом природного добору є не стільки збереження життя окремої особи, скільки «її успіх у забезпеченні себе нащадками» [79]. Репродуктивна функція у домашніх тварин, в тому числі лабораторних мишей, значно змінилася в порівнянні з такою в їх диких пращурів. Антропогенний вплив спричиняє зміни у сезонності розмноження тварин, дезінтегруючи генотип [80, 81], що супроводжується перебудовою кореляційних систем нормального онтогенезу, зміною фенотипічного прояву окремих генів та їх комплексів, зміщенням порогу рсактивності генетико-фізіологічних систем організму [82]. На жаль, ми не знайшли в науковій літературі даних стосовно плідності протягом життя тварин, чий неонатальний розвиток проходив в умовах хронічної дії низьких до генотоксичних факторів фізичної або хімічної

природи. За даними [83], зареєстровано достовірне зниження кількості народжених у самиць мишей СС57W/Mv з чорнобильської експериментальної популяції, яке зберігалось протягом трьох поколінь досліджуваних тварин. Крім того, показано вірогідне зниження плідності фертильних самиць генотипу СС57W/Mv, яке фіксувалось протягом трьох поколінь мишей з чорнобильської експериментальної популяції. Таке зниження реєструвалось за показниками «кількість погонів протягом репродуктивного періоду» та «кількість народжених у погоні». При обговоренні отриманих результатів слід враховувати, що при вивченні наслідків комбінованої дії I-131 та Sr-137 на овогенез у зрілих шурів через 1—12 місяців після закінчення експозиції [84] було виявлено високу чутливість примордіальних ооцитів до опромінення: значні структурні зміни відмічалися у віддалені строки спостереження (6—12 місяців) — зменшувалася кількість всіх типів фолікулів, розросталася тканина строми яєчників. Відомо [14, 85—87], що подібний ефект може обумовлюватися зростанням рівня до- або післяімплантаційних втрат у потомстві тварин, які перебували під впливом іонізуючої радіації як генотоксичного агента. При аналізуванні репродуктивної функції у трьох поколінь мишей СС57W/Mv з чорнобильської експериментальної популяції [88] було зафіксовано достовірне зниження показників «кількість погонів на самицю» та «кількість народжених у погоні». Зміна останнього є наслідком зростання рівня доімплантаційних втрат (в 2—3 рази) в потомстві тварин обох статей. З'ясувалось, що генотоксичний ефект низькодозового хронічного опромінення реалізується на стадіях формування первинних статевих клітин: для самиць — на ембріональному етапі розвитку, а для самців — з першого місяця постнатального періоду [89, 90].

При культивуванні зигот СС57W/Mv, отриманих від опромінених батьків, виявилось, що їхня життєздатність в системі *in vitro* значно знижена [91]. Належність донорів сперматозоїдів до чорнобильської експериментальної популяції менш негативно впливає на розвиток ембріонів, починаючи з двоклітинної стадії. Зиготи, отримані від схрещення «чорнобильської» самиці з «київським» самцем, мають *in vitro* значно знижену життєздатність як на одно-, так і на двоклітинній стадії. Найвищі доімплантаційні втрати при культивуванні зафіксовано для зигот, отриманих від обох опромінених батьків, тобто відбувалось складання ефектів опромінення. Аналогічні за наслідками результати спостерігалися багатьма авторами [92—94] при культивуванні гомота гетерозигот генотипів С57Bl/6, BALB/c, F1(С57Bl \times BALB) і F1 (BALB \times С57Bl): наявність материнського генотипу BALB/c значно знижувала життєздатність зародків при культивуванні, найвищий же рівень доімплантаційних втрат було зареєстровано для гомозигот BALB/c [95]. Таким чином, було показано, що зниження плідності мишей лінії СС57W/Mv з чорнобильської експериментальної популяції за різними характеристиками в системах *in vivo* та *in vitro* співпадає з описаними міжлінійними відмінностями таких характеристик у батьківських ліній BALB/c і С57Bl/6. На думку авторів, подібний ефект може обумовлюватися епігенетичними механізмами спадковості на рівні геномного імпринтингу. На користь такого припущення свідчать результати досліджень [96], в яких показано, що геноми яйцеклітин та сперміїв метильовані по-різному, але у випадку материнського геному тип метилювання повністю проявляється протягом ембріогенезу нащадків, у випадку ж батьківського — тип метилювання, зареєстрований в геномі сперматозоїдів, зазнає подальших модифікацій у процесі розвитку ембріона. Крім того, отримані дані [91] свідчать про те, що хронічне опромінювання в малих дозах призводить до глибокої дестабілізації геному: в клітинах кісткового мозку хронічно опромінених тварин частка метафазних пластинок з диплоїдним числом хромосом вірогідно менша, ніж в контрольній групі; статистично достовірно зросла кількість поліплоїдних клітин. В клітинах опромінених тварин спостерігається підвищена частота міжхромосомного злиття за типом Роберт-

сонівських транслокацій, різко зросли відносно контрольної групи частоти метафаз з хромосомними аберациями (хроматидні розриви, делеції, фрагменти, кільцеві Хр) і з порушеною синхронністю розщеплення центромерних районів хроматид. За даними, отриманими в останні роки в області радіаційної цитогенетики, в нормальних за радіочутливістю диплоїдних клітинах ссавців під впливом низькодозового іонізуючого опромінення зі значною частотою виникають різноманітні пошкодження ДНК — одно- та двонитчасті розриви, модифікації основ і т. і. [97]. Значну частину хромосомних абераций складають обміни [98], для здійснення яких необхідні два хромосомних розриви. Більшість поодиноких хромосомних розривів воз'єднується в первинному вигляді (реституція), тобто вони є сублетальними пошкодженнями. Кожен розрив може увійти у потенціально летальну пару розривів, якщо відстань між ними буде достатньою для взаємодії. Помилкове з'єднання хромосомних кінців у парі розривів призводить до хромосомних обмінів, приблизно половина з яких (а саме: асиметричні обміни) летальна для клітин.

Таким чином, в проведених дослідженнях з'ясовано, що хронічне іонізуюче опромінювання в малих дозах викликає істотну дестабілізацію геному статевих та соматичних клітин мишей інбредних ліній. Виходячи з цього можна припустити, що певний внесок у порушення раннього ембріонального розвитку вносить пошкодження механізмів нормального поділу клітин, яке спостерігається в клітинах кісткового мозку мишей під впливом хронічного опромінювання. Проведений аналіз опублікованих наукових даних цього напрямку дозволив зробити деякі наступні узагальнення.

Підвищення радіаційного фону внаслідок аварій на атомних станціях призвело до того, що основним генотоксичним агентом навколишнього середовища багатьох регіонів Землі стало низькодозове радіаційне випромінювання. Його вплив на генетичний апарат людини може бути оцінений за результатами модельних експериментів, які проводяться на класичному об'єкті — лабораторних мишах інбредних ліній. Одним з основних напрямків генетичних досліджень стало вивчення мутагенної дії низьких доз іонізуючого випромінювання на генетичний апарат репродуктивних органів дорослих тварин, їх статевих клітин та ембріонів.

При інкорпорації радіонуклідів практично відсутній трансплацентарний бар'єр і, таким чином, дії радіаційного опромінення піддаються первинні статеві клітини зародків.

При гострому та короткостроковому низькодозовому іонізуючому опроміненні мишей різного генотипу виявлено молекулярно-генетичні порушення хромосомного апарату статевих та соматичних клітин зародків і дорослих тварин на хромосомному та генотипічному рівнях. Наслідками таких порушень часто стають різного роду каріотипічні аномалії, які ведуть до часткової втрати фертильності, затримки проліферації клітин ембріонів і, в кінцевому результаті, — до зниження показників репродукції та зростання пренатальної загибелі нащадків.

В дослідженнях практично відсутні комплексні моделі з одночасним використанням в експериментах мишей різних генотипів. Це не дозволяє облічувати і вирізнявати генотипічні та феноменологічні ефекти низькодозового опромінення, а в кінцевому підсумку — наявність чи відсутність епігенетичних механізмів відповіді геномів гамет та зародків на мутагенну дію радіації як генотоксичного агента.

На жаль, практично не проводилися дослідження мутагенної дії хронічного низькодозового опромінювання мишей різного генотипу протягом хоча б 5—8 поколінь, що не дає можливості вивчити віддалені наслідки генотоксичного впливу радіації на спадковість ссавців і виявити можливі механізми репарації та адаптації на геномному, клітинному і організменному рівнях.

THE GENETICAL EFFECT OF CHRONICAL IONIZING IRRADIATION
IN LOW DOSES ON MICE REPRODUCTIVE FUNCTION

Summary

Publications dealing with the effect of low-dosed irradiation on the reproductive function of mice are briefly reviewed. The analysis of the embryogenetical data obtained on mice in model experiments with low doses of radiation, as well as in 30-km Chernobyl zone, made us to conclude that the resulting genetical effect of these doses is the instability of germ and somatic cells of embryos and adults. Different genetical abnormalities leading to the inhibition of reproductive function and the increasing of progeny death, are the result of induced karyotype instability. The discussion emphasizes on the new directions of such investigations.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Oftedal P.* Biological low-dose radiation effects // *Mutat. Res.*—1991.—258.—P. 191—205.
2. *Sankaranarayanan K.* Ionizing radiation and genetic risk // *Ibid.*—P. 3—122.
3. *Sankaranarayanan K.* Estimated of genetic risk of exposure to ionizing radiation and their use in radiation protection: the 1992 status // *J. Radiol. Prot.*—1992.—12, N 3.—P. 129—136.
4. *Shelby M. D., Bishop J. B., Mason J. M., Tindall K. R.* Fertility, reproduction, and genetic disease: Studies on the mutagenic effects of environmental agents on mammalian germ cells // *Environ. Health Perspect.*—1993.—100.—P. 283—291.
5. *Crow J. F., Denniston C.* The mutation component of genetic damage // *Science.*—1981.—212.—P. 888—893.
6. *U. S. Congress. Office of Technology Assainment. Technologies for detecting heritable mutations in Human beings.* Report no. OTA-H-298. U. S. Government Printing Office.—Washington : DC, 1986.
7. *Ehling U. H.* Germ-cell mutations in mice: standards for protecting the human genome // *Mutat. Res.*—1989.—212, N 1.—P. 43—53.
8. *Staas J.* Standardized nomenclature for inbred strains of mice: Seventh Listing // *Cancer Res.*—1972.—40, N 7.—P. 2083—2128.
9. *Robl J. M., Lohse-Heideman J. K., First N. L.* Strain differences in early mouse embryo development *in vitro*: Role of the nucleus // *J. Exp. Zool.*—1988.—247, N 3.—P. 251—256.
10. *Oleson F. B.* Overview of *in vitro* mammalian testing systems // *Environ. and Mol. Mutagenes.*—1989.—Suppl. N 14.—P. 146—151.
11. *BARC Highlights.* Transmissible genetic damage following paternal post-meiotic exposure of Swiss mice.—Bombay, 1989.—P. 178—180.
12. *Selby P. V., Generoso W. M., Raymer G. D. et al.* Ethylnitrosourea (ENU) exposure of early mouse zygotes induces a high frequency of dominant skeletal mutations // *Environ. and Mol. Mutagen.*—1991.—17, Suppl. N 19.—P. 67—69.
13. *Russell L. B., Bangham J. W.* The paternal genome in mouse zygotes is less sensitive to ENU mutagenesis than the maternal genome // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. Mutagen.*—1991.—248, N 1.—P. 203—309.
14. *Шевченко В. А., Померанцева М. Д.* Генетические последствия ионизирующих излучений.—М.: Наука, 1985.—280 с.
15. *Onishi F., Mikami H.* The paternal heterozis on reproductive functions in mice // *Jap. J. Zootech. Sci.*—1990.—61, N 10.—P. 897—901.
16. *Brewer J. G., Payne M. S., Jones K. P. et al.* Studies on chemically induced dominant lethality. I. The cytogenetic basis for MMS-induced dominant lethality in postmeiotic male germ cells // *Mutat. Res.*—1975.—33.—P. 239—250.
17. *Katoh M., Cain K. T., Hughes L. A. et al.* Female-specific dominant lethal effects in mice // *Ibid.*—1990.—230.—P. 205—217.
18. *Bishop J. B., Shelby M. D.* Mammalian heritable effects research in the national toxicology program // *Bundury report 34: Biology of mammalian germ cell mutagenesis.*—New York: Cold Spring Harbor, 1990.—P. 425—435.
19. *Russell L. B., Russell W. L., Rinchik E. M. et al.* Factors affecting the nature of induced mutation // *Ibid.*—P. 271—289.
20. *Wai-Sum O., Baker T. G.* Initiation and control of meiosis in Hamster gonads *in vitro* // *J. Reprod. Fert.*—1976.—48.—P. 399—401.
21. *Almond D. G., Singh R. P.* Development of the Sertoli cell in the fetal mouse // *Acta Anat.*—1980.—106.—P. 246—250.
22. *Bridges B. A.* Aspects of germ cells relevant to mutagenic risk evaluation: some concluding remarks.—New York: Conf. Cold Spring Harb. Plainview, 1990.—P. 451—454.
23. *Generoso W. M., Rutledge J. C., Aronson F.* Developmental anomalies: Mutational consequence of mouse zygote exposure // *Ibid.*—P. 311—319.

24. *Generoso W. M., Rutledge J. C., Cain K. T. et al.* Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformations and death // *Mutat. Res.*—1987.—176.—P. 269—274.
25. *Generoso W. M., Rutledge J. C., Cain K. T. et al.* Mutagen-induced fetal anomalies and death following treatment of females within hours after mating // *Ibid.*—1988.—199.—P. 175—181.
26. *Dandekar P. V., Glass R. H.* Development of mouse embryos *in vitro* is affected by strain and culture medium // *Gamete Res.*—1987.—17.—P. 279—285.
27. *Chatot C. L., Lewis J. L., Torres I. et al.* Development of 1-cell embryos from different strains of mice in CZB medium // *Biol. Reprod.*—1990.—42, N 3.—P. 432—440.
28. *Goddard M. J., Pratt H. P.* Control of events during early cleavage of the mouse embryo: an analysis of the «2-cell block» // *J. Embryol. Exp. Morph.*—1983.—73.—P. 111—133.
29. *Moore M. M., Fuscoe J. C., Hozier J. C., et al.* Spectrum of genetic damage detected by mammalian cell mutation assays // *Environ. and Mol. Mutagenes.*—1991.—17, Suppl. N 19.—P. 53.
30. *Prosser J. S., Lloyd D. C., Edwards A. A.* A comparison of chromosomal and micronuclear methods for radiation accident dosimetry // *Radiat. Prot.—Theory and Pract.; Proc. 4th Int. Symp. Soc. Radiol. Prot.*—Bristol; New York, 1989.—P. 133—136.
31. *Bender M. A., Awa A., Brooks A. L. et al.* Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation: A summary // *Health Phys.*—1991.—60, N 1.—P. 3—5.
32. *Macklis R. M., Beresford B.* Radiation hormesis // *J. Nucl. Med.*—1991.—32, N 2.—P. 350—359.
33. *Oftedal P.* A holistic view of low-level radiation effects in biological systems // *Can. J. Phys.*—1990.—68, N 9.—P. 974—978.
34. *Кузин А. М.* Действие атомной радиации в малых дозах на биоту // *Радиобиология.*—1991.—31, № 2.—С. 175—179.
35. *Спитковский Д. М., Лунга И. М., Шишкин С. С. и др.* Генетические эффекты от действия малых доз ионизирующих излучений: проблемы клеточного ответа и подходы к их изучению // *Вестн. Рос. Акад. Мед. Наук.*—1992.—№ 4.—С. 39—46.
36. *Дубинина Л. Г., Курашова Э. И., Волкова И. В., Дубинин Н. П.* Малые дозы ионизирующих излучений и индуцибельная система репарации // *ДАН СССР.*—1990.—311, № 2.—С. 481—483.
37. *Дубинин И. П.* Действие малых доз и загрязнение биосферы мутагенными факторами // *Успехи соврем. биологии.*—1990.—109, № 3.—С. 323—338.
38. *Филиппович И. В.* Феномен адаптивного ответа клеток в радиобиологии // *Радиобиология.*—1991.—31, № 6.—С. 803—814.
39. *Sikov M. R.* Hazards and risks from prenatal irradiation: Emphasis on internal radionuclide exposures // *Radiat. Prot. Dosim.*—1992.—41, N 2—4.—P. 265—272.
40. *Harrison J. D., Morgan A., Haines J. W. et al.* Fetal uptake of plutonium and polonium in animals and estimates of doses to humans // *Int. J. Radiat. Biol.*—1991.—60, N 3.—P. 555—559.
41. *Morgan A., Harrison J. D., Stather J. W.* Doses to the human fetus from plutonium intakes during pregnancy // *Radiat. Prot. Bull.*—1990.—N 114.—P. 10—14.
42. *Tao Feng, Zhu Shoupeng.* The effect of pregnancy and lactation on accumulation of Pu-147 in mice // *Chin. J. Radiol. Med. and Prot.*—1991.—11, N 4.—P. 242—245.
43. *Mason T. M., Lord B. I., Molineux G. et al.* Alpha-particle irradiation of haemopoietic tissue in pre- and postnatal mice. II. Effects of mid-term contamination with Pu-239 in utero // *Int. J. Radiat. Biol.*—1992.—61, N 3.—P. 393—403.
44. *Mason T. M., Humphreys E. R., Lord B. I.* Alpha-particle irradiation of haemopoietic tissue in pre- and postnatal mice. I. Distribution of plutonium-239 after mid-term contamination // *Ibid.*—1991.—59, N 2.—P. 467—478.
45. *Van Der Heuvel R., Vander P. F. et al.* 241Am distribution and retention in pregnant mice, in their offspring and in non-pregnant mice // *Radiat. Prot. Dosim.*—1992.—41, N 2—4.—P. 137—142.
46. *Lardon F., Van Der Heuvel R., Schoeters G. et al.* Effects of 241Am on haemopoietic and stromal stem cells in mice after foetal and perinatal radioactive contamination // *Beig. J. Zool.*—1990.—120, N 1.—P. 77—78.
47. *Taylor D. M., Bligh P. H.* The transfer of Ca-45, Sr-85 and Ba-140 from mother to newborn in rats // *Radiat. Prot. Dosim.*—1992.—41, N 2—4.—P. 143—145.
48. *Sikov M. R., Mezmarich H. K., Traub R. J.* Comparison of placental transfer and localization of caesium, strontium and iodine in experimental animals and women // *Int. J. Radiat. Biol.*—1991.—60, N 3.—P. 553—555.
49. *Uma D. P., Prakash H. M.* Effect of low dose of 7 kVp X-rays on the intrauterine development of mice // *Experientia.*—1990.—46, N 5.—P. 511—513.
50. *Muller W.-U., Streffer C.* Lethal and teratogenic effects after exposure to X-rays at various times of early mouse gestation // *Teratology.*—1990.—42, N 6.—P. 643—650.
51. *Бочарова Л. П., Василенко О. В., Стрельникова Н. К.* Зависимость изменений репродуктивной функции мышей от дозы локального облучения, проведенного в разные сроки до и после зачатия // *Радиационная гигиена.*—Л., 1989.—С. 75—81.
52. *Jung T., Streffer C.* Association of protein phosphorylation and mitosis in normally dividing and X-irradiated 2-cell mouse embryos // *J. Reprod. and. Fert. Abst. Ser.*—1989.—N 3.—P. 18—21.

53. *Selby P. B., Lee S. S., Kelly E. M. et al.* Specific-locus experiments show that female mice exposed near the time of birth to low-LET ionizing radiation exhibit both a low mutational response and a dose-rate effect // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. Mutagen.*—1991.—249, N 2.—P. 351—367.
54. *Satow Y., Hori H., Lee J.-Y. et al.* Effect of tritiated water on female germ cells: Mouse oocytes killing and RBE // *Int. J. Radiat. Biol.*—1989.—56, N 3.—P. 233—299.
55. *Griffin C. S., Tease C., Fisher G.* The effect of low-dose X-irradiation on numerical and structural chromosome anomaly induction in mouse immature oocytes // *Mutat. Res.*—1990.—231, N 2.—P. 137—142.
56. *Cattanach B. M., Rasberry C., Beechly C.* Factors affecting mutation induction by X-rays in the spermatogonial stem cells of mice of strain 101/H // *Biol. mammal. germ cell mutagenesis.*—New York: Conf. Cold Spring Harbor, 1990.—P. 209—218.
57. *Straume T., Kwan T. Ch., Goldstein L. S. et al.* Measurement of neutron-induced genetic damage in mouse immature oocytes // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. Mutagen.*—1991.—248, N 1.—P. 123—133.
58. *Boerjan M. L., Saris L. A.* The effects of spermatozoa irradiation with X-rays on chromosome abnormalities and on development of mouse zygotes after delayed fertilization // *Mutat. Res. DNAGing.*—1991.—256, N 1.—P. 49—57.
59. *Tease Ch., Fisher G.* The influence of maternal age on radiation-induced chromosome aberrations in mouse oocytes // *Mutat. Res. Mutat. Res. Lett.*—1991.—262, N 1.—P. 57—62.
60. *Baker L. C., Sontag M. R., Allen J. W.* Stage-specific damage to synoptosomal complexes and metaphase chromosomes induced by X rays in male mouse germ cells // *Radiat. Res.*—1991.—125, N 2.—P. 187—196.
61. *Cai L., Wang M., Wang X.* Comparison of radiation-induced chromosome aberrations in germ cells of mice // *Chin. J. Radiol. Med. and Prot.*—1990.—10, N 6.—P. 379—382.
62. *De Boer P., Van Der Hoeven N.* Chromosome damage and non-disjunction measured at the first cleavage division in normal and chromosomally mutant female mice irradiated at the diakinesis stage of female meiosis // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. Mutagen.*—1991.—248, N 1.—P. 155—162.
63. *Ondrussekova K. I., Konecna H.* Frequency of chromosomal non-disjunction after low-dose irradiation in mice // *Mutat. Res. Environ. Mutagenes. and Related Subj.*—1989.—216, N 5.—P. 303—305.
64. *Wiley L. M.* What is the radiosensitive target of mammalian gametes and embryos at low doses of radiation? // *Biol. mammal. germ cell mutagenesis.*—New York: Conf. Cold Spring Harbor, 1990.—P. 299—310.
65. *Warner P., Wiley L. M., Ondiz D. J. et al.* Paternally inherited effects of gamma radiation on mouse preimplantation development detected by the chimera assay // *Radiat. Res.*—1991.—128, N 1.—P. 48—58.
66. *Straume T., Raabe O. G., Walsh K. G., Wiley L. M.* Inherited effects from irradiated mouse immature oocytes detected in aggregation embryo chimeras // *Mutat. Res.*—193.—287.—P. 243—251.
67. *Matsuda Y., Seki N., Utsugi-Takeuchi T. et al.* Changes in X-ray sensitivity of mouse eggs from fertilization to the early pronuclear stage, and their capacity // *Int. J. Radiat. Res.*—1989.—55, N 2.—P. 233—256.
68. *Jacquet P., Grinfeld S.* Influence of some methodological factors on the radiosensitivity of the mouse zygote // *Teratology.*—1990.—42, N 4.—P. 453—462.
69. *Nenot J. S.* Overview of the radiological accidents in the world, updated December 1989 // *Int. J. Radiat. Biol.*—1990.—57, N 6.—P. 1073—1085.
70. *Mole R. H.* Consideration sur le développement humain in utero. Applications a la protection radiologique // *J. Radiol.*—1991.—72, N 12.—P. 689—696.
71. *Treatment of extremely low doses* // *Radiol. Prot. Bull.*—1990.—N 109.—P. 3—4.
72. *Neel J. V., Schull W. J., Awa A. A. et al.* The children of parents exposed to atomic bombs: estimated of the genetic doubling dose of radiation for humans // *Amer. J. Hum. Genet.*—1990.—46.—P. 1053—1072.
73. *Ostedal P.* The Chernobyl accident: Fallout and possible effects in Norway // *Low dose radiation.*—London: Tylor and Francis, 1989.—P. 143—153.
74. *Рамайя Л. К., Померанцева М. Д., Шевченко В. А.* Генетические последствия аварии на Чернобыльской АЭС у домашних мышей // *Эволюц. и генет. исследования млекопитающих: Тез. докл. Всесоюз. совещ.*—Владивосток, 1990.—Ч. 2.—С. 143—145.
75. *Рябконов Н. И.* Сравнительный анализ влияния радиационного загрязнения на популяции двух видов мышевидных грызунов // *VI Съезд Бел. ОГиС: Тез. докл.*—Минск, 1992.—С. 16.
76. *Померанцева М. Д., Тестов Б. И., Рамайя Л. К. и др.* Генетические нарушения у лабораторных мышей, экспонированных в районе Чернобыльской АЭС // *Цитология и генетика.*—1990.—24, № 4.—С. 46—50.
77. *Померанцева М. Д., Чехович В. А., Рамайя Л. К. и др.* Генетические эффекты у мышей, экспонированных в 10-километровой зоне Чернобыльской АЭС // *Генетика.*—1990.—26, № 10.—С. 1870—1875.
78. *Чехович В. А., Померанцева М. Д., Рамайя Л. К., Шевченко В. А.* Генетические нарушения у лабораторных мышей, экспонированных в Чернобыльской АЭС спустя 4 года после аварии / Там же.—1993.—29, № 2.—С. 312—321.

79. Дарвин Ч. Происхождение видов.— М.: Изд-во Ю. Лепковского, 1907.— 430 с.
80. Боголюбовский С. Н. Происхождение и преобразование домашних животных.— М.: Сов. наука, 1959.— 593 с.
81. Шварц С. С. Проблемы domestификации растений и животных.— М.: Наука, 1972.— 316 с.
82. Беляев Д. К. Генетика и селекция новых пород сельскохозяйственных животных.— Алма-Ата: Наука, 1970.— 145 с.
83. Столина М. Р., Соломко А. П. Анализ репродуктивной функции самок лабораторных мышей СС57W/Му из чернойбыльской и киевской популяций // Актуальные проблемы влияния ионизирующих излучений на репродуктивную функцию: Тез. докл. конф. СНГ.— Обнинск, 1992.— С. 69—70.
84. Амаросьев А. П., Банецкая Н. В. Ближайшие и отдаленные эффекты комбинированного воздействия йода-131 и цезия-137 в малой дозе на яичники животных // Докл. АН Белоруси.— 1992.— 36, № 9—10.— С. 855—858.
85. Малащенко А. М., Семенов Х. Х. Роль генотипа самок в проявлении доминантных летальных мутаций, индуцированных тиофосфамидом в сперматиде самцов мышей // Генетика.— 1980.— 16, № 11.— С. 2002—2007.
86. Померанцева М. Д., Шевченко В. А., Рамайя Л. К., Тестов Б. В. Генетические повреждения у домовых мышей, обитающих в условиях повышенного фона радиации // Там же.— 1990.— 26, № 3.— С. 466—473.
87. Балонюв М. И., Четчуева М. Э., Померанцева М. Д. и др. Мутагенное действие ³H-тимидина на половые клетки самцов мыши // Там же.— 1992.— 28, № 3.— С. 147—154.
88. Столина М. Р. Генетичні ефекти у лінійних мишей СС57W/Му, індуковані малими дозами хронічного іонізуючого опромінення: Автореф. дис... канд. біол. наук.— Київ, 1994.— 20 с.
89. Соломко А. П., Столина М. Р. Генетические эффекты у самцов чернойбыльской популяции лабораторных мышей СС57W/Му, индуцированные малыми дозами сочетанного облучения // Актуальные проблемы влияния ионизирующих излучений на репродуктивную функцию: Тез. докл. конф. СНГ.— Обнинск, 1992.— С. 67.
90. Столина М. Р. Влияние хронического действия низких доз сочетанного внешнего и внутреннего излучения на репродуктивную функцию самцов и самок мышей линии СС57W/Му // Биополимеры и клетка.— 1993.— 9, № 3.— С. 49—52.
91. Столина М. Р., Соломко А. П., Глазко Т. Т. и др. Влияние малых доз хронического ионизирующего излучения на ранние этапы эмбриогенеза у мышей // Докл. АН Украины.— 1993.— № 6.— С. 171—176.
92. Евсиков С. В., Морозова Л. М., Соломко А. П. Роль ядерно-цитоплазматического соотношения в регуляции развития млекопитающих. Развитие зигот с уменьшенным объемом цитоплазмы // Биополимеры и клетка.— 1989.— 5, № 5.— С. 87—93.
93. Goldbard S. B., Warner C. M. Genes affect the timing of early mouse embryo development // Biol. Reprod.— 1982.— 27, N 2.— P. 419—424.
94. Lutz S. E., Hübisch T. J., Dewey M. G. Genetic control of juvenile growth rate in mice: variation between a congenic strain and its background strain // J. Hered.— 1989.— 80, N 4.— P. 264—267.
95. Морозова Л. М., Столина М. Р., Соломко А. П. Оптимизация системы для проведения генетико-эмбриологических исследований на инбредных линиях мышей. 2. Сравнение способности к оплодотворению *in vitro* у инбредных линий мышей С57В1/6j и ВАLB/cLac // Биополимеры и клетка.— 1992.— 8, № 3.— С. 33—36.
96. Chaillet J. R., Vogt Th. F., Beier D. R., Leder Ph. Parental-specific methylation of an imprinted transgene is established during gametogenesis and progressively changes during embryogenesis // Cell.— 1991.— 66, N 1.— P. 77—83.
97. Billen D. Spontaneous DNA damage and its significance for the «negligible dose» controversy in radiation protection // Radiat. Res.— 1990.— 124, N 2.— P. 242—245.
98. Bredford J. S. Sublethal damage, potentially lethal damage, and chromosomal aberrations in mammalian cells exposed to ionizing radiations // Int. J. Radiat., Oncol. Biol., Phys.— 1991.— 21, N 6.— P. 1457—1469.